

На правах рукописи

Матвеева Любовь Васильевна

РОЛЬ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ И НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОМА
В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕДРАКА И РАКА ЖЕЛУДКА

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор

Стенина Марина Александровна

доктор медицинских наук,
профессор

Мосина Лариса Михайловна

Официальные оппоненты:

Кадагидзе Заира Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии опухолей Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации

Калюжин Олег Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Нестерова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры иммунологии и аллергологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.002 на базе ФГАОУ ВО РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.002
кандидат медицинских наук, доцент

Баткаева Надежда Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак желудка (РЖ) – одно из самых широко распространенных в мире онкологических заболеваний, обладающих высокой летальностью. В России в 2013 г. в структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования (ЗНО) желудка занимали 4-е ранговое место (8,6%) у мужского населения, 5-е (5,5%) – у женского, в 2016 г. – 4-е ранговое место (7,8%) у мужского населения, 6-е (4,8%) – у женского [Каприн А.Д., 2015, 2018]. Важно, что РЖ в более 70% случаев диагностируется на III–IV стадии, что обуславливает низкую выживаемость и высокую летальность. В России смертность от ЗНО желудка в 2013 г. составила 11,7% у мужчин, 10% у женщин – второе ранговое место после опухолей трахеи, бронхов, легкого, в 2016 г. – 10,8% у мужчин, 9,1% у женщин [Каприн А.Д., 2015, 2018]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. в мире зафиксированы 1 миллион 30 тысяч случаев заболевания и 783 тысячи случаев смерти от РЖ.

Распределение больных РЖ по полу выявило постепенное ежегодное повышение числа мужчин и уменьшение женщин. Эти изменения могут быть обусловлены увеличением злоупотребления мужчинами алкоголем, табакокурением с развитием иммунной недостаточности и последующим ростом заболеваемости хроническим гастритом (ХГ), язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), являющимися предраковыми заболеваниями.

Чаще РЖ у мужчин диагностируется в 50–75 лет, у женщин – в 65–80 лет. Удельный вес ЗНО желудка (8% у мужчин, 5,9% у женщин) определяет их значимость в старшей возрастной группе (60 лет и более). Отмечается, что в возрасте 30-59 лет доля ЗНО желудка составляет 5% [Каприн А.Д., 2018]. Единичные случаи данной патологии встречаются и в 15-24-летнем возрасте, что свидетельствует об омоложении РЖ.

ВОЗ рекомендует различать предраковые состояния – клиничко-патологические состояния, способные при определенных условиях привести к раку, и предраковые изменения – гистологически доказанные изменения, достоверно свидетельствующие о развитии процесса в сторону канцерогенеза, но недостаточные для установления диагноза рака в настоящий момент [Харнас С.С., 2006]. По степени вероятности развития РЖ предраковые состояния и изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) делят на группы [Schlemper R.L., 2000]. К абсолютно предраковым с риском малигнизации 70-90 % относят дисплазию СОЖ, семейный аденоматозный полипоз, аденоматозные полипы, к безусловно предраковым (риск – 20-70 %) – инфекция *Helicobacter (H.) pylori*, атрофический пангастрит, кишечная метаплазия СОЖ, к определенно предраковым (риск – 10–20 %) – аутоиммунный атрофический гастрит, к вероятно предраковым (риск – 5–10 %) – гиперпластическая гастропатия, к возможно предраковым (риск – <5%) – гиперпластические полипы, доброкачественные язвы желудка.

Учитывая рост заболеваемости населения ХГ, ЯБЖ и высокую смертность от РЖ (2-е место среди онкозаболеваний) [Залуцкий И.В., 2009; Каприн А.Д., 2015; www.mednet.ru], определение патогенетических, диагностических особенностей нозологических форм заболеваний желудка становится задачей не только гастроэнтерологов, но и многих других специалистов.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время активно исследуется проблема дифференциации предопухолевых и опухолевых заболеваний различной локализации, в том числе и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [Авдеенко Т.В., 2010; Ляпунова В.Н., 2013; Dicksved J., 2009], модернизируются уже известные и предлагаются новые методы диагностики [Маев И.В., 2009; Shibata T., 2009; Zhang J., 2017], продолжается поиск показателей, обладающих высокими специфичностью, чувствительностью и прогностической значимостью [Искакова С.С., 2013; Маев И.В., 2016; Lieto E., 2008; Sun P., 2011; Tao L.L., 2014].

Развитию патологического процесса в желудке содействует ряд микроорганизмов, способных длительно персистировать, нарушать баланс нормомикробиоценоза, поддерживать хроническое воспаление, нарушать трофику тканей и нейроиммунную регуляцию [Чернин В.В., 2010, 2011; Ткаченко Е.И., 2008]. Е. И. Ткаченко (2014) предлагает считать дисбиоз закономерным следствием и в ряде случаев – причиной любой патологии.

Известно [Ярилин А.А., 2010; Хаитов Р.М., 2013], что изменения иммунных механизмов могут, как приводить к развитию, способствовать прогрессированию и хронизации патологического процесса, так и восстанавливать нарушенные функции, активировать регенераторный потенциал организма. Динамика нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий, среди которых важную роль играют цитокиновые реакции, регулирует состояние СОЖ.

Установление связи между иммунными и микробиомными реакциями с риском развития рака может привести к объяснению этиопатогенеза рака, потенциально раскрывая новую парадигму исследований для лечения и профилактики рака.

Цель исследования – установить особенности функционирования иммунной системы и нарушений микробиома в ассоциации с морфофункциональными изменениями с уточнением причинно-следственных взаимосвязей в иммунопатогенезе предраковых состояний и рака желудка.

В процессе выполнения работы решались следующие **задачи**:

1. Изучить состояние клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета с установлением особенностей иммунопатогенеза при предраке (атрофическом гастрите, язвенной болезни, полипозе желудка) и раке желудка.
2. Исследовать комплекс про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови для уточнения их иммунопатогенетической роли при предраке и раке желудка.
3. Определить сывороточный уровень молекулярно-биологических онкомаркеров для верификации предраковых изменений и состояний, а также рака желудка.
4. Оценить состояние микробиоценоза желудка и толстой кишки при атрофическом гастрите, язвенной болезни, полипозе, раке желудка.
5. Изучить функциональные особенности СОЖ при предраке и раке желудка.
6. Оценить корреляционные взаимосвязи между дисрегуляторными иммунными процессами, состоянием микробиоценоза, морфофункциональными нарушениями слизистой оболочки желудка при атрофическом гастрите, язвенной болезни, полипозе, раке желудка.
7. Разработать иммунодиагностические, прогностические критерии для верификации предрака и рака желудка.

Исследование выполнено в соответствии с планом работы Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва» по приоритетному направлению «Медицинские основы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте», по проблеме «Исследование иммунопатогенетических аспектов развития патологии желудка»; при финансовой поддержке гранта Союза инновационно-технологических центров России (2011 г.), программ «Студенческие объединения как креативная составляющая научно-образовательного процесса в национальном исследовательском университете» (2012-ПСО-104, 2014-ПСО-102, 2012–2014 гг.).

Научная новизна

1. Выявлены особенности иммунной дисрегуляции при предраке желудка в виде клеточного и цитокинового дисбаланса: увеличение цитотоксичности нейтрофильных гранулоцитов (НГ), количества естественных киллерных клеток, хелперных и цитотоксических CD3⁺-лимфоцитов, уменьшение количества CD19⁺-лимфоцитов с дисиммуноглобулинемией, накопление ЦИК, гиперсекреция провоспалительных цитокинов при неизменном или сниженном уровне IL-10.
2. Установлена специфика иммунной дисрегуляции при РЖ в виде дискордантности клеточных и цитокиновых изменений: увеличение количества моноцитов и НГ, усиление цитотоксичности НГ, уменьшение количества естественных киллеров, Т-цитотоксических клеток, CD19⁺-лимфоцитов с пангипериммуноглобулинемией на фоне увеличения ЦИК и гиперсекреции про- и противовоспалительных цитокинов.
3. При РЖ обнаружено достоверное превалирование увеличенных сывороточных уровней IFN- α , IFN- γ , TNF- α , MCP-1, VEGF, IL-10 над значениями при предраковых состояниях желудка.
4. Впервые проведено сочетанное определение корреляционных связей иммунных факторов, онкомаркеров, показателей секреторной активности желудочных желез, дисбиоза гастродуоденальной зоны (ГДЗ), толстого кишечника при предраковых изменениях, состояниях желудка и раке желудка с установлением диагностической ценности показателей.

5. Разработаны прогностические модели развития предраковых изменений желудка, РЖ на основе оценки количества сывороточных цитокинов и других иммунных факторов, состояния микробиоценоза ГДЗ, толстого кишечника, морфофункциональных изменений СОЖ.
6. Впервые предложено исследовать количество фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови для диагностики атрофического гастрита.
7. Разработан и предложен способ прогнозирования течения ЯБЖ на основе сочетанной дефиниции сывороточной концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA), пепсиногена (PG)-2, ракового антигена (СА) 72-4; показано одновременное прогрессирующее увеличение их количеств при утяжелении течения ЯБЖ.
8. Разработан способ иммунодиагностики заболеваний ГДЗ, включающий определение локализации и выраженности заболеваний по клиническим критериям и количеству сывороточного sIgA, титру суммарных антител (САТ) к CagA *H. pylori*, PG-1, PG-2.
9. Впервые для выявления онкотрансформации желудочного эпителия предложено сочетанное определение в сыворотке крови количества VEGF, раково-эмбрионального антигена, PG-1 с интерпретацией изменений в ассоциации с секреторной активностью СОЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в значительном расширении представления о роли иммунной дисрегуляции и нарушений микробиома, ассоциированных с морфофункциональными изменениями, в иммунопатогенезе предрака и рака желудка, выявлении их иммунопатогенетических особенностей.

Практическая значимость работы состоит в установлении иммунодиагностических и прогностических критериев предраковых состояний и изменений желудка, РЖ, что определяет улучшение их дифференциации, может способствовать ранней диагностике в качестве скрининговых программ:

- разработаны прогностические модели развития предраковых изменений желудка, РЖ на основе определения количества сывороточных цитокинов и других иммунных факторов, состояния микробиоценоза ГДЗ, толстого кишечника, морфофункциональных изменений СОЖ;

- разработан и предложен способ диагностики атрофического гастрита, основанный на дефиниции сывороточной концентрации VEGF: при значении показателя выше 226 пг/мл устанавливают наличие атрофии слизистой оболочки ГДЗ (патент РФ на изобретение №2474824 «Способ диагностики атрофического гастрита»);

- разработан способ прогнозирования течения ЯБЖ, основанный на сочетанном определении сывороточной концентрации sIgA, PG-2, СА 72-4: по выраженности превышения дискриминационного сывороточного уровня СА 72-4 и sIgA в сочетании с высоким PG-2 прогнозируют среднетяжелое или тяжелое течение ЯБЖ;

- разработан и предложен способ иммунодиагностики заболеваний ГДЗ по наличию клинических критериев, положительного титра САТ к CagA *H. pylori*, дефиниции сывороточных концентраций sIgA, PG-1, PG-2 (патент РФ на изобретение №2677228 «Способ иммунодиагностики заболеваний гастродуоденальной зоны»);

- разработан и предложен способ иммунодиагностики РЖ, основанный на сочетанном определении сывороточной концентрации VEGF, РЭА, PG-1 (патент РФ на изобретение №2580309 «Способ иммунодиагностики рака желудка»).

3 рационализаторских предложения приняты МГУ им. Н. П. Огарёва к использованию: №1153 «Способ диагностики обострения ЯБЖ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*», №1154 «Способ диагностики обострения ЯБЖ, ассоциированной с герпесвирусами», №1156 «Способ иммунодиагностики обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением».

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось использование эмпирических методов научного познания – наблюдение и анализ. У больных ХГ, ЯБЖ, полипозом желудка, РЖ системные иммунные изменения, состав желудочной и кишечной микробиоты, нарушения секреторной активности желудочных желез, морфологической целостности СОЖ определяли с помощью клинико-инструментальных и лабораторных

исследований. Математическую обработку результатов проводили с помощью современных методов вариационной статистики, корреляционного и регрессионного анализа.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. При предраке и раке желудка имеются дисрегуляторные процессы в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы на фоне цитокинового дисбаланса, более выраженные при раке желудка.
2. При предраке и раке желудка выявляются изменения микробиоценоза желудка и толстой кишки, степень их выраженности ассоциирована с особенностями патоморфогенеза слизистой оболочки желудка и системными иммунными реакциями.
3. Патогенез предрака желудка и онкотрансформация желудочного эпителия определяются характером дисрегуляторных процессов в иммунной системе, изменениями микробиоценоза желудка и толстой кишки, секреторной активности желудочных желез, а также силой и направлением корреляционных взаимосвязей между патогенетическими звеньями.

Степень достоверности результатов

Использование современных методов клиничко-лабораторного обследования и статистической обработки данных, обеспечивающих решение поставленных задач, определяют достоверность результатов диссертационного исследования. Сформулированные положения, выводы, практические рекомендации аргументированы и логически обоснованы.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 81 научная работа, в том числе 11 статей в журналах базы Scopus, 16 статей и 16 тезисов в рецензируемых журналах из списка ВАК, монография, глава в коллективной монографии, 1 учебное пособие, получены 3 патента РФ на изобретение, зарегистрированы 3 рационализаторских предложения.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях МГУ им. Н.П. Огарёва «Огаревские чтения» (Саранск, 2008–2018), научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов (Саранск, 2008–2018), I–III Всероссийских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (Саранск, 2012–2014), Международной конференции «Молекулярные механизмы роста и прогрессии злокачественных новообразований» (Москва, 2014), X, XII Международных Пироговских научных медицинских конференций студентов и молодых ученых (Москва, 2015, 2017), XV, XVI Всероссийских научных форумах с международным участием им. акад. В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015, 2017).

Заключение об апробации диссертационной работы принято на заседании кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», протокол № 3 от 12 марта 2019 г.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность поликлинического, абдоминального отделений, клиничко-биохимической лаборатории ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер»; аллергологического, гастроэнтерологического отделений, клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница». Разработанные положения используются в научной деятельности и учебном процессе кафедр иммунологии, микробиологии и вирусологии, госпитальной терапии, онкологии ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва».

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Область исследования диссертации соответствует формуле специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология», а именно пункту 1 – «Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии)», пункту 2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

Личный вклад автора

Автором составлен план и дизайн исследования, проведен анализ источников литературы по изучаемой проблеме, проведено комплексное обследование 204 больных с предопухолевыми

заболеваниями, 40 больных РЖ и 40 клинически здоровых лиц. Лично автором проведены клинико-anamnestическое обследование пациентов, дыхательный уреазный тест (Хелик-тест), иммуноферментный анализ сыворотки крови. Под руководством соответствующих специалистов автор принимал участие в морфологической оценке СОЖ, рН-метрии, микробиологическом, иммунологическом обследовании пациентов. Автору принадлежит ведущая роль в сборе информации по теме диссертации, в анализе и обобщении результатов, написании статей.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 334 страницах, включает в себя 74 таблицы, 98 рисунков, в том числе 24 микрофотографии СОЖ, и состоит из разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследований», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Выводы», приложений. Указатель литературы содержит 345 источника, из них 219 отечественных и 126 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 244 пациентов с предопухолевыми заболеваниями и раком желудка, отвечающих критериям включения в группы сравнения, и 40 здоровых добровольцев, вошедших в контрольную группу.

Критериями включения в контрольную группу явились:

- информированное согласие на участие в исследовании;
- отсутствие при обследовании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков онкозаболевания и обострения гастропатологии.

Критериями включения в группы сравнения явились:

- информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- наличие предопухолевого заболевания желудка (хронический хеликобактерный гастрит, атрофический гастрит, язвенная болезнь, полипоз желудка);
- наличие злокачественного новообразования желудка.

