

СОЛДАТОВА А. А., КАПКАЕВА Р. Х., МАТВЕЕВА Л. В., МОСИНА Л. М.
СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ С НПВП-ГАСТРОПАТИЯМИ

Аннотация. Обследованы 25 здоровых лиц и 25 больных с неврологическими заболеваниями, имеющих проявления гастропатий, возникших на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. У обследованных пациентов были выявлены изменения показателей гуморального звена иммунитета, отличные от значений здоровых лиц, более выраженные у больных, принимающих неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

Ключевые слова: гастропатия, нестероидные противовоспалительные препараты, В-лимфоциты, иммунокомплексный синдром.

SOLDATOVA A. A., KAPKAEVA R. KH., MATVEEVA L. V., MOSINA L. M.
HUMORAL IMMUNITY IN NEUROLOGICAL PATIENTS
WITH NSAID GASTROPATHY

Abstract. The study included 25 healthy subjects and 25 neurological patients with different manifestations of gastropathy occurring in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. The studied patients showed changes in the indices of humoral immunity different from the healthy subjects. The changes were more obvious in individuals taking non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: gastropathy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, B-lymphocytes, immune complex syndrome.

Введение. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются при терапии соматических заболеваний. Нерациональный пероральный прием данных лекарственных средств может оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку (СО) гастродуоденальной зоны (ГДЗ), запуская воспалительно-дистрофический и язвенный процесс, нарушая мукозальную иммунную защиту.

Ключевую роль в патогенезе НПВП-гастропатии играет ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Угнетение активности ЦОГ-1 приводит к снижению синтеза простагландинов (PG) E₂ и PGI₂, которые выполняют «цитопротективную» функцию в СО желудка [1; 2]. Считается [3; 4], что поражение СО ГДЗ под действием НПВП протекает в 3 стадии: 1) торможение синтеза PG в СО; 2) уменьшение опосредованной PG выработки защитной слизи и бикарбонатов; 3) появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией.

Изменение на фоне приема НПВП моторики органов ГДЗ приводит к усугублению язвенно-геморрагических повреждений СО [4; 5]. Кроме того, прямое «контактное» повреждающее действие НПВП обусловлено их способностью непосредственно проникать в клетки эпителия в кислой среде, где они вызывают обратную диффузию H^+ , нарушают качество слизи и снижают концентрацию бикарбонатов. Вследствие этого СО желудка становится более доступной для местного токсического повреждения соляной кислотой, желчными кислотами и кислотными печеночными метаболитами НПВП, панкреатическими ферментами на фоне дуоденогастрального рефлюкса [1; 2; 6, с. 81-89].

При длительном применении НПВП оказывают иммуносупрессивный эффект: за счет снижения проницаемости капилляров затрудняется контакт иммунокомпетентных клеток и антител с антигеном [3; 7, с. 18-27]. Имеющиеся научные сведения не в полной мере отражают изменения гуморального иммунитета при НПВП-гастропатии.

Цель работы: изучить влияние селективных (с-НПВП) и неселективных НПВП (н-НПВП) на состояние гуморального звена иммунитета у больных неврологического профиля с гастропатологией.

Материал и методы. Обследованы при получении информированного согласия 25 практически здоровых лиц, не имеющих на момент обследования анамнестических, клинических и лабораторных признаков гастропатии и иммунопатологии – I группа. II группу составили 25 больных с неврологическими заболеваниями (остеохондроз позвоночника, деформирующий остеоартроз), имеющие различные проявления гастроэнтеропатий, возникшие на фоне приема НПВП.

Пациенты в возрасте 29-74 лет находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Республиканской клинической больницы № 4, продолжительность заболевания составляла от 3 до 31 года. Среди обследуемых 44% пациентов принимали н-НПВП (Iа группа), 56% – с-НПВП (Iб группа).

Применяли следующие методы исследования: клиническо-анамнестический, лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), инструментальные (рентгенография пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопия), иммунологические. Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по содержанию В-лимфоцитов, иммуноглобулинов (Ig) M, IgG, IgA сывороточного, секреторного (sIgA), IgE, общего комплемента, уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крупных, средних и мелких размеров.