Критерии не включения в контрольную группу и группы сравнения:

- наличие острых инфекционных заболеваний;
- наличие ассоциированных клинических состояний в стадии субкомпенсации, декомпенсации (сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани);
- наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения (бронхит, гепатит, пиелонефрит, цистит);
- тяжелая сердечная, дыхательная, печеночная, почечная недостаточность;
- состояния, препятствующие проведению рН-метрии, ЭГДС (ожоги, дивертикулы, стриктуры пищевода, аневризма аорты);
- наличие предопухолевого и/или опухолевого заболевания внежелудочной локализации;
- прием иммуномодуляторов и/или вакцин в течение последних 6 месяцев;
- предшествующий данному обследованию прием антибактериальных и/или антисекреторных препаратов в течение последних 6 месяцев;
- проведение химиотерапии или комбинированного лечения рака желудка.

Критерий исключения из контрольной группы и групп сравнения:

- отказ от участия в исследовании.

Обследование (рисунок 1) проводилось на клинических базах: Мордовская республиканская центральная клиническая больница (МРЦКБ), Краснослободская центральная районная больница (ЦРБ), Мордовский республиканский онкологический диспансер (МРОД), бактериологический отдел центральной клинико-диагностической лаборатории (ЦКДЛ) Республиканской клинической больницы (РКБ) №4; с 1 февраля 2011 года по 24 августа 2017 года; при финансовой поддержке гранта Союза инновационно-технологических центров России (договор №18-11 от 11 апреля 2011 г.), программ «Студенческие объединения как креативная составляющая научно-образовательного процесса в национальном исследовательском университете» (2012–2014 гг.).

Исследования соответствуют этическим и правовым нормам, законодательным требованиям документов, регламентирующих проведение биомедицинских исследований с участием человека, действующего законодательства Российской Федерации и Республики Мордовия, одобрены Локальным этическим комитетом Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва (заключение № 254 от 22.09.2010 г.).

Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинических проявлений и подтверждали с помощью физикальных, биохимических, эндоскопических, ультразвуковых, морфологических методов исследования. Использовали лабораторные и инструментальные методы исследования, рекомендованные в стандарте медицинской помощи больным ХГ, в стандарте специализированной медицинской помощи при ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки, в стандарте медицинской помощи больным со ЗНО желудка. Анализировали истории болезни и карты амбулаторного наблюдения с целью подтверждения имевшихся в анамнезе заболеваний, анамнестические, физикальные данные, результаты оценки состояния внутренних органов заносили в индивидуальные регистрационные карты обследуемых.

Больные с обострением ХГ были разделены на группы в зависимости от стадии, определенной морфологически. В 1-ю группу вошли 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, во 2-ю – 40 больных очагово-атрофическим гастритом (I–II стадия), в 3-ю – 40 пациентов с распространенным атрофическим гастритом (III–IV стадия). Пациенты с обострением ЯБЖ были объединены в 4-ю группу (n=42), больные полипозом желудка (n=40) – в 5-ю группу. 40 больных РЖ вошли в 6-ю группу.

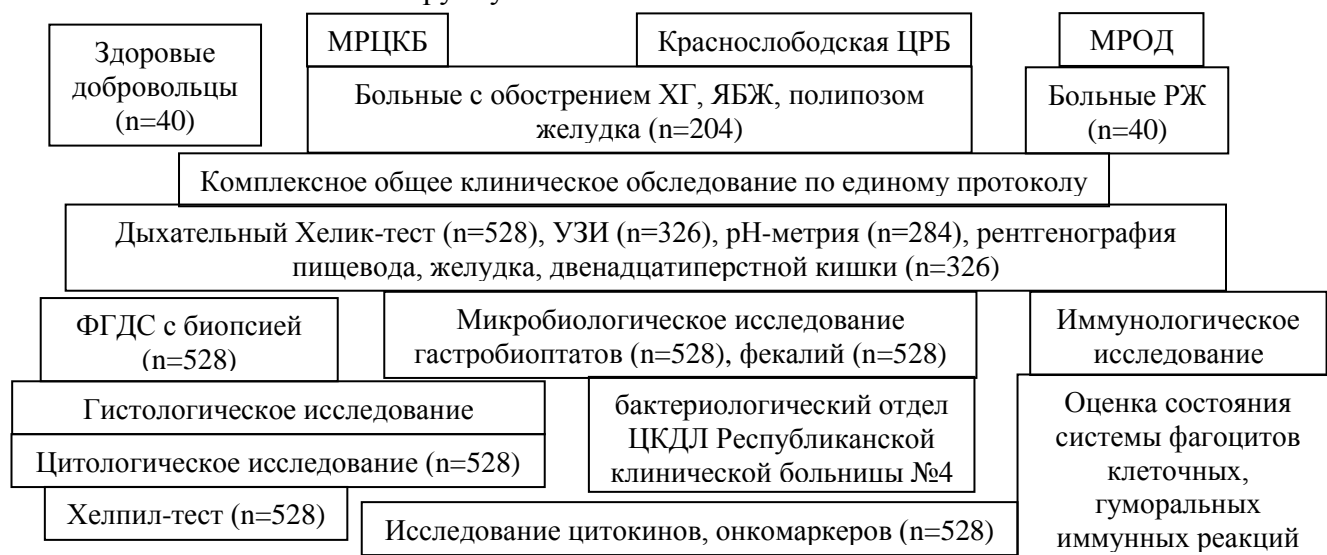


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Легкое течение ЯБЖ было определено у 12 (28,6%) больных 4-й группы, течение средней тяжести – у 20 (47,6%), тяжелое течение – у 10 (23,8%).

При клинико-анамнестическом обследовании у пациентов отмечались проявления инфекции *Herpesvirus simplex* – зуд кожи носогубного треугольника (у 95,1% – при осмотре), везикулезные высыпания на лице (у 95,1% – в анамнезе, у 20,5% – при осмотре), субфебрилитет (у 100% – в анамнезе, у 93,4% – при осмотре). Пастозность стоп, голеней у 4,32% больных с обострением атрофического ХГ, ЯБЖ, полипозом желудка являлась симптомом варикозного расширения вен нижних конечностей, у 30% больных РЖ усиливалась гипопротеинемией и снижением онкотического давления.

При обследовании использовали клинико-лабораторные методы: оценка общего анализа крови, мочи, биохимический анализ крови.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки осуществлялось на основе общепринятой методики эндоскопами «Olimpus» Exera (CIF160) врачами-эндоскопистами МРЦКБ, Краснослободской ЦРБ, МРОД.

Кратковременную (2-часовую) стандартную внутрижелудочную рН-метрию проводили на аппарате ацидогастрометр-03 (АГМ-03) (ЗАО НПП «Исток-Система», Россия). В качестве стимулятора желудочной секреции использовался 0,1% раствор гистамина дигидрохлорида в

субмаксимальной дозировке (0,01 мг/кг массы тела). Состояние кислотообразующей функции тела желудка и кислотонейтрализующей функции антрального отдела оценивали, сравнивая со стандартизированными значениями рН в базальных и стимулированных условиях. При эндоскопической рН-метрии у больных РЖ изучали базальный уровень рН в отделах желудка.

Инструментальная диагностика также включала проведение рентгенографии органов грудной полости, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, электрокардиографии.

У обследованных лиц при ЭГДС проводили забор материала при прицельной биопсии: из антрального, фундального отделов, тела желудка (по два гастробиоптата) дважды: при поступлении и на 10 день терапии или в день оперативного вмешательства. Материал доставляли в патогистологическую и микробиологическую лаборатории для дальнейшего исследования.

Кровь на иммунологическое обследование забиралась до и после (на 10 день) терапии, до и после (на 3-й день) оперативного вмешательства в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 3 мл в пробирку с ЭДТА и 5 мл в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре (20–25 °С). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в отдельные стерильные пробирки, образцы хранились при температуре не выше –20 °С до процедуры иммуноферментного анализа.

Фекалии для микробиологического исследования на дисбиоз собирали дважды: при поступлении и на 10 день терапии или на 3-й день после оперативного вмешательства (гастрэктомии). Материал после естественной дефекации собирали из последней порции фекалий в количестве 1–2 г в специальный стерильный одноразовый контейнер, выдаваемый накануне бактериологическим отделом ЦКДЛ РКБ №4 (заведующий – *Елизарова С.А.*), и доставляли в лабораторию в течение 1–1,5 часов после взятия пробы.

Отдаленный прогноз анализировали по данным прямых и телефонных контактов с пациентами, родственниками, амбулаторным картам (результаты ЭГДС, гистологического исследования гастробиоптатов) в течение 5 лет (таблица 1), летальных исходов не наблюдалось.

Таблица 1 – Морфологические исходы предраковых состояний (абс., %)

Показатель	Нарастание стадии гастрита	Нарастание степени дисплазии	Смена тонкокишечной метаплазии на толстокишечную	Развитие рака желудка
1-я группа	18 (42,9%)	–	–	–
2-я группа	20 (50,0%)	20 (50,0%)	20 (50,0%)	2 (5,0%)
3-я группа	26 (65,0%)	26 (65,0%)	26 (65,0%)	5 (12,5%)
4-я группа	27 (64,3%)	26 (61,9%)	26 (61,9%)	4 (9,5%)
5-я группа	аденоматозные полипы	5 (41,2%)	5 (41,2%)	5 (41,2%)
	гиперпластические полипы	16 (57,2%)	16 (57,2%)	–

При иммунологическом исследовании содержание лейкоцитов и лейкограмму определяли с помощью гематологического анализатора. Поглотительную способность НГ оценивали по относительному и абсолютному количеству активно фагоцитирующих клеток – активности фагоцитоза (АФ). Цитотоксическую кислородзависимую активность нейтрофилов определяли по образованию ими супероксидного радикала, который выявляли в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) – в спонтанном НСТ-тесте. Определяли относительное количество формазанположительных клеток (ФПК, %) и средний цитохимический коэффициент (СЦК/НСТ).

Имунофенотип лимфоцитов по CD-антигенам (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD45, CD56) определяли иммунофлюоресцентным методом на проточном цитометре Cytomics FC 500 с применением моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (США), меченных FITC (изотиоцианат флуоресцеина), PE (фикоэритрин), PC5 (комплекс PE с цианином-5) и ECD (комплекс PE с техасским красным). Для удаления эритроцитов пробоподготовку проводили по безотмывочной технологии с применением лизирующего раствора OptiLyse C (Beckman Coulter, США). Результаты выражали в относительных и абсолютных значениях.

Твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови обследованных определяли уровни иммуноглобулинов, антител к антигенам микроорганизмов, маркеров секреции СОЖ,

онкомаркеров, цитокинов с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), «БИОНТ» (Хельсинки, Финляндия), «DRG» (Германия). По данным Г.Н. Соколовой и В.Б. Потаповой (2009), уровни тканевых и сывороточных цитокинов при ЯБЖ изменяются однонаправленно, при этом в сыворотке увеличение концентрации более выражено, чем в СОЖ, и отражает динамику патологического процесса. Выявленную закономерность мы спроецировали на группы обследуемых лиц и оценивали уровни сывороточных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-8, MCP-1, IL-2, GM-CSF, ЭПО, VEGF, IL-1RA, IL-4, IL-10).

Активность комплемента сыворотки крови определяли микрометодом по Л.В. Вавиловой – по 50% гемолизу (CH₅₀ в усл.ед.), использовали набор реагентов, разработанных НИИ гематологии и переливания крови (г. Киров). Определение ЦИК проводили по методике D. Bout et al., основанной на осаждении ЦИК в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000.

Исследования осуществляли в иммунологической лаборатории МРКБ (заведующий – Мануилова Т.В.), КДЛ МРКБ (заведующий – Калачина Т.В.), иммунологической лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии МГУ им. Н.П. Огарёва (заведующий – к.м.н. Новикова Л.В.).

Изучение препаратов гастробиоптатов проводили при помощи микроскопа Axio Imager (Carl Zeiss, Германия) в патологоанатомическом отделении МРОД (лицензия № ФС-13-01-000460), заведующий – Землякова К.В.

Экспресс-диагностика хеликобактериоза дыхательным методом проводилась с применением тест-системы ХЕЛИК® с индикаторной трубкой (ООО «АМА», РФ), уреазной активности в гастробиоптатах – при помощи тест-системы ХЕЛПИЛ® (Бланк) (ООО «АМА», РФ).

Мукозную микробиоту желудка изучали микроскопическим (окраска по Граму, Романовскому-Гимзе) и микробиологическим методом, исследовали гастробиоптаты с пристеночной слизью, доставляемые в лабораторию в пробирках с модифицированной тиогликолевой средой, средой Амиеса, Стюарта («HiMedia Laboratories Pvt Ltd», Индия). Количественный посев производили на плотные и жидкие питательные среды с целью обнаружения возможных микроорганизмов: кровяной агар, желточно-солевой, геликобактерный агар, среды Эндо, Сабуро и тиогликолевую (для факультативно-анаэробных кокков и палочек), среды Блаурокка и МРС (для обнаружения бифидо- и лактобактерий), Китта-Тароцци производства «HiMedia Laboratories Pvt Ltd» (Индия), ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (Россия). Количество бактерий определяли путем подсчета колониеобразующих единиц в 1 г материала (КОЕ/г) с учетом массы, количества посевного материала и разведения.

Микробиоту фекалий исследовали после пробоподготовки. Для культивирования микроорганизмов из приготовленных десятикратных разведений делали дозированные (0,1 мл) посева на кровяной агар, желточно-солевой, геликобактерный агар, среды Эндо, Сабуро и тиогликолевую (для факультативно-анаэробных кокков и палочек), среды Блаурокка и МРС (для обнаружения бифидо- и лактобактерий), Китта-Тароцци. Учет посевов включал макро- и микроскопическое изучение колоний, их подсчет с учетом степени разведения фекалий и пересев материала из типичных колоний для идентификации.

Результаты обработали с помощью методов вариационной статистики. Межгрупповые различия считали достоверными при степени вероятности – $p \leq 0,05$. Определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Вычисляли чувствительность, специфичность показателей, уравнения логистической регрессии, строили receiver operating characteristic (ROC) кривые (curve) с определением индекса согласованности модели по площади (area) под (under) кривыми (AUC).

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДИСТРОФИЧЕСКОМ, УЛЬЦЕРОЗНОМ, ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССАХ В ЖЕЛУДКЕ

Изменения системы фагоцитов при предраковых состояниях и раке желудка

У больных ЯБЖ количество лейкоцитов превышало значения здоровых лиц и больных ХГ, отражало выраженность воспалительного процесса в желудке, сопровождалось развитием клеточного и цитокинового дисбаланса. У 35% больных РЖ количество лейкоцитов находилось на

нижней границе нормы, у 27,5% больных РЖ (с III–IV стадией опухолевого процесса) в предоперационном периоде отмечался лейкоцитоз, что сочеталось с проявлениями инфекционного синдрома (субфебрилитет, обострение назолабиального герпеса, 2–3-й степень дисбиоза ГДЗ, 3-я степень дисбактериоза кишечника).

У 11,9% больных 4-й группы относительное количество нейтрофилов было на нижней границе нормы, у 19% – на верхней, что согласуется с данными И.В. Нестеровой (2018) о мультиформном характере изменений НГ при ЯБЖ. У больных ЯБЖ, РЖ абсолютное количество нейтрофилов значимо превышало значения здоровых лиц, больных ХГ, полипозом желудка. Количество моноцитов крови при атрофическом пангастрите, полипозе и РЖ было больше, чем у здоровых лиц и при катаральном ХГ. Относительное количество эозинофилов в крови больных при сравнении со значениями здоровых лиц уменьшалось в 1-й и 4-й группах, что обусловлено миграцией гранулоцитов в очаг воспаления СОЖ; увеличивалось в 6-й группе; во 2-й группе превышало значения 1-й группы, в 3-й и 5-й группах было больше, чем в 1-й, 4-й группах. Отмечалось превалирование показателя при РЖ над значениями здоровых лиц и больных с предраковыми состояниями, наиболее выраженное относительно больных неатрофическим гастритом и ЯБЖ, наименее значимое при сравнении с данными больных полипозом желудка и атрофическим пангастритом. Выявленные изменения указывают на общность количественных изменений фагоцитирующих клеток при патологических атрофических и гиперпластических процессах, способствующих желудочному канцерогенезу. Абсолютное количество эозинофилов в крови больных полипозом желудка, РЖ было больше значений здоровых лиц. Относительное количество базофилов в крови больных увеличивалось относительно значений здоровых лиц в 3-й, 5-й, 6-й группах; относительно 1-й группы в 3-й и 6-й группах, при РЖ превалировало над значениями 2-й и 4-й групп. Абсолютное количество базофилов в крови больных увеличивалось относительно значений здоровых лиц во 2-й–6-й группах (рисунок 2); относительно 1-й группы в 4-й и 6-й группах, значимо не различалось при ЯБЖ и РЖ.

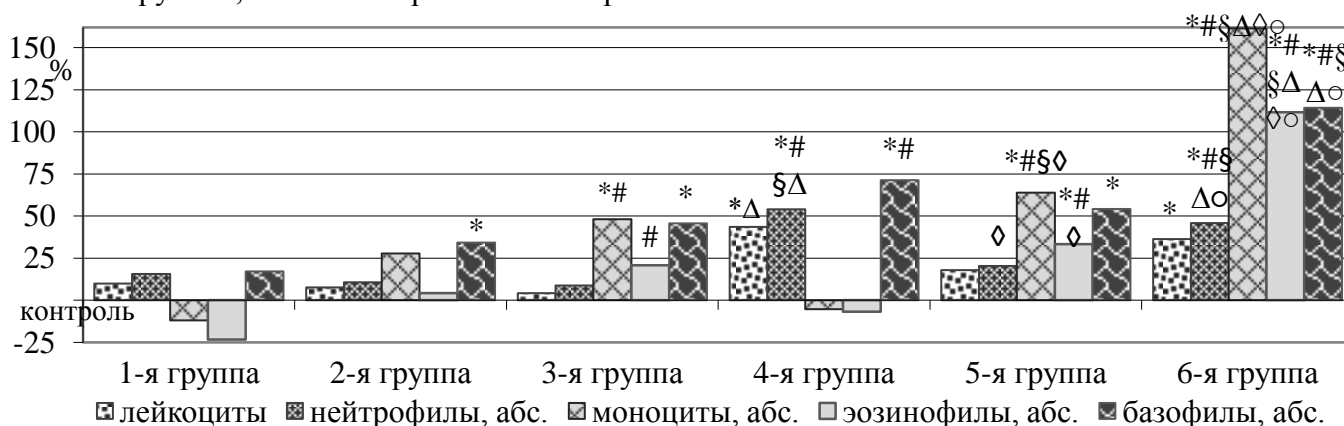


Рисунок 2 – Клеточный состав крови больных (% от контрольной группы)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – \$, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

Поглотительная активность НГ у больных превышала показатель здоровых лиц, особенно при атрофическом ХГ, полипозе желудка, РЖ (рисунок 3). Абсолютная ФАН превышала значения здоровых лиц во всех группах больных, особенно в 1-й, 4–6-й группах. При ulcerозном процессе отмечалось увеличение показателя относительно значений при поверхностном гастритическом процессе. У всех больных кислородзависимая цитотоксичность НГ была повышена, что может обуславливать окисление мембранных липидов, инактивацию ферментов и ингибиторов ферментов, подавление синтеза РНК и ДНК. Наибольшее увеличение количества ФПК в сравнении с контрольной группой наблюдали у больных РЖ, полипозом и атрофическим ХГ, что свидетельствует об общности механизмов атрофического и пролиферативного процессов в виде увеличения микробицидной активности гранулоцитов. У больных был увеличен и уровень АФК в каждой ФПК, о чем свидетельствовало увеличение СЦК/НСТ.

Таким образом, межгрупповые различия изменений количественных и функциональных показателей системы фагоцитов при предраке желудка и РЖ были достоверны.

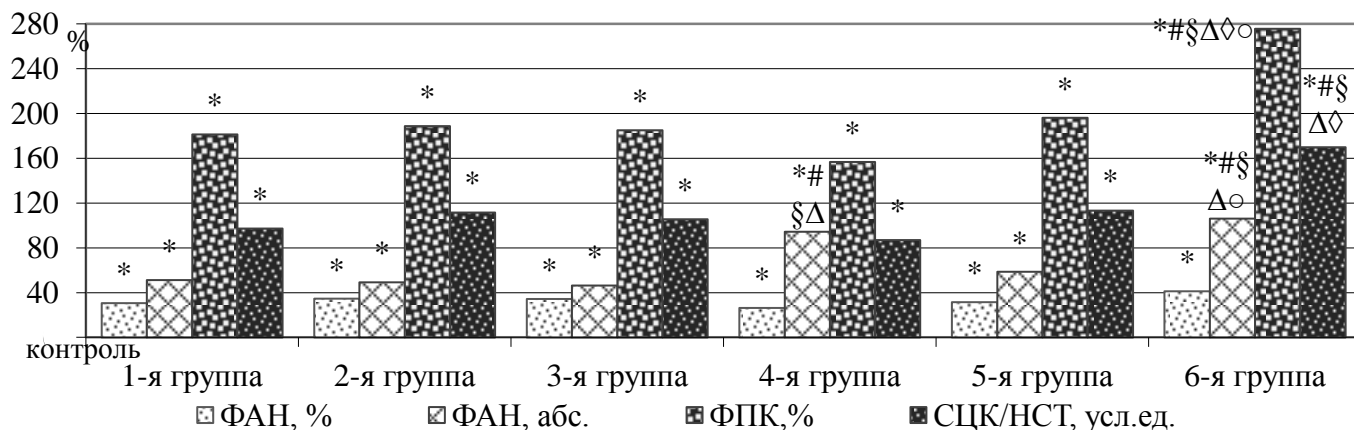


Рисунок 3 – Состояние поглотительной и киллинговой функций нейтрофилов при предраке и раке желудка (% от контрольной группы)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – \$, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

Состояние клеточных иммунных реакций при хроническом атрофическом гастрите, язвенной болезни, полипозе, раке желудка

У обследованных нами больных РЖ относительное количество $CD45^+$ -лимфоцитов крови при сравнении со значениями здоровых лиц уменьшалось на 27,4% ($p < 0,01$), относительно значений больных неатрофическим и очагово-атрофическим ХГ, ЯБЖ – на 23,1, 21,5, 21,3 % ($p < 0,05$). Абсолютное количество $CD45^+$ -лимфоцитов крови в 4-й группе превышало ($p < 0,01$) значения здоровых лиц и всех групп сравнения.

Относительное количество $CD3^+$ -лимфоцитов во 2-й, 3-й, 5-й, 6-й группах при сравнении с индивидуальными значениями клинически здоровых лиц – повышалось, по средним арифметическим величинам показателя группы сравнения значимо не различались из-за широкой вариации индивидуальных значений. Абсолютные значения $CD3^+$ -клеток во 2-й, 3-й и 4-й группах превышали ($p < 0,05$) значения контрольной группы – на 43,8, 32,4 и 27,2 %. Индивидуальные значения $CD3^+$ -лимфоцитов у больных очагово-атрофическим гастритом были больше, чем при обострении неатрофического гастрита ($p < 0,05$).

Относительное количество $CD4^+$ -лимфоцитов у больных превышало индивидуальные значения клинически здоровых лиц ($p < 0,01-0,05$) в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 6-й группах, а при неатрофическом гастрите – и значения 3-й, 5-й групп ($p < 0,01$). Анализ средних данных значимых отличий среди исследуемых групп не выявил. Абсолютное количество $CD4^+$ -клеток в среднем по 1–4-й группам превышало ($p < 0,01-0,05$) значения здоровых лиц на 54,8, 49,9, 26,9, 34,9 %. Численность $CD4^+$ -лимфоцитов у больных неатрофическим гастритом была больше, чем при обострении атрофического пангастрита ($p < 0,05$), у больных полипозом желудка и РЖ меньше ($p < 0,05$), чем при обострении неатрофического и очагово-атрофического ХГ, при ulcerозном процессе больше ($p < 0,05$), чем при опухолевом.

Относительное количество $CD8^+$ -лимфоцитов при сравнении индивидуальных значений превышало ($p < 0,05$) данные здоровых лиц во 2-й, 3-й, 5-й и 6-й группах больных, было меньше в 1-й группе. У больных атрофическим гастритом, полипозом желудка, РЖ показатель превалировал над значениями больных катаральным гастритом. Анализ средних величин выявил доминирование количества $CD8^+$ -лимфоцитов в 6-й группе над значениями здоровых лиц – на 21,9% ($p < 0,05$), во 2-й, 3-й и 6-й группах над значениями в 1-й группе – на 31,3, 31,7, 40,4 % ($p < 0,05-0,01$). Абсолютные значения цитотоксических Т-клеток при сравнении средних величин в 1-й группе были меньше значений контрольной группы на 52,4% ($p < 0,01$), во 2-й и 3-й группах – больше на 19,6 и 20,3 % ($p \leq 0,05$; рисунок 4), во 2–6-й группах – больше ($p < 0,01$), чем в 1-й группе на 128,1, 129,5, 96, 68,5, 79,1 %. Анализ индивидуальных значений также выявил снижение численности $CD8^+$ -лимфоцитов в 1-й группе ($p < 0,05$) и при РЖ ($p < 0,05$), увеличение – во 2–5-й группах

($p < 0,05$), при этом данные больных атрофическим ХГ, ЯБЖ, полипозом желудка, РЖ превышали ($p < 0,05$) значения больных неатрофическим гастритом.

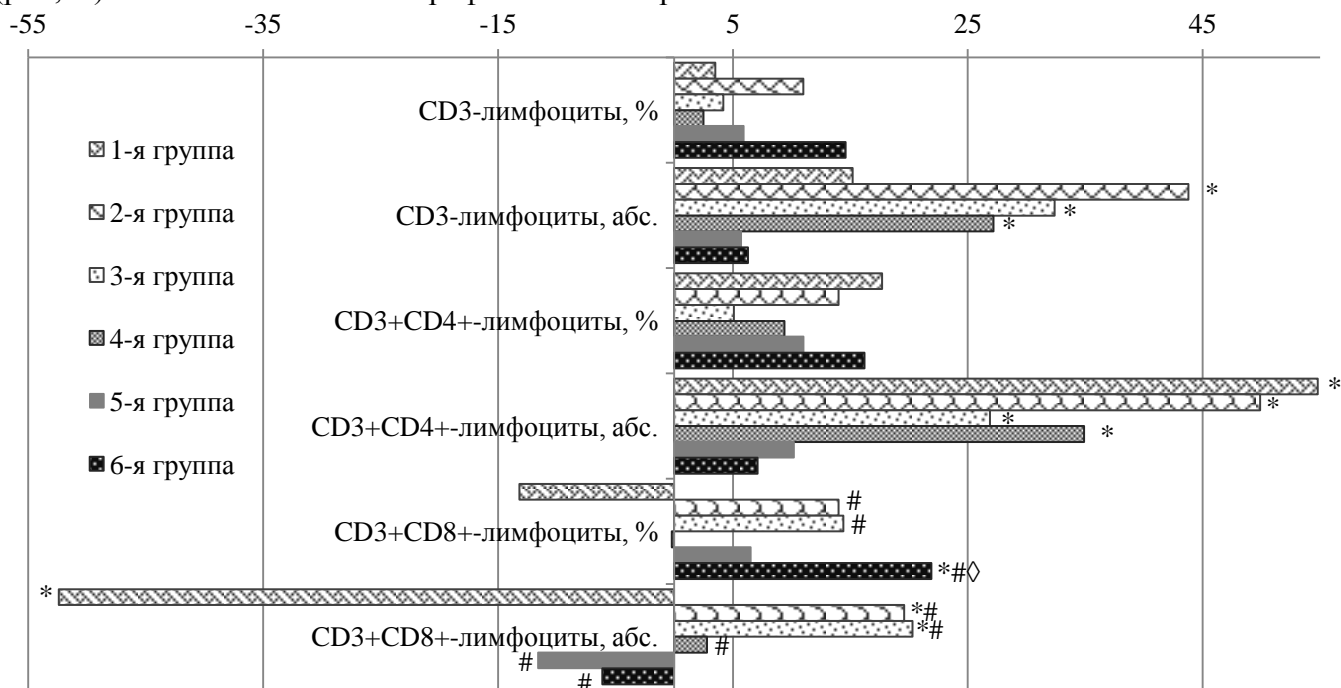


Рисунок 4 – Количество Т-лимфоцитов у больных (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 4 группы – ◇

CD4⁺/CD8⁺-индекс в 1-й и 2-й группах больных превышал ($p < 0,01-0,05$) значения контрольной группы на 54,6 и 21,6 %, соответствуя индивидуальным изменениям Т-лимфоцитов с хелперной и цитотоксической активностью. Исследуемый индекс в 1-й группе был больше ($p < 0,01-0,05$), чем в 3–6-й группах – на 58, 51,3, 58, 70,2 %, во 2-й группе был значимо больше ($p < 0,01-0,05$), чем в 3-й, 5-й, 6-й группах – на 24,3, 24,3, 33,9 %. Имеются сведения о способности *H. pylori* изменять баланс CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов, секрецию цитокинов, тем самым дисрегулируя иммуногенез [Kim N., 2016].

Относительное количество CD16⁺-клеток в периферической крови больных атрофическим гастритом, ЯБЖ, полипозом желудка превышало ($p < 0,01-0,05$) индивидуальные значения здоровых лиц, возрастало при нарастании атрофического процесса в СОЖ, было максимально при ulcerозном процессе. Абсолютная численность CD16⁺-клеток в периферической крови повторяла динамику относительного количества NK-клеток: превышала индивидуальные значения здоровых лиц у больных атрофическим гастритом, ЯБЖ, полипозом желудка, возрастала с распространением атрофии СОЖ, была максимальна при ulcerозном процессе (рисунок 5).

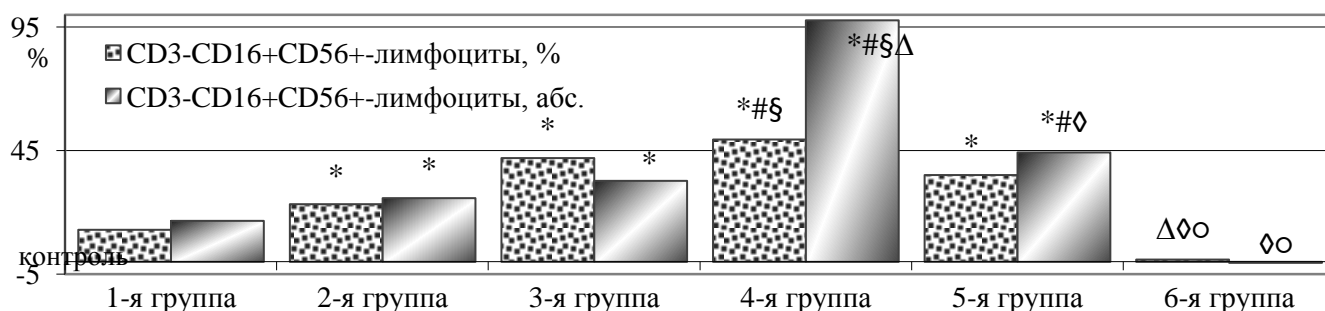


Рисунок 5 – Количество CD16⁺-лимфоцитов у больных (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

Полученные результаты по изменению субпопуляционного состава лимфоцитов частично не согласуются с рядом предшествующих исследований [Дворкин М.И., 2010, Митракова Н.Н., 2007, Helmin-Basa A., 2011], что обусловлено группированием обследованных нами больных по морфологическому признаку, а не по инфекционному, и возрастными особенностями иммунной

системы. Результаты последующих исследований [Синяков А.А., 2016], учитывающие морфогенез СОЖ, вполне совпадают с представленными нами.