Кровь в количестве 6 мл забирали с помощью шприца в утренние часы натощак из локтевой вены. Для иммунограммы 3 мл помещали в пробирку с 0,5 мл раствора гепарина

(200 Ед/мл), оставшиеся 3 мл – в сухую стерильную пробирку для определения иммуноглобулинов иммуноферментным методом.

Результаты. Относительное количество В-лимфоцитов у пациентов, принимавших н-НПВП, в среднем составило $13,43 \pm 2,12$ %, что на 90,5 % ($p < 0,01$) выше, чем в I группе ($7,05 \pm 0,46$ %). Среди пациентов, принимавших с-НПВП, относительное количество В-лимфоцитов составило $9,25 \pm 0,81$ %, что на 31,2 % ($p < 0,05$) превысило значения здоровых лиц и на 31,1 % ($p < 0,05$) было меньше, чем в II а группе.

Абсолютное количество В-лимфоцитов в среднем по II а группе составило $0,236 \pm 0,024 \times 10^9$ /л, что на 53,2 % ($p < 0,01$) превысило значения I группы ($0,154 \pm 0,014 \times 10^9$ /л). Среди пациентов, принимавших с-НПВП, абсолютное количество В-лимфоцитов в среднем по группе составило $0,220 \pm 0,019 \times 10^9$ /л, что на 42,9 % выше, чем в I группе ($p < 0,01$), значимо не отличалось от средних данных II а группы.

У пациентов, принимавших н-НПВП, содержание IgM в среднем составило $93,29 \pm 4,18$ мг/мл, что не отличалось ($p > 0,05$) от значений I группы ($92,55 \pm 8,03$ мг/мл). Уровень IgM у больных II б группы – $98,50 \pm 6,50$ мг/мл – проявил тенденцию к увеличению (+6,4 %) относительно I группы ($p > 0,05$).

Среднее содержание IgG в II а группе составило $1105,71 \pm 44,56$ мг/мл, что на 13,5 % ($p < 0,05$) было выше, чем в I группе ($974,10 \pm 38,93$ мг/мл). Количество IgG у больных, принимавших с-НПВП, проявило тенденцию к увеличению (+2,5 %) относительно I группы ($p > 0,05$).

У 14,3 % больных, использовавших н-НПВП, уровень IgA был увеличен на 28 %, а в среднем по группе составил $197,14 \pm 16,45$ мг/мл, что на 14,9 % ($p > 0,05$) превысило значения I группы ($171,52 \pm 13,39$ мг/мл). У обследованных больных, использовавших с-НПВП, содержание IgA в среднем составило $126,75 \pm 11,83$ мг/мл, что было ниже на 26,1 % ($p \leq 0,01$), чем в I группе, и на 35,7 % ($p < 0,001$), чем в II а группе.

Содержание в сыворотке крови sIgA у 45,5 % пациентов, принимающих неселективные НПВП, превышало верхнюю границу нормы (5,47 пг/мл), в среднем по II а группе составило $4,92 \pm 0,31$ пг/мл, что на 96 % было выше ($p < 0,001$), чем в I группе ($2,51 \pm 0,25$ пг/мл). У 56,8% больных, принимающих селективные НПВП, сывороточный уровень sIgA крови был увеличен, в среднем по II б группе составил $5,84 \pm 0,35$ пг/мл, что было выше на 132,7 % ($p < 0,001$), чем в I группе, и на 18,7 %, чем в II а группе ($p \leq 0,05$). Увеличение уровня sIgA в сыворотке больных, принимающих неселективные и селективные НПВП, может указывать на раздражение слизистых оболочек, напряженность местного иммунитета и повышение сосудистой проницаемости.