Гуморальные иммунные реакции при воспалительно-дистрофических, эрозивно-язвенных, опухолевых поражениях желудка

Относительное количество CD19⁺-лимфоцитов в группах больных было меньше ($p < 0,05-0,01$) значений здоровых лиц (рисунок 6), во 2-й и 6-й группах больных отмечалось снижение показателя ($p < 0,05$) относительно значений 1-й группы. Абсолютные значения CD19⁺-лимфоцитов во 2-й, 3-й, 5-й и 6-й группах были меньше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе, во 2-й, 5-й, 6-й группах – меньше ($p < 0,05$), чем в 1-й и 4-й группах.

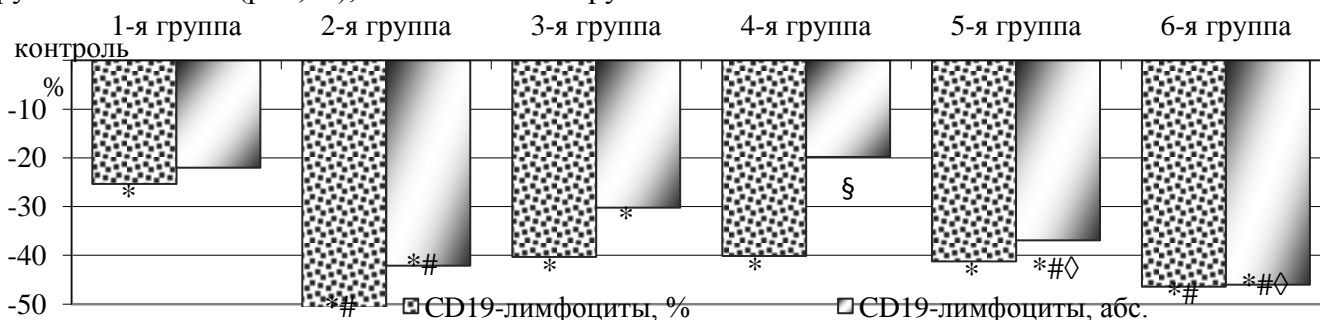


Рисунок 6 – Количество CD19⁺-лимфоцитов у больных (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 4 группы – ◇

У обследованных больных с предраковыми состояниями желудка и РЖ наблюдались изменения иммуноглобулинового профиля крови (рисунок 7).

Сывороточная концентрация sIgA >5,47 мг/л определена у 26,2% пациентов 1-й группы, у 27,5% лиц 2-й группы и 32,5% пациентов 3-й группы. У 15% больных 3-й группы отмечалось сочетающееся с дефицитом пепсиногенообразования снижение количества sIgA (до 1,5–1,1 мг/л). Уровень sIgA у больных ЯБЖ превышал ($p < 0,001$) значения здоровых лиц (+300%), больных ХГ (+132,4% в 1-й, +118,7% во 2-й, +106,2% в 3-й группах), увеличивался с нарастанием тяжести течения заболевания. Так, при легком течении ЯБЖ сывороточный уровень sIgA был >5,47 мг/л у 66,7% больных, при среднетяжелом – у 100%, при тяжелом течении – у 100% больных.

Превышение дискриминационного уровня IgE (100 МЕ/мл) наблюдалось у 14,7% больных с предраковыми состояниями и 100% больных РЖ. У больных высокодифференцированной аденокарциномой желудка определялись наибольшие значения IgE, наименьшие – при низкодифференцированной аденокарциноме.

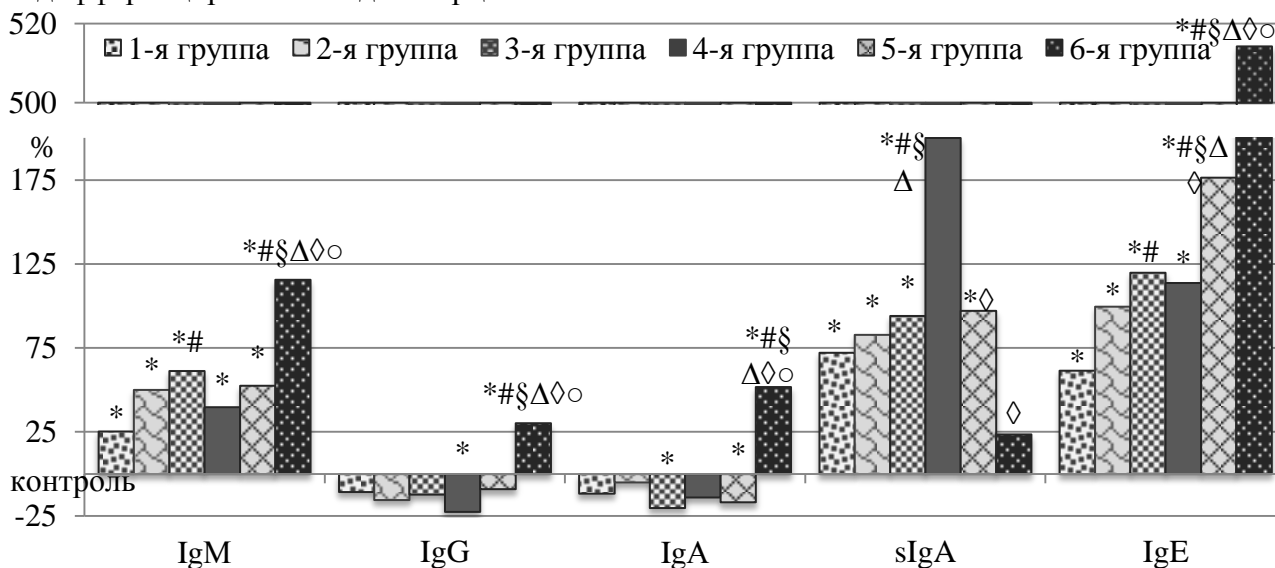


Рисунок 7 – Изменения иммуноглобулинов при предраке и раке желудка (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

При серологическом исследовании, учитывая имеющиеся научные данные о роли микроорганизмов в поражении СОЖ, определяли в парных сыворотках крови наличие и рост титра антител к антигенам *H. pylori*, *Ch. trachomatis*, герпесвирусов (таблица 2).

Таблица 2 – Выявляемость антител к антигенам герпесвирусов, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia trachomatis* при предраке и раке желудка (абс., %)

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа
IgG к ВПГ	1:200	4 (9,5%)	2 (5%)	-	8 (19%)	40 (100%)	-
	1:400	38 (90,5%)	38 (95%)	40 (100%)	34 (81%)	-	40 (100%)
IgG к EA ВЭБ		11 (26,2%)	9 (22,5%)	7 (17,5%)	7 (16,67%)	9 (22,5%)	8 (20%)
IgG к VCA ВЭБ		33 (78,6%)	30 (75%)	32 (80%)	27 (64,2%)	33 (82,5%)	33 (82,5%)
IgG к ЦМВ		30 (71,4%)	32 (80%)	32 (80%)	37 (88,1%)	40 (100%)	40 (100%)
САТ к CagA <i>H. pylori</i>	<1:5	3 (7,14%)	-	-	-	4 (10%)	4 (10%)
	1:5	8 (19,05%)	6 (15%)	8 (20%)	7 (16,7%)	9 (22,5%)	6 (15%)
	1:10–1:20	15 (35,7%)	18 (45%)	16 (40%)	14 (33,3%)	15 (37,5%)	15 (37,5%)
	1:40	6 (14,29%)	6 (15%)	4 (10%)	13 (30,9%)	3 (7,5%)	2 (5%)
IgG к HSP60 <i>Ch. trachomatis</i>		11 (26,2%)	10 (25%)	11 (27,5%)	11 (26,2%)	10 (25%)	14 (35%)
IgG к MOMP и Pgp3 <i>Ch. trachomatis</i>	1:5	3 (7,14%)	2 (5%)	2 (5%)	4 (9,5%)	13 (32,5%)	-
	1:10	5 (11,9%)	5 (12,5%)	6 (15%)	1 (2,4%)	-	14 (35%)
	1:20–1:40	10 (23,9%)	7 (17,5%)	4 (10%)	5 (11,9%)	-	-

Таким образом, при обострении ХГ, ЯБЖ, полипозе желудка, РЖ у больных общими признаками стало наличие повышенных титров САТ к CagA *H. pylori* (у более 67% больных каждой группы), антител к антигенам *Ch. trachomatis* (у более 25%), герпесвирусов (у более 70%). У больных с выраженной атрофией СОЖ определялись и сохранялись в динамике повышенные титры антител к антигенам ВПГ 1-го и 2-го типов (1:400), ЦМВ, ВЭБ, что может быть связано с угнетением клеточного звена иммунитета и реинфекцией.

При сравнении средних величин количества комплемента определено превышение значений контрольной группы в 3-й, 4-й, 6-й группах. При сравнении средних величин содержания ЦИК крупных размеров в исследуемых группах определено превышение значений контрольной группы в 1–6-й группах. У больных РЖ значения были больше, чем при обострении неатрофического и очагово-атрофического гастрита. При анализе содержания ЦИК средних и мелких размеров определено превышение значений контрольной группы в 1–6-й группах, у больных с обострением ЯБЖ и РЖ значения показателей были больше, чем при обострении неатрофического ХГ. Наблюдаемое накопление иммунных комплексов способно приводить к нарушению микроциркуляции крови и поддержанию воспалительного процесса, свидетельствует о высокой антигенной нагрузке и недостаточности элиминационных механизмов.

Изменения уровня онкомаркеров при предраковых состояниях и раке желудка

У трети здоровых лиц и четверти больных ХГ значения онкомаркеров в сыворотке крови не достигали порога верификации и принимались за нулевые. У обследованных нами больных в зависимости от наличия и степени выраженности воспалительного, атрофического, язвенного и пролиферативного процессов в СОЖ определялись изменения исследуемых онкомаркеров, наиболее выраженные в 6-й группе.

При ХГ, как и в контрольной группе, превышения границ нормальных значений РЭА (>5 нг/мл), СА 19-9 (>30 Ед/мл), СА 72-4 (>6 Ед/мл), ТБГ (>10 нг/мл) не выявлено. Средние величины СА 19-9, ТБГ у больных 1–3-й групп достоверно не отличались ни от значений контрольной группы, ни между собой, сравнение индивидуальных значений выявило превалирование в 3-й группе над данными здоровых лиц. Количество РЭА в сыворотке крови больных атрофическим пангастритом превышало значения контрольной, 1-й, 2-й групп. Уровень СА 72-4 в сыворотке больных хроническим очагово-атрофическим и атрофическим пангастритом превышал средние

значения контрольной группы на 98,2 и 173,7 % ($p < 0,01-0,001$). Количество данного онкомаркера в 3-й группе было больше, чем в 1-й группе на 59,2% ($p < 0,05$).

При обострении ЯБЖ уровни РЭА, СА 19-9, ТБГ не превышали границ нормы, хотя у 7,14% больных количество РЭА составило 5 нг/мл, из них у одного больного СА 19-9 – 30 Ед/мл. Количество СА 72-4 было >6 Ед/мл у 30% больных с течением средней тяжести и у 100% больных с тяжелым течением, частыми обострениями ЯБЖ. Отмечен факт значимого увеличения сывороточного уровня СА 72-4 при среднетяжелом и тяжелом течении относительно значений при легком течении ЯБЖ – на 137,4 ($p < 0,05$) и 584,4 % ($p < 0,001$). В среднем по 4-й группе показатель превысил значения контрольной группы в 9,6 раз, данные 1-й, 2-й, 3-й групп в 5,6, 4,8, 3,5 раз.

В 5-й группе количество РЭА превысило ($p < 0,01-0,05$) значения контрольной, 1-й, 2-й групп, количество ТБГ было больше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), уровень СА 72-4 находился в интервале 1,0–3,0 Ед/мл, максимальные его значения определялись при аденоматозных полипах.

У больных РЖ уровни РЭА, СА 19-9, СА 72-4 превышали значения всех групп сравнения.

Сывороточные концентрации РЭА >5 нг/мл определились у 60% больных РЖ: при II стадии – у 18,2%, при III стадии – у 73,3%, при IV стадии – у 78,6% пациентов. Определение уровня СА 19-9 выявило его патологическое увеличение у 57,5% пациентов 6-й группы: при II стадии рака – у 18,2%, при III стадии – у 60%, при IV стадии – у 85,7% больных. Уровень СА 72-4 был патологически увеличен у 52,5% больного 6-й группы: при II стадии опухолевого процесса – у 9,1%, при III стадии – у 40%, при IV стадии – у 100% больных (рисунок 8), большие концентрации СА 72-4 определялись при низкодифференцированной аденокарциноме. Достижения и превышения верхней границы нормальных значений ТБГ у больных РЖ не наблюдалось.

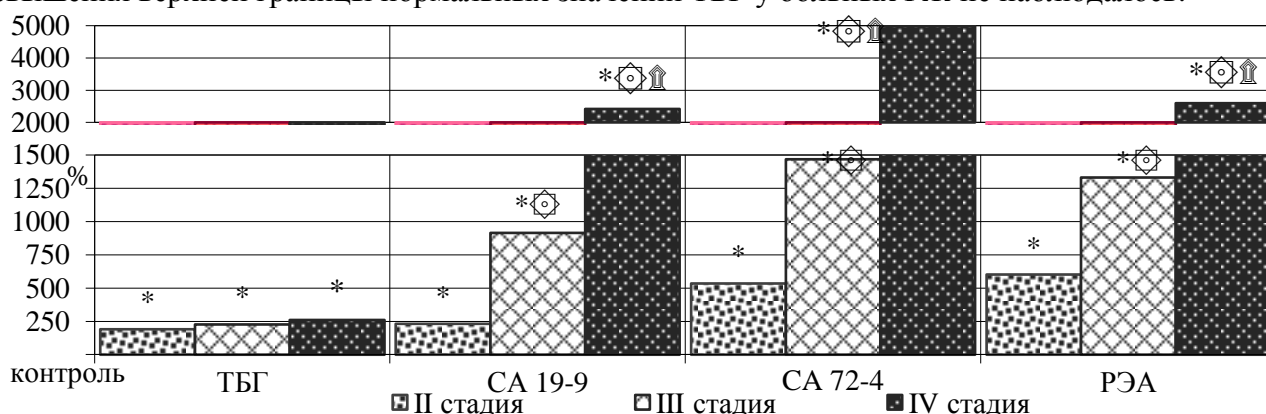


Рисунок 8 – Изменения онкомаркеров при раке желудка (% от контроля)

Примечания: значимые отличия от контрольной группы – *, от больных со II стадией – ⊗, от больных с III стадией – ⚡

Таким образом, у больных РЖ выраженность повышения сывороточных концентраций всех изучаемых онкомаркеров зависела от стадии опухолевого роста, а при предраке желудка – определялась морфофункциональным состоянием СОЖ.

Цитокиновый профиль крови при хроническом атрофическом гастрите, язвенной болезни, полипозе, раке желудка

У обследованных нами больных количество сывороточных цитокинов значимо различалось при предраковых состояниях желудка и РЖ.

У больных сывороточный уровень IL-1 β превышал средние значения контрольной группы во всех группах сравнения ($p < 0,05-0,001$). Превышение верхней границы нормальных значений (11 пг/мл) отмечалось у 16,7% больных с предраковыми состояниями желудка: наиболее часто в 4-й и 1-й группах – у 52,4 и 33,3 %, реже во 2-й, 5-й и 3-й группах. Уровень IL-1 β >11 пг/мл определился у 12,5% больных РЖ.

Увеличение сывороточного уровня IL-6 >10 пг/мл отмечалось у 14,2% больных с предраковыми состояниями желудка и 15% больных РЖ.

Количество IL-17 достоверно повышалось относительно средних значений здоровых лиц во всех группах сравнения. Количество IL-17 >5 пг/мл определено у 67,6% больных с предраковыми состояниями желудка и 67,5% больных РЖ.

Сывороточный уровень IL-18 у больных повышался ($p < 0,01-0,001$) относительно средних значений контрольной группы во 2-й, 3-й, 4-й, 5-й группах (рисунок 9). Сывороточный уровень IL-18 изменялся пропорционально тяжести течения ulcerозного процесса. Количество IL-18 более 640 пг/мл определено у 5% больных РЖ. Концентрация IL-18 в среднем у больных РЖ значимо не отличалась от значений больных с распространенным атрофическим гастритом, обострением ЯБЖ, полипозом желудка.

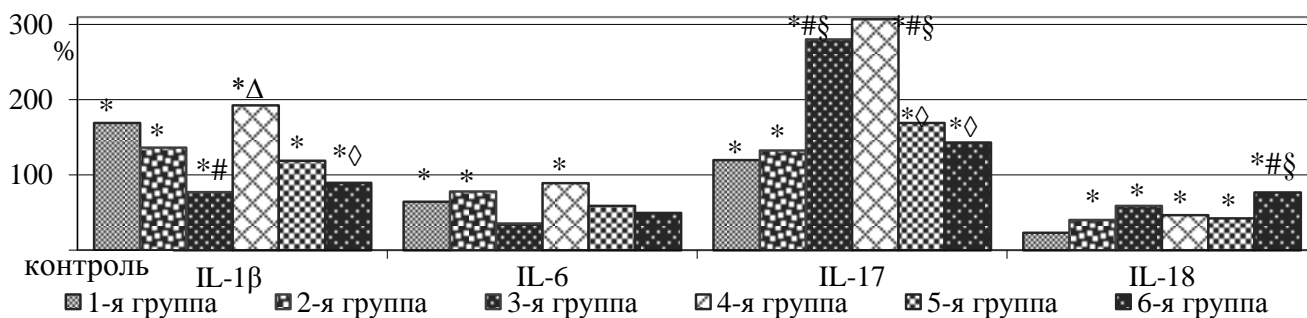


Рисунок 9 – Изменения уровня IL-1β, IL-6, IL-17, IL-18 у обследованных лиц (% от контроля)

Примечание: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇

Содержание IFN-α в сыворотке 27,5% здоровых лиц не определялось, у 70% – не достигало 5 пг/мл, у 2,5% было на верхней границе нормальных значений. Средние значения сывороточного IFN-α в группах сравнения с предраковыми состояниями и РЖ были значимо больше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, что сопровождалось наблюдаемым у больных нарастанием титра IgG к антигенам ВПГ 1-го, 2-го, 4-го и 5-го типов. Концентрация IFN-α >5 пг/мл определена у 81,4% больных с предраковыми состояниями желудка. При РЖ показатель был больше 5 пг/мл у всех больных, достоверно превышал средние значения здоровых лиц и групп сравнения.

Количество IFN-γ >10 пг/мл определялось у 84,8% больных с предраковыми состояниями желудка. У всех больных РЖ количество IFN-γ превышало верхнюю границу нормы, наибольшее увеличение (до 39 пг/мл) определялось у больных низкодифференцированной аденокарциномой.

Количество TNF-α в сыворотке крови больных превышало ($p < 0,001$) средние значения здоровых лиц во всех группах сравнения (рисунок 10). Концентрация TNF-α >6 пг/мл определена у 78,9% больных с предраковыми состояниями желудка и у всех больных РЖ с превалированием над значениями при предраковых состояниях ($p < 0,001$). Количество TNF-α у больных РЖ не зависело от гистотипа опухоли. При сравнении значений TNF-α на разных стадиях РЖ определено значимое увеличение показателя в ряду: II стадия < III стадия < IV стадия.

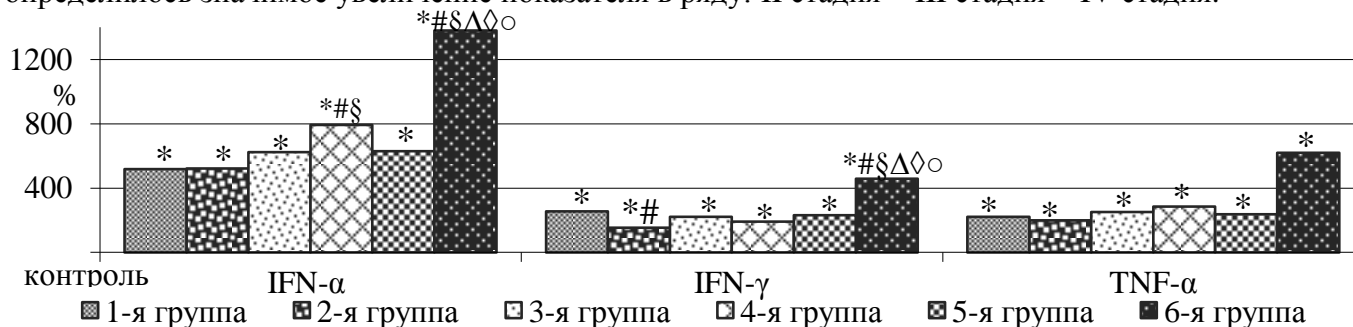


Рисунок 10 – Изменения уровня IFN-α, IFN-γ, TNF-α у обследованных лиц (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

Сывороточный уровень IL-8 >10 пг/мл определен у 71,6% больных с предраковыми состояниями желудка и у 92,5% больных РЖ. Наибольшие концентрации медиатора в группах больных определялись при ulcerозном процессе, наименьшие – при III–IV стадиях гастрита.

Количество MCP-1 в сыворотке больных превышало ($p < 0,001$) значения здоровых лиц во всех группах сравнения (рисунок 11). Уровень MCP-1 >280 пг/мл определен у 17,6% больных с

предраковыми состояниями желудка. Значения MCP-1 при обострении ЯБЖ были выше ($p < 0,05$) чем у больных 1-й, 2-й групп, изменялись пропорционально тяжести течения ЯБЖ, у 5% больных РЖ находились на верхней границе нормы, у 77,5% больных превышали ее, изменялись пропорционально стадии опухоли, превалировали над значениями при предраковых состояниях.

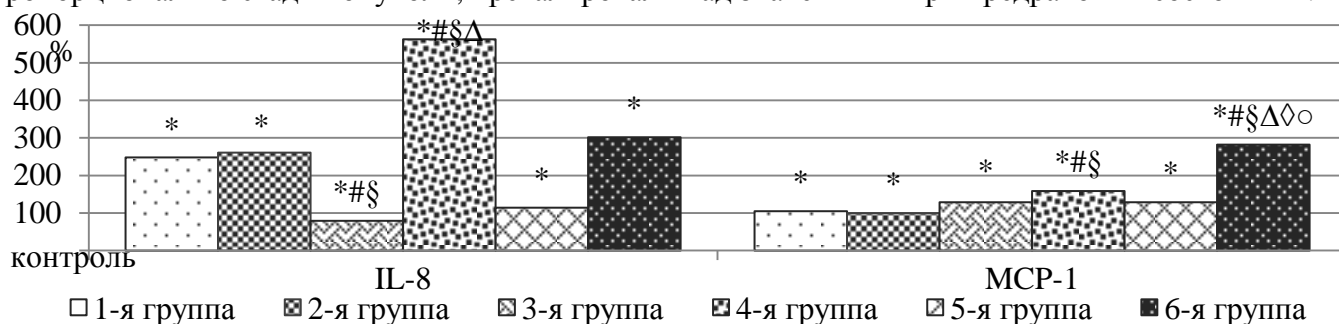


Рисунок 11 – Изменения уровня IL-8, MCP-1 у больных (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3-й группы – Δ, 4-й группы – ◇, 5-й группы – ○

Количество IL-2 > 10 пг/мл определилось у 68,1% больных с предраковыми состояниями желудка. При РЖ уровень IL-2 у 27,5% больных находился на верхней границе нормы, у 40% превышал ее, в среднем по группе превышал значения здоровых лиц в 4 раза ($p < 0,001$), но был меньше, чем в 3-й и 4-й группах – на 54,8 и 43,1 %. Значения показателя колебались в пределах нормы при низкодифференцированной аденокарциноме, перстневидноклеточном раке.

Количество GM-CSF в сыворотке крови больных превышало ($p < 0,001$) значения здоровых лиц во всех группах сравнения. Концентрация GM-CSF > 4 пг/мл определилась у 12,25% больных с предраковыми состояниями желудка, у 10% больных РЖ находилась на верхней границе нормальных значений, у 30% больных превышала ее.

Сывороточный уровень ЭПО был выше 28,9 мМе/мл у 7,5% больных полипозом желудка, 10% больных атрофическим пангастритом, 16,7% больных с обострением ЯБЖ. При РЖ концентрация ЭПО < 7 мМе/мл определилась у 22,5% больных, $> 28,9$ мМе/мл – у 30% больных.

Количество VEGF > 246 пг/мл определилось у 54,4% больных с предраковыми состояниями желудка и у 75% больных РЖ: при II стадии – у 36,4%, при III стадии – у 86,7%, при IV стадии – у 92,9% пациентов, что могло способствовать росту и метастазированию опухоли. Уровень VEGF увеличивался пропорционально прогрессированию опухолевого процесса.

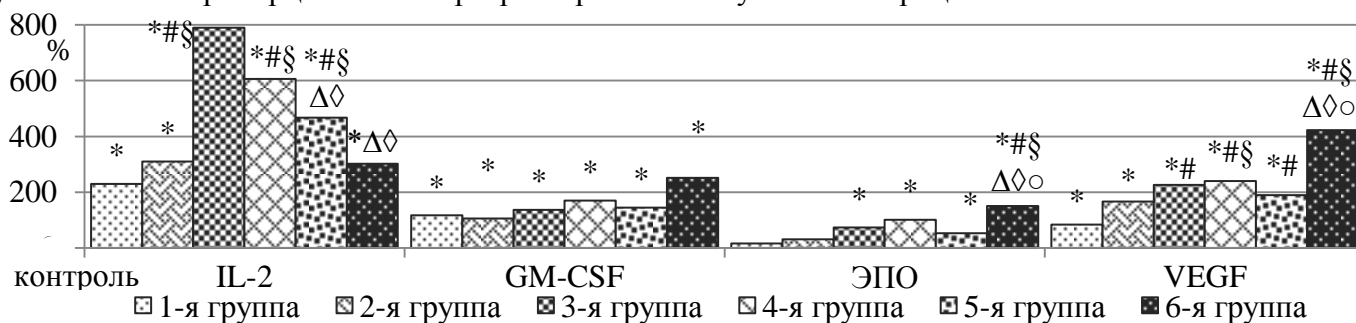


Рисунок 12 – Изменения уровней факторов роста клеток у больных (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

Превышения верхней границы нормальных значений IL-1RA (1000 пг/мл) у больных не отмечалось. Значения цитокина при обострении неатрофического гастрита и ЯБЖ были выше ($p < 0,01$), чем при атрофическом пангастрите на 54,6 и 99,1 %, при опухолевом процессе на 39,9% ниже ($p < 0,05$), чем при язвенном. Отмечалось доминирование IL-1RA при ЯБЖ и над значениями при очагово-атрофическом гастрите – на 51,8% ($p < 0,01$). Наибольшее увеличение IL-1RA отмечалось при низкодифференцированной, наименьшее – при высокодифференцированной аденокарциноме, аналогично изменениям IL-1β, что указывало на функциональную недостаточность антагониста.

Концентрация IL-4 > 4 пг/мл определилась у 49,5% больных с предраковыми состояниями желудка и у 65% больных РЖ. Наблюдалось превалирование уровня IL-4 у больных с

обострением атрофического ХГ, полипозом, РЖ над значениями больных неатрофическим ХГ, ЯБЖ. Наибольший уровень IL-4 определялся при высокодифференцированной, наименьший – при низкодифференцированной аденокарциноме, перстневидноклеточном раке.

Превышения верхней границы нормальных значений IL-10 в сыворотке крови здоровых лиц и больных с предраковыми состояниями не отмечалось. Сывороточный уровень противовоспалительного IL-10 относительно значений контрольной группы в 4-й группе снижался на 34,8% ($p \leq 0,05$), изменялся обратно пропорционально тяжести течения ulcerозного процесса. Сывороточная концентрация IL-10 >31 пг/мл отмечалась у 92,5% больных РЖ. Большой уровень показателя (max – 48 пг/мл) определялся при высокодифференцированной аденокарциноме.

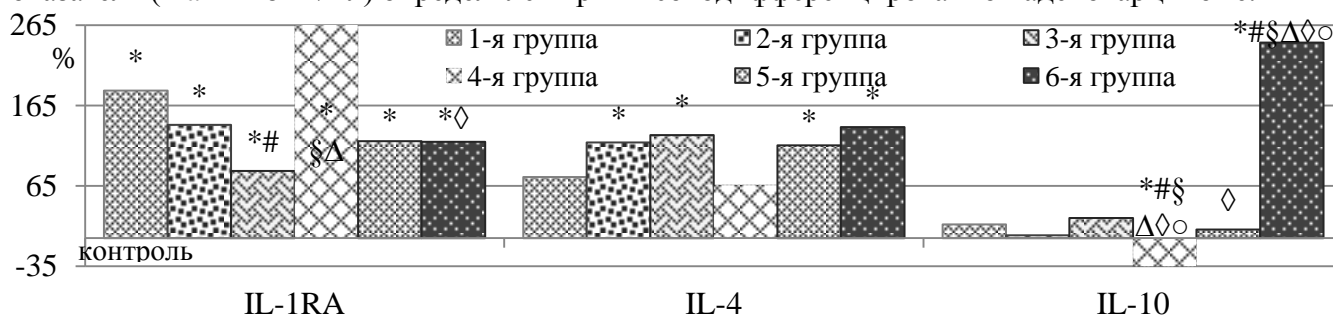


Рисунок 13 – Изменения противовоспалительных цитокинов у больных (% от контроля)

Примечания: отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

Таким образом, при предраковых состояниях желудка определяется увеличение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов на фоне неизменного количества IL-10, тогда как при РЖ нарастание IL-10 относительно предраковых состояний желудка было более значимым, но, судя по иммунным изменениям и выраженности степени гастрита, не подавляло воспалительный процесс.

РЕАКЦИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДИСТРОФИЧЕСКИЙ, ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЙ И ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕССЫ В ЖЕЛУДКЕ

Желудочная микробиота при хроническом атрофическом гастрите, язвенной болезни, полипозе, раке желудка

При микроскопии мазков-отпечатков гастробиоптатов здоровых лиц хеликобактерии определялись у 40% обследованных, клетки кокковидных бактерий, грибов не обнаруживались.

При микроскопическом исследовании гастробиоптатов больных хеликобактерии наиболее часто (в 69% случаев) определялись на фоне II–IV степени гастрита, реже (в 57,5% случаев) – на фоне III–IV стадии гастрита. Клетки дрожжеподобных грибов чаще обнаруживались при опухолевом процессе – в 25% случаев, реже – при катаральном гастрите (в 14,3% случаев).

При посеве гастробиоптатов с пристеночной слизью на питательные среды у здоровых лиц в 40–60% случаев определялись *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *H. pylori*, *Lactobacillus* spp., *E. coli*. Реже выделялись *Corynebacterium* spp., *Candida* spp., *Micrococcus* spp. Наименьшая высеваемость отмечалась у *Actinomyces* spp., *Neisseria* spp., *S. aureus* – в 2,5–5% случаев.

В 1-й группе при сравнении с контрольной группой отмечалось увеличение колонизации СОЖ микроорганизмами. Чаще определялись *S. epidermidis* и *Streptococcus* spp. На 3-е и 4-е место переместились *H. pylori* и *E. coli*. Высеваемость *Candida* spp. увеличилась (+15,7%) на фоне снижения выделения *Lactobacillus* spp.

Во 2-й группе превалировала встречаемость *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *H. pylori*, *E. coli*. Частота высеваемости *Candida* spp. увеличилась (прирост составил относительно контрольной группы – 22,5%, 1-й группы – 6,8%) на фоне снижения выделения *Lactobacillus* spp. Встречаемость *S. aureus* возросла относительно контрольной и 1-й группы.

В 3-й группе на 1-е место по частоте высеваемости переместились *Streptococcus* spp., на 2-е – *S. epidermidis*, на 3-м остался *H. pylori*. Встречаемость *Candida* spp. увеличилась (прирост составил относительно контрольной группы – 30%, 1-й группы – 14,3%, 2-й группы – 7,5%). Встречаемость *S. aureus* возросла относительно контрольной группы на 30%, 1-й группы – на 13,5%, 2-й – на 5%.

У больных ЯБЖ превалировала встречаемость *S. epidermidis*, *H. pylori*, *Streptococcus* spp., *Candida* spp. У трети больных высевались *Corynebacterium* spp. и *S. aureus*, *Lactobacillus* spp., *Micrococcus* spp. Дисбиотические изменения были более выражены при тяжелом течении ЯБЖ с частыми рецидивами и дисплазией СОЖ.

В 5-й группе *S. epidermidis* и *Streptococcus* spp. высевались с одинаковой частотой – у 85% больных, *H. pylori* – у 65% больных. Встречаемость *Candida* spp., *Lactobacillus* spp., *S. aureus*, *Actinomyces* spp. и *Neisseria* spp. была аналогична 2-й группе, при гистологическом исследовании биоптатов определялись очаги атрофии, что и объясняет общность микробиотических изменений. Выраженность дисбиоза была более значима при аденоматозных полипах.

У 100% больных РЖ высевались *Streptococcus* spp., у 95% – *S. epidermidis*, у 60% – *H. pylori*, у 47,5% – *Candida* spp., у 37,5% – *S. aureus*. Обсемененность СОЖ микроорганизмами определялась стадией опухолевого процесса, большая выраженность дисбиотических изменений наблюдалась при III–IV стадии, значимой зависимости от гистотипа опухоли не наблюдалось.

Таким образом, у больных с предраковыми состояниями желудка и РЖ при сравнении со здоровыми лицами изменялась частота высеваемости мукозной микробиоты СОЖ в виде увеличения колонизации кокковыми и палочковидными бактериями, грибами рода *Candida*.

При посеве гастробиоптатов с пристеночной слизью на питательные среды у клинически здоровых лиц наибольшие количества определялись у *E. coli*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *H. pylori*, *Corynebacterium* spp., *S. epidermidis*. В меньших количествах высевались *Candida* spp., *Neisseria* spp. Наименьшие количества определялись у *Micrococcus* spp., *Actinomyces* spp., *S. aureus*. Высеваемость *H. pylori* в достаточно большом количестве у 40% здоровых лиц свидетельствовала о представительстве его в нормомикробиоценозе желудка.

В 1-й группе при сравнении со здоровыми лицами отмечалось увеличение количества высеваемых микроорганизмов. Имеются указания на протекцию *H. pylori* колонизации стрептококками СОЖ при ХГ, РЖ [Jo H.L., 2016]. Нами выявлена тесная прямая взаимосвязь между контаминацией гастробиоптатов *H. pylori* и *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, обратная – с лактобациллами, микрококками, коринебактериями.

Во 2-й группе наибольшие количества в среднем по группе определились у *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *H. pylori*. *S. aureus* высевались в количестве, превышающем значения здоровых лиц в 14 раз ($p < 0,001$), 1-й группы – на 68% ($p < 0,05$).

При обострении атрофического пангастрита наибольшее количество в среднем по группе определилось у *Streptococcus* spp. Количество *S. epidermidis* и *H. pylori* превышало значения здоровых лиц на 82,7% ($p < 0,001$) и 94,5% ($p < 0,001$). Количество *E. coli* с прогрессированием атрофического процесса уменьшалось. Противоположная динамика отмечалась при культивировании *Candida* spp. *S. aureus* высевались в количестве, превышающем значения здоровых лиц в 18 раз ($p < 0,001$), 1-й группы – на 116% ($p < 0,001$), 2-й группы – на 28,6% ($p > 0,05$). Количество *Lactobacillus* spp. было меньше данных контрольной группы на 43,7% ($p < 0,001$).

В 4-й группе наибольшие количества определились у *S. epidermidis*, *H. pylori* и *Streptococcus* spp. Содержание стрептококков было меньше, чем при атрофическом пангастрите на 1,2 lg КОЕ/г ($p < 0,05$). У 78,5% больных ЯБЖ выявлены признаки дисбактериоза ГДЗ.

В 5-й группе наибольшие практически равные количества в среднем по группе определились у *Streptococcus* spp. и *S. epidermidis*. Количество *H. pylori* было больше значений здоровых лиц на 120,5% ($p < 0,001$), *Candida* spp. – на 167,8% ($p < 0,001$). *E. coli* высевались в количестве, меньшем, чем в 1-й группе на 27,8% ($p < 0,05$).

Наибольшее количество в среднем по 6-й группе определилось у *Streptococcus* spp., не отличалось от значений больных атрофическим пангастритом. Количества *S. epidermidis* и *H. pylori* превышали значения здоровых лиц ($p < 0,001$). *Candida* spp. высевались в количестве, наибольшем среди групп сравнения, значимо превышая значения контрольной, 1-й, 2-й групп

(рисунок 14). У больных РЖ количество *S. aureus* было больше значений контрольной, 1-й, 2-й, 5-й групп в 21,3, 2,56, 1,52, 1,49 раза. *E. coli* высевались в количестве, меньшем, чем в контрольной, 1-й, 2-й группах. Количество *Lactobacillus* spp. было меньше данных контрольной группы на 42,5% ($p < 0,01$) и практически равнялось значениям больных атрофическим пангастритом. При комплексной оценке популяционного уровня микроорганизмов у всех больных РЖ был диагностирован дисбиоз ГДЗ, превышая данные групп сравнения (рисунок 15).

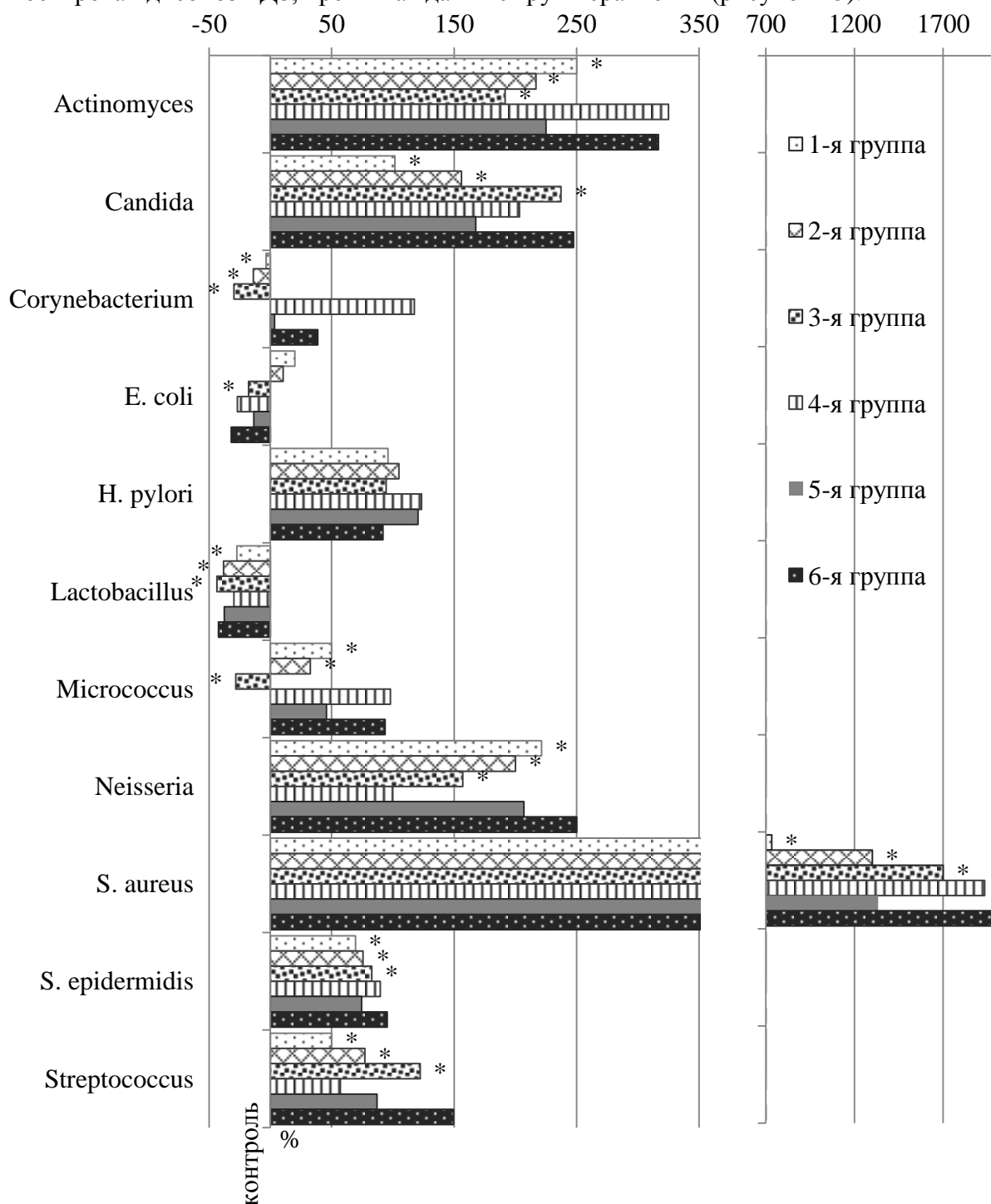


Рисунок 14 – Изменения количества микроорганизмов в биоптатах слизистой желудка у обследованных лиц (% от контрольной группы)

Примечание: * – значимые отличия от контрольной группы

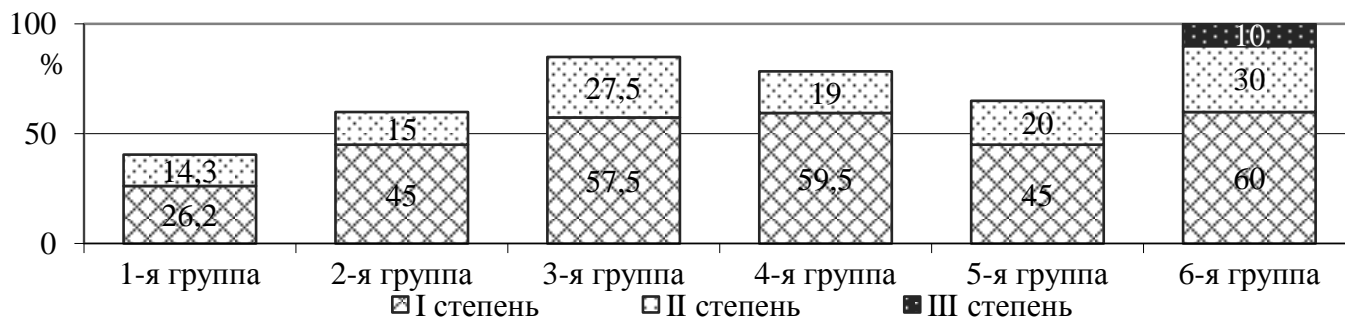


Рисунок 15 – Выраженность дисбиоза гастродуоденальной зоны у больных (в %)

Таким образом, у больных с предраковыми состояниями желудка и РЖ при сравнении с клинически здоровыми лицами наблюдаются количественные изменения мукозной микробиоты с развитием дисбиоза ГДЗ. Общими признаками для групп сравнения явились повышение количества *S. aureus* – в 8,3–21,3 раза, *Actinomyces* spp. – в 2,9–4,3 раза, *Candida* spp. и *Neisseria* spp. – в 2–3,5 раза, *H. pylori* – в 1,9–2,2 раза, *Streptococcus* spp. – в 1,5–2,5 раза, *S. epidermidis* – в 1,7–1,9 раза, снижение количества *Lactobacillus* spp. – в 1,4–1,8 раза. При воспалительном процессе в СОЖ при сравнении с контрольной группой отмечается превалирование кокковых форм микроорганизмов. С нарастанием распространенности и выраженности атрофического процесса в СОЖ происходит снижение высеваемости актиномицетов, нейссерий, *H. pylori* – с сохранением увеличенного количества, коринебактерий, лактобацилл – с убыванием относительно морфологически неизменной СОЖ, увеличение высеваемости *Candida* spp., стафилококков, стрептококков. При язвенном процессе на фоне дисплазии СОЖ отмечались увеличение высеваемости актиномицетов (наибольшее), микромицетов, коринебактерий (наибольшее), *H. pylori* (наибольшее), микрококков (наибольшее), *S. aureus*, эпидермального стафилококка и стрептококков, снижение – типичных *E. coli*, лактобацилл. При пролиферативном процессе в СОЖ, который развивался на фоне воспалительного и атрофического процессов, количество актиномицетов, кандид, лактобацилл, нейссерий, золотистого стафилококка соответствовало I–II стадии гастрита, кишечной палочки – III–IV стадии гастрита, *H. pylori* и микрококков – II–IV степени гастрита, численность эпидермального стафилококка и стрептококков была равно высокой. Развитие неопролиферативного процесса сопровождается усилением дисбиоза СОЖ: увеличение обсемененности актиномицетами, *Candida* spp. (наибольшее), коринебактериями, *H. pylori*, микрококками, нейссериями (наибольшее), стафилококками (наибольшее), стрептококками (наибольшее), снижение количества типичных *E. coli*, лактобацилл.

Изменения кишечной микробиоты при предраковых состояниях и раке желудка

При посеве фекалий на питательные среды в контрольной группе наиболее часто (в 100% случаев) определялись *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., типичные *E. coli*. Реже высевались микроорганизмы *Enterococcus* spp. (в 80%), *Clostridium* spp. (в 45% случаев). Наименьшая частота высеваемости определялась у лактозонегативных *E. coli* (в 17,5%), *S. epidermidis* (в 17,5%). Наибольшие количества определялись у *Bifidobacterium* spp., типичных *E. coli*, *Lactobacillus* spp. Наименьшие количества определялись у *S. epidermidis*. Рост на питательных средах гемолитических *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., коагулазопозитивных *S. aureus*, грибов рода *Candida* не отмечался. Таким образом, у здоровых лиц признаки дисбиоза кишечника не наблюдались, что указывало на верность их отнесения к контрольной группе.

Частота высеваемости микроорганизмов толстого кишечника у больных с обострением ХГ отражена на рисунке 16, у больных с обострением ЯБЖ, полипозом, РЖ – на рисунке 17.

Согласно полученным данным, у больных с обострением ХГ воспалительный процесс в СОЖ сопровождался изменениями просветной толстокишечной микрофлоры, усиливающимися при прогрессировании атрофии желудочных желез, приводящем к нарушению секреторной и моторной функции желудка, а затем и кишечника. В ряде исследований [Касаткина Н.М., 2009; Леонтьева Н.И., 2011] дисбактериоз толстого кишечника при хеликобактерном и эрозивно-язвенном гастрите определялся в разной степени у всех больных, что превышает наши результаты

(24–60% случаев дисбактериоза при 10–40% дисбиотических реакций). Данный факт не является противоречивым, так как изменения микробиоты толстого кишечника были взаимообусловлены морфофункциональным состоянием СОЖ: отмечались у всех обследованных нами больных при гастритическом и распространенном атрофическом процессах (3-я группа), реже – на фоне очагов атрофии и катаральном воспалении СОЖ.

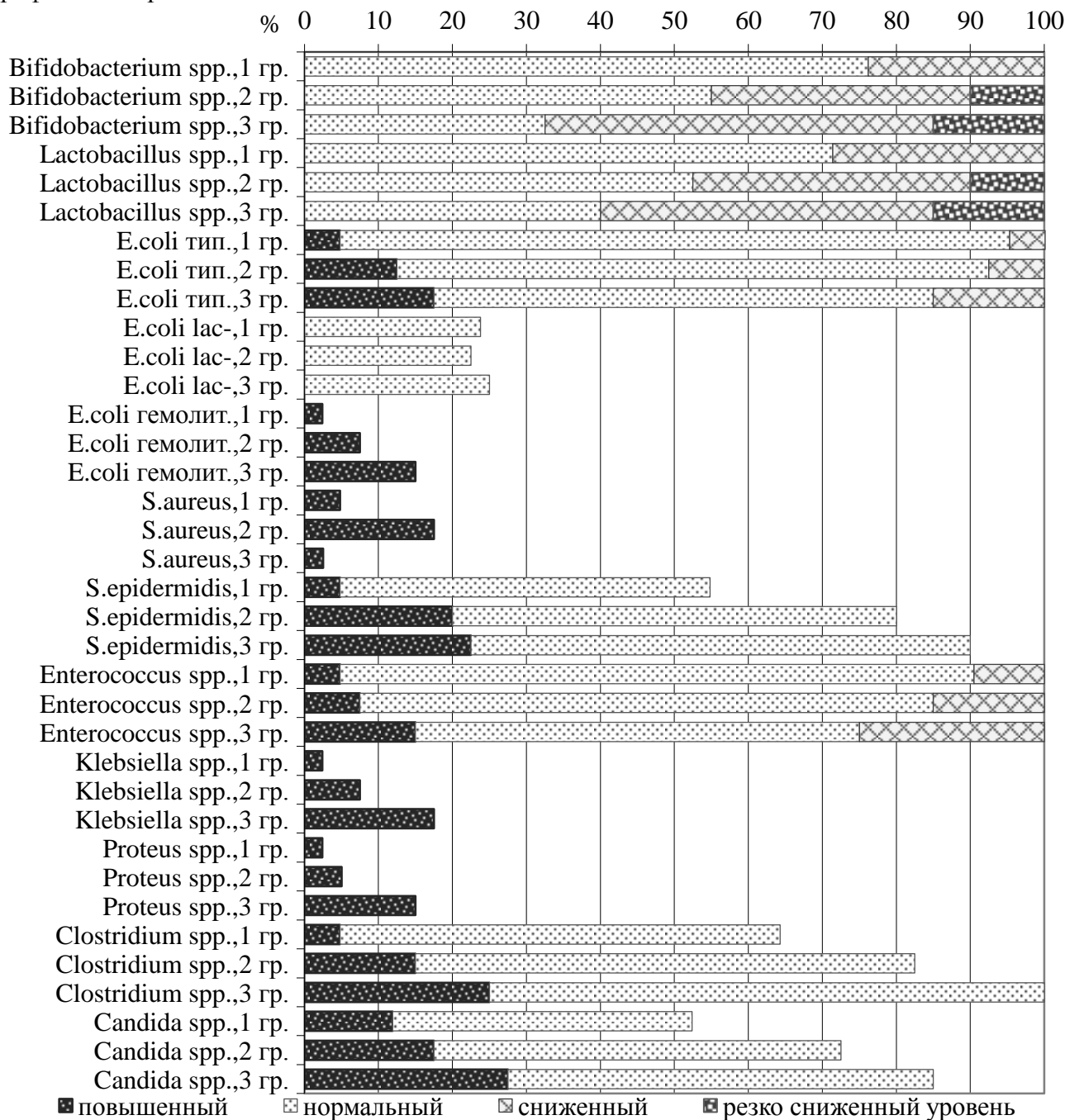


Рисунок 16 – Частота (%) высеваемости микроорганизмов толстого кишечника у больных хроническим гастритом

В 4-й группе микробиотические изменения были более выражены при тяжелом течении ЯБЖ с частыми рецидивами и дисплазией СОЖ, приводящей к нарушению секреторной активности желудочных желез и, как следствие, к дисбиозу кишечника. Лактозонегативные *E. coli* выделялись у 23,8%; гемолитические *E. coli* – у 21,4% больных. Встречаемость и количество клостридий в толстом кишечнике значительно увеличились при язвенном процессе при сравнении с неизменной СОЖ. Количество *S. epidermidis* в среднем по группе пятикратно ($p < 0,001$) превысило значения здоровых лиц. Коагулазопозитивные *S. aureus* выделялись у 9,5% больных. Грибы рода *Candida* высевались у 52,4% больных.

В 5-й группе количество *Bifidobacterium* spp. в среднем по группе было меньше значений контрольной группы на 1,42 lg КОЕ/г ($p < 0,05$). Лактозонегативные *E. coli* выделялись у 27,5% больных, в среднем по группе их содержание на 57,7% ($p \leq 0,001$) превысило значения контрольной группы; гемолитические *E. coli* высевались у 12,5%. Количество *Clostridium* spp. в среднем по группе превысило ($p < 0,001$) значения контрольной группы на 2,11 lg КОЕ/г, *S. epidermidis* – на 2,67 lg КОЕ/г. Коагулазопозитивные *S. aureus* выделялись у 27,5% больных. Грибы рода *Candida* высевались у 85% больных. *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. выделялись у 15 и 12,5% больных. Выраженность изменений нормальной микробиоты кишечника была более значима при аденоматозных полипах.

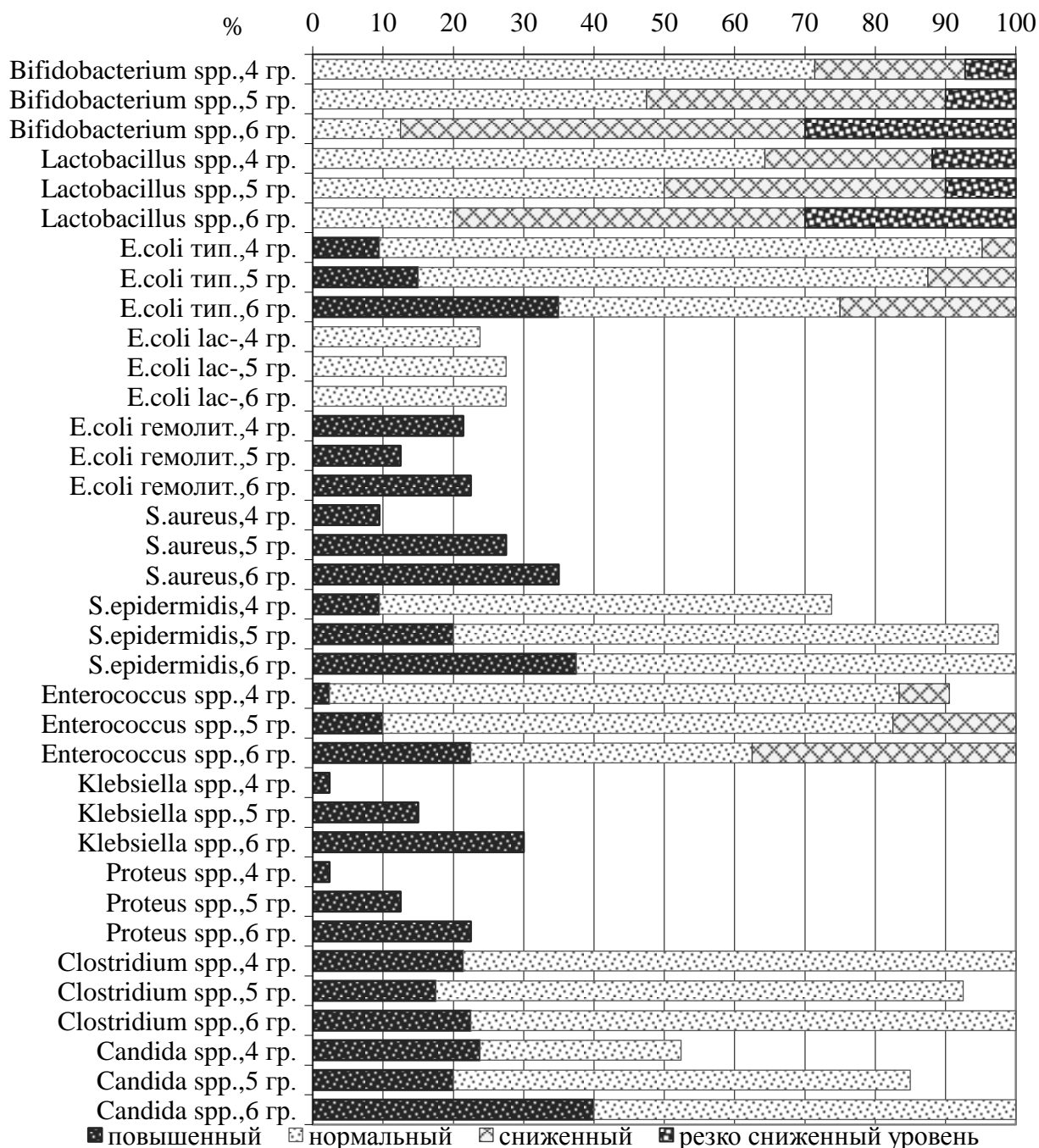


Рисунок 17 – Частота (%) высеваемости микроорганизмов толстого кишечника у больных с обострением язвенной болезни, полипозом, раком желудка

У больных РЖ нарушения состава микробиоты кишечника были взаимосвязаны со стадией опухоли, не зависели от гистотипа, степени дифференцировки ЗНО желудка. Содержание бифидобактерий в среднем по группе было меньше значений контрольной группы на 2,23 lg КОЕ/г ($p < 0,01$). Резкое угнетение бифидобактерий – до $1,4-1,6 \times 10^6$ КОЕ/г – отмечалось у 9,1% больных со II стадией, у 20% больных с III стадией РЖ. У всех больных с IV стадией РЖ

содержание бифидобактерий относительно нормальных значений было сниженным на 2–4 порядка. Резкое угнетение лактобактерий – до 3×10^4 – 8×10^3 КОЕ/г – отмечалось у 18,2%, 20%, 50% больных со II, III, IV стадией РЖ. Содержание лактобактерий у больных РЖ было меньше средних значений контрольной группы на 1,29 lg КОЕ/г ($p < 0,05$). Содержание клостридий в среднем было больше значений контрольной группы на 1,77 lg КОЕ/г ($p < 0,001$). Увеличение частоты высеваемости клостридий с повышенным уровнем отмечалось у 18,2%, 20%, 28,6% больных со II, III, IV стадией ЗНО. В 27,5% случаев высевались лактозонегативные *E. coli*, в среднем их количество составило $1,184 \pm 0,15$ lg КОЕ/г, что было больше значений контрольной группы на 0,43 lg КОЕ/г ($p < 0,05$). В 22,5% случаев высевались гемолитические *E. coli*, в среднем по группе их количество составило $0,645 \pm 0,13$ lg КОЕ/г и было больше ($p < 0,01$) нулевых значений здоровых лиц. У 30% и 22,5% больных были выделены УПМ родов *Klebsiella* и *Proteus* соответственно. Повышенный уровень клебсиелл и протеев в толстом кишечнике при РЖ был значимо выше (на 1,96–2,36 lg КОЕ/г, $p < 0,001$), чем при предраковых состояниях желудка. Данные изменения сочетались со снижением уровня бифидобактерий, лактобактерий, типичных *E. coli*, энтерококков. Содержание клебсиелл при IV стадии опухолевого процесса было больше значений при II стадии на 1,62 lg КОЕ/г ($p < 0,001$), при III стадии на 1 lg КОЕ/г ($p < 0,01$). Количество протеев при IV стадии превышало содержание при II стадии на 1,48 lg КОЕ/г ($p < 0,001$), при III стадии на 0,65 lg КОЕ/г ($p \leq 0,05$). Коагулазопозитивные *S. aureus* выделялись у больных с IV стадией в количестве, превышающем значения ($p < 0,001$) при II стадии на 2,3 lg КОЕ/г, при III стадии на 1,3 lg КОЕ/г. В среднем по группе количество золотистого стафилококка в фекалиях составило $1,272 \pm 0,16$ lg КОЕ/г, что было больше значений здоровых лиц на 1,3 lg КОЕ/г ($p < 0,001$). Количество *S. epidermidis* в среднем по группе составило $3,662 \pm 0,34$ lg КОЕ/г, что было больше ($p < 0,001$) значений контрольной группы на 3,2 lg КОЕ/г. Содержание энтерококков было больше значений контрольной группы на 2,3 lg КОЕ/г ($p < 0,001$). Частота выделения грибов рода *Candida* в нормальном количестве уменьшалась с нарастанием стадии РЖ. У 40% больных увеличивалась высеваемость грибов в повышенных количествах (до $1,2 \times 10^5$ – 2×10^6 КОЕ/г): при IV стадии – в количестве на 1 порядок больше, чем при II стадии ($p < 0,01$). В среднем по группе содержание кандид в фекалиях было больше значений контрольной группы на 3,4 lg КОЕ/г ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных РЖ определяются нарушения соотношения анаэробной и аэробной микрофлоры кишечника: резкое угнетение бифидо-, лактобактерий, типичных кишечных палочек, увеличение высеваемости и количества клостридий, гемолитических эшерихий, клебсиелл, протеев, коагулазопозитивных стафилококков, грибов рода *Candida*, взаимосвязанные со стадией ЗНО. У трети больных РЖ (IV стадия опухолевого процесса) регистрировалась 3-я степень дисбактериоза кишечника с превалированием ассоциаций УПМ.

При оценке популяционного уровня микроорганизмов у 70% больных РЖ был выявлен дисбактериоз толстого кишечника (рисунок 18), у 30% наблюдались транзиторные дисбиотические реакции.

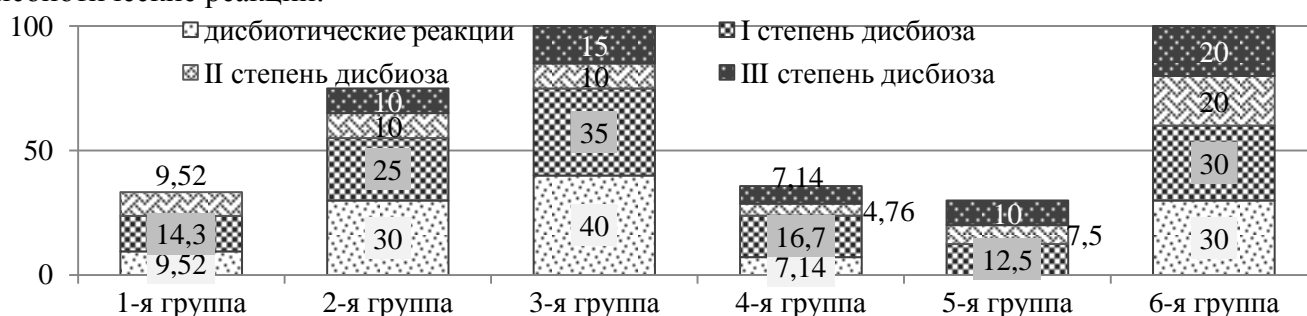


Рисунок 18 – Частота дисбиоза толстого кишечника (в %) при предраке и раке желудка

Представленные результаты больных групп сравнения по нарастанию частоты развития и степени дисбиоза толстого кишечника можно выстроить в ряд: хронический неатрофический гастрит → язвенная болезнь желудка → полипоз желудка → очагово-атрофический гастрит → атрофический пангастрит → рак желудка. Т. е. картина патомикробиоценоза толстого кишечника у больных атрофическим пангастритом практически сопоставима с изменениями при РЖ.

Учитывая полученные результаты и наличие литературных указаний на взаимообусловленность частоты высеваемости, количества микроорганизмов желудка, толстого кишечника и морфофункционального состояния СОЖ, целесообразным является установление секреторной активности желудочных желез при предраковых состояниях желудка и РЖ с определением иммунного реагирования больных на изменения микробиоценоза, анатомо-физиологической целостности СОЖ, диагностической и прогностической ценности показателей.

СЕКРЕТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ КАК ОТРАЖЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Состояние кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций слизистой оболочки желудка при хроническом атрофическом гастрите, язвенной болезни, полипозе, раке желудка

При эндоскопическом осмотре СОЖ преобладающие признаки гастрита (отек, гиперемия) были выявлены у 122 больных: у 34,4% – неатрофический ХГ, у 65,6% – атрофический ХГ. У 20,5% определялся неатрофический ХГ антрального отдела с развитием стаза и пилороспазма. Нормацидность желудка у больных поверхностным гастритом регистрировалась на 25,6% реже, чем у клинически здоровых лиц, снижение кислотообразования – на 9,3% чаще, тогда как его повышение наблюдалось чаще на 16,3%. Нормацидность желудка у больных очагово-атрофическим гастритом регистрировалась в 2,5 раза реже, чем у здоровых лиц, тогда как снижение кислотообразования – в 13 раз чаще. Нормацидное и гиперацидное состояния желудка у больных атрофическим пангастритом не определялись. Больные ХГ различались по состоянию кислотообразующей функции желудка, определяемой по уровню рН в теле желудка в базальных и стимулированных условиях. Данные изменения были обусловлены наличием и выраженностью атрофического процесса в СОЖ. По уровню рН в кардиальном отделе наблюдались отличия между атрофическим гастритом и значениями здоровых лиц, больных неатрофическим гастритом. При исследовании кислотонейтрализующей функции по уровню рН в антральном отделе желудка значимые различия наблюдались при атрофическом гастрите относительно неатрофического и увеличивались с нарастанием атрофического процесса в СОЖ.

При эндоскопическом осмотре СОЖ больных 4-й группы признаки воспаления (отек, гиперемия), наличие язвенного дефекта были выявлены у всех обследованных; у 76,2% больных наблюдались признаки атрофии. При кратковременной рН-метрии у 50% больных 4-й группы наблюдалось усиление кислотообразующей функции тела желудка с ослаблением кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка. У 42,9% больных в базальных условиях отмечалось снижение кислотообразования: у 31% – гипоацидное, у 11,9% – субанацитное состояние, сохраняющееся при стимуляции, ощелачивающая функция была суб- и декомпенсирована. У 7,1% регистрировалась нормацидность при снижении кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка. Таким образом, гиперацидность желудка у больных регистрировалась в 6,7 раза чаще, чем у здоровых лиц, нормацидность – в 12,3 раза реже, снижение кислотообразования наблюдалось в 8,6 раза чаще, что указывало на развитие атрофии СОЖ. При язвенном процессе в СОЖ наблюдаются изменения кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций, взаимосвязанные с течением процесса. Значения базального и стимулированного рН в кардиальном и антральном отделах значимо были меньше, чем у здоровых лиц и больных ХГ, что подтверждало важную роль кислотопродукции в ulcerации СО. Значения рН в теле желудка при ЯБЖ были меньше показателя при очаговом и распространенном атрофическом гастрите, что свидетельствовало об относительной сохранности париетальных клеток. В тоже время отсутствие значимых отличий стимулированного и базального уровней рН в теле желудка могло быть обусловлено атрофическими изменениями СО.

При эндоскопическом осмотре СОЖ больных 5-й группы полипообразные образования, признаки воспаления (отек, гиперемия) были выявлены у всех обследованных лиц, атрофии СОЖ – у 87,5% больных. При гистологическом исследовании гастробиоптатов у всех больных определялась воспалительная инфильтрация СО, атрофия СОЖ преобладала при

гиперпластических полипах – у 92,9% больных. При аденоматозных полипах в трети случаев развивалась тяжелая дисплазия СОЖ с высоким риском озлокачествления. По данным рН-метрии кислотонейтрализующая функция снижалась у 27,5% больных с полипами антрального отдела желудка, у остальных была компенсирована, нормацидность регистрировалась в 11,7 раз реже, чем у здоровых лиц, снижение кислотообразования – в 18,5 раз чаще. При пролиферативном процессе в СОЖ изменения секреторной активности отражают выраженность атрофии желудочных желез и воспаления. Значения базального и стимулированного рН при полипозе желудка значительно отличались от данных здоровых лиц, больных неатрофическим ХГ, ЯБЖ, были схожими со значениями при очаговом и распространенном атрофическом гастрите (таблица 3).

Таблица 3 – Уровень рН желудка у обследованных больных

Показатель		Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	
Базальный уровень рН	кардия	max	4,0	5,0	6,1	6,8	4,5	6,4
		min	3,0	1,8	2,7	3,4	1,4	3,1
		M±m	3,54±0,21	3,76±0,23	4,85±0,25*#	5,07±0,31*#	2,49±0,18*#§Δ	4,96±0,24*#§◇
	тело	max	2,2	4,0	6,4	7,0	3,7	6,5
		min	1,4	0,8	1,6	2,1	0,7	1,9
		M±m	1,79±0,11	2,01±0,14	3,06±0,17*#	4,52±0,26*#§	1,96±0,15§Δ	4,03±0,30*#§◇
	анtrum	max	5,7	6,5	6,0	7,0	5,2	6,8
		min	3,2	2,0	4,0	3,7	1,6	3,2
		M±m	5,03±0,24	4,34±0,23*	5,09±0,20#	5,48±0,24 #	3,12±0,13*#§Δ	5,24±0,28#◇
Стимулированный уровень рН	кардия	max	3,8	4,7	5,9	6,6	4,1	6,2
		min	2,7	1,5	2,4	3,0	0,9	2,8
		M±m	3,23±0,16	3,52±0,19	4,63±0,25*#	4,86±0,28*#	2,28±0,15*#§Δ	4,72±0,26*#◇
	тело	max	2,1	3,8	5,7	6,2	3,5	6,0
		min	1,0	0,7	1,5	2,0	0,4	1,7
		M±m	1,58±0,09	1,81±0,12	2,79±0,13*#	4,38±0,23*#§	1,72±0,11§Δ	3,60±0,25*#§◇
	анtrum	max	5,3	6,0	6,0	6,4	4,6	6,2
		min	3,0	1,8	3,0	3,5	0,7	3,0
		M±m	4,76±0,22	4,27±0,20	4,92±0,24#	5,25±0,21#	2,80±0,22*#§Δ	5,08±0,34#◇
Примечание – отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇								

При гистологическом исследовании гастробиоптатов у всех больных 6-й группы определялась воспалительная инфильтрация СОЖ. При эндоскопической рН-метрии у 85% больных РЖ определялась гипоацидность желудка. Нормацидность отмечалась реже в 8,8 раза, чем у здоровых лиц, в 6,2 раза, чем при неатрофическом гастрите, в 3,5 раза, чем при очагово-атрофическом гастрите, гиперацидность – реже в 1,5 раза, чем у здоровых лиц, в 4,8 раза, чем при неатрофическом гастрите, в 5 раз, чем при ЯБЖ. Вариации кислотообразующей функции желудка у больных РЖ обусловлены первоначальным морфофункциональным состоянием СОЖ, на фоне которого развился неопролиферативный процесс, и отчасти являются результатом нарушенной секреторной активности желудочных желез пораженной ткани, завися от размера и локализации опухолевого очага. Отмечается [Kim N., 2016], что *H. pylori* способствует гипохлоргидрии за счет индукции секреции IL-1β, TNFα, подавления активности H⁺, K⁺-АТФазы, а также путем уменьшения количества париетальных клеток в желудочных железах.

Базальный уровень рН в кардиальном отделе желудка в среднем по 6-й группе превысил значения контрольной, 1-й, 4-й групп (p<0,05–0,001) на 28,8, 21,3, 83,1 %, от данных показателя во 2-й, 3-й, 5-й групп значимо не отличался. Уровень рН в теле желудка больных РЖ на 134% превысил значения контрольной группы (p<0,001), на 108,5% – 1-й группы (p<0,001), на 36,9% – 2-й группы (p<0,01), на 113,8% – 4-й группы (p<0,001), от данных показателя в 3-й и 5-й групп значимо не отличался. Отличий по уровню рН в кардиальном отделе и теле желудка у больных РЖ, атрофическим пангастритом, полипозом желудка не обнаружено, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах и подтверждает важную роль атрофии СОЖ в генезе данных

заболеваний. При сравнении значений рН в антральном отделе в среднем по 6-й группе с данными контрольной, 1–3-й, 5-й групп отличий не выявлено, показатель превышал данные 4-й группы на 54,2% ($p < 0,001$).

Полученные данные указывают на общность патогенетических механизмов развития атрофического гастрита, полипоза и РЖ в виде снижения кислотообразующей активности париетальных клеток желудочных желез вследствие атрофии СОЖ. Следует отметить, что гиперсекреция соляной кислоты сохранными париетальными клетками способна усугублять повреждение тканей желудка на фоне воспалительной инфильтрации полиморфноядерными и мононуклеарными клетками, особенно на полях атрофированной СОЖ.

Ферментопродуцирующая активность желудочных желез при предраковых заболеваниях и раке желудка

У больных ХГ наблюдались изменения ферментопродукции желудка в виде прогрессирующего снижения сывороточных концентраций PG и G-17, отражающего выраженность атрофического процесса СОЖ. Уровни PG-1 в 1-й, 2-й, 3-й группах больных были меньше значений контрольной группы.

Сывороточный уровень PG-1 у 9,52% больных с обострением неатрофического ХГ находился на нижней границе нормы. Количество PG-1 в сыворотке крови < 50 мкг/л определялось у 32,5% больных 2-й группы и 100% больных 3-й группы, в среднем относительно показателя контрольной группы уменьшалось на 29,5% ($p < 0,01$) и 61,2% ($p < 0,001$), что обусловлено прогрессирующим уменьшением количества главных клеток желудочных желез. Количество PG-1 в 3-й группе снижалось ($p < 0,001$) относительно значений 1-й и 2-й групп на 54,4 и 45 %.

Определение уровня PG-2 у больных выявило тенденцию к увеличению относительно контрольной группы (+13,6%, $p > 0,05$) при неатрофическом ХГ, что обусловлено активным воспалительным процессом в СОЖ, уменьшение на 25% при очагово-атрофическом гастрите, на 39,9% – при атрофическом пангастрите, что связано с поражением антрального отдела желудка. Количество PG-2 во 2-й группе уменьшалось относительно значений 1-й группы на 33,9% ($p < 0,05$), в 3-й группе – на 47% ($p < 0,01$) и 19,9% относительно значений 1-й и 2-й групп.

Отношение количества PG-1 и PG-2 в контрольной группе было больше, чем 3:1, чаще 4:1. Линейное уменьшение соотношения PG-1/PG-2 наблюдалось при увеличении выраженности атрофии желудка: в 3-й группе у 40% больных было меньше, чем 3:1, из них у 12,5% – менее 2,1, что происходило на фоне IV стадии гастрита, неполной толстокишечной метаплазии и дисплазии II-III степени. Сочетание гипоферментемии, предракового состояния и предраковых изменений потребовало включения данных пациентов в группу повышенного онкологического риска.

Тошачковый G-17 в сыворотке крови больных ХГ определялся в меньших концентрациях, чем у лиц контрольной группы, что может быть объяснено повышенной кислотностью желудочного содержимого у больных 1-й группы, прогрессирующей атрофией СО антрального отдела желудка и гибелью G-клеток у больных 2-й, 3-й групп.

Наблюдающееся у больных 3-й группы сочетание низких значений маркеров секреции СОЖ (PG-1 < 50 мкг/л, G-17 < 2 пмоль/л) являлось серологическим указанием на распространенную тяжелую атрофию СО – III-IV стадия гастрита, что подтверждалось при исследовании гастробиоптатов.

Таким образом, при гастритическом процессе наблюдаются изменения секреторной функции желудка в виде гипоферментемии, взаимосвязанной с выраженностью воспалительной инфильтрации и атрофии СОЖ.

Сывороточная концентрация PG-1 превышала 130 мкг/л у 19,05% больных ЯБЖ: при тяжелом течении в 80% случаев. Уровень PG-1 у больных с тяжелым течением заболевания превышал ($p < 0,01$) значения обследованных с легким и среднетяжелым течением ЯБЖ – на 64,2 и 43,8 %. У больных 4-й группы наблюдалось достоверное увеличение уровня PG-1 ($p < 0,01-0,001$) относительно контрольной, 1-й, 2-й и 3-й групп больных.

Сывороточная концентрация PG-2 у 54,8% больных ЯБЖ была > 22 мкг/л: при легком течении – у 8,33%, при среднетяжелом – у 60%, при тяжелом течении – у 100% больных. Уровень

PG-2 у больных с тяжелым течением заболевания превышал значения при легком течении на 67,8% ($p < 0,01$). В среднем по 4-й группе значения показателя были больше ($p < 0,01-0,001$) данных контрольной группы, 1-й, 2-й и 3-й групп больных. У 28,6% больных 4-й группы соотношение PG-1/PG-2 было в пределах 5:1–16:1.

Сывороточная концентрация G-17 у 14,3% больных ЯБЖ была < 2 пмоль/л, у 45,2% больных превышала 5 пмоль/л. Уровень G-17 у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания превышал ($p < 0,001$) значения больных с легким течением – на 125,6 и 252,5 % соответственно. У больных 4-й группы наблюдалось достоверное увеличение уровня G-17 относительно контрольной, 1-й, 2-й и 3-й групп больных на 61,2, 97,3, 158,1 и 254,9 % ($p < 0,01-0,001$). Увеличение уровня гастрина при язвенном процессе может быть обусловлено активным воспалением СОЖ, а также гипохлоргидрией при выраженной атрофии СОЖ, снижение сывороточной концентрации G-17 наблюдается вследствие ингибиции при гиперсекреции HCl.

Таким образом, сывороточные уровни PG-1, PG-2, G-17 при язвенном процессе превышали значения показателей при воспалительно-дистрофическом, атрофическом процессах, были более значительны при тяжелом течении ЯБЖ.

Полученные результаты позволили разработать способ прогнозирования течения ЯБЖ. Способ предусматривает сочетанное определение сывороточной концентрации PG-2, sIgA и СА 72-4. При значении PG-2 больше 16 мкг/л, sIgA больше или равном 5 мг/л, уровне СА 72-4 меньше или равном 2,0 Ед/мл прогнозируют легкое течение ЯБЖ. При значении PG-2 больше или равном 17,5 мкг/л, sIgA больше или равном 6,9 мг/л, уровне СА 72-4 меньше или равном 6,9 Ед/мл прогнозируют течение ЯБЖ средней тяжести. При значении PG-2 больше или равном 18 мкг/л, sIgA больше или равном 7,2 мг/л, уровне СА 72-4 больше или равном 7 Ед/мл прогнозируют тяжелое течение ЯБЖ и высокий риск малигнизации. Данный способ может быть использован для прогнозирования течения ЯБЖ, позволяя с высокой вероятностью (61,9–90,5 %) выявлять наличие признаков воспалительного процесса в СОЖ, напряженности мукозального иммунитета и оценить их выраженность, определять риск онкотрансформации эпителия.

У 77,5% больных полипозом желудка количество PG-1 в сыворотке крови находилось на уровне < 50 мкг/л, а в среднем по 5-й группе было меньше значений контрольной, 1-й и 4-й групп ($p < 0,01-0,001$), превышало показатель 3-й группы больных ($p < 0,001$). При этом у 22,5% больных 5-й группы на фоне снижения кислотообразования дефицита количества PG-1 не наблюдалось, что могло способствовать воспалительной инфильтрации и атрофии СОЖ.

Количество PG-2 в среднем по 5-й группе было меньше значений 1-й, 3-й и 4-й групп больных – на 31,7, 29 и 59,2 % ($p < 0,05-0,01$) соответственно, не отличалось от данных 2-й группы.

Количество G-17 в сыворотке крови у 15% больных полипозом желудка было < 2 пмоль/л, меньше ($p < 0,05-0,01$) значений контрольной, 1-й и 4-й групп на 41, 27,8 и 63,4 % соответственно, проявляло тенденцию к увеличению относительно 3-й группы (+29,9%, $p > 0,05$), не отличалось от значений 2-й группы. Наличие аденоматозных полипов при сравнении с гиперпластическими у больных сопровождалось большим снижением желудочной энзимопродукции.

Таким образом, при пролиферативном процессе в СОЖ