Уровень общего IgE среди больных, применяющих неселективные НПВП, был увеличен у 63,7 % обследованных, в среднем по II а группе составил $101,36 \pm 8,10$ МЕ/мл и на 387 % ($p < 0,001$) превысил значения I группы ($20,8 \pm 2,60$ МЕ/мл). Среди больных, применяющих селективные НПВП, уровень общего IgE был увеличен у 28,4 % обследованных, в среднем составил $40,31 \pm 3,35$ МЕ/мл, что на 93,8 % ($p < 0,001$) больше, чем в I группе, на 60,2 % ($p < 0,001$) меньше, чем в II а группе. Клинических признаков и анамнестических указаний на наличие аллергии у обследованных пациентов не было, поэтому повышение уровня общего IgE может свидетельствовать о напряженности местного иммунитета и присоединении инфекционно-аллергического компонента, способствующего прогрессированию атрофических и язвеногенных процессов в СО ГДЗ.

У больных, принимавших н-НПВП, уровень комплемента в среднем составил $5,19 \pm 0,28$ усл.ед., что на 15,3 % ($p \leq 0,05$) выше, чем в I группе ($4,5 \pm 0,21$ усл. ед.). У пациентов, принимавших с-НПВП, содержание комплемента составило $5,66 \pm 0,34$ усл.ед., что на 25,8 % было выше, чем в I группе ($p < 0,01$).

Содержание ЦИК крупных размеров у пациентов, принимавших н-НПВП, в среднем составило $15,71 \pm 1,26$ усл. ед., что на 323,5 % выше, чем в I группе ($p < 0,001$). Аналогичный показатель у пациентов, принимавших с-НПВП, в среднем составил $7,5 \pm 0,52$ усл. ед., что на 102,2 % выше, чем в I группе ($p < 0,001$).

Средний уровень ЦИК средних размеров у пациентов, принимавших н-НПВП, составил $22,86 \pm 1,77$ усл.ед., что на 94,9 % ($p < 0,001$) выше, чем в I группе ($11,73 \pm 0,58$ усл.ед.). Среди пациентов, принимавших с-НПВП, уровень ЦИК средних размеров был увеличен у 37,5 % обследованных и в среднем по группе составил $15,13 \pm 1,08$ усл. ед., что на 29 % было выше, чем в I группе ($p < 0,05$).

Содержание ЦИК мелких размеров у пациентов, принимавших н-НПВП, в среднем составило $102,86 \pm 9,43$ усл.ед., что на 187,3 % выше, чем в I группе ($p < 0,001$). Содержание ЦИК мелких размеров у пациентов, принимавших с-НПВП, в среднем составило $92,5 \pm 8,47$ усл.ед., что на 158,4 % превысило значения I группы ($p < 0,001$).

Заключение. У обследованных больных неврологического профиля с НПВП-гастропатией выявлялись изменения показателей гуморального иммунитета, отличные от значений здоровых лиц. Повышение количества В-лимфоцитов, более выраженное у больных, принимавших н-НПВП, на фоне увеличения уровня IgG и IgA, комплемента, ЦИК всех размеров является лабораторным подтверждением активно текущего воспалительного процесса с присоединением иммунокомплексного компонента и указывает на недостаточную противовоспалительную эффективность н-НПВП. Повышение комплементарной активности возможно свидетельствует о снижении комплементсвязывающей способности антител, что в

условиях увеличения ЦИК может привести к иммунокомплексному повреждению тканей и особенно актуально в данной группе больных. Увеличение уровня sIgA и IgE косвенно указывает на раздражение слизистых оболочек, напряженность мукозального иммунитета и повышение сосудистой проницаемости. Наблюдающиеся изменения показателей у больных требуют коррекции их терапии с добавлением препаратов, улучшающих микроциркуляцию крови и сорбцию антигенов, ЦИК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуганиева Д. И. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 6. – С. 23-29.
2. Новиков В. Е., Крюкова Н. О., Крикова А. В. НПВП-индуцированные гастропатии и их профилактика // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 26-30.
3. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. – Смоленск, 2008. – 54 с.
4. Wallace J. L. Prostaglandins, NSAIDs and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88. – P. 1547-1565.
5. Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y. COX inhibition and NSAIDs-induced gastric damage-roles in various pathogenic events // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5, № 5. – P. 475-486.
6. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М.: ИМА-пресс, 2009. – 168 с.
7. Клиническое применение нестероидных противовоспалительных препаратов / сост. О. В. Симонова, Б. Ф. Немцов. – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2007. – 123 с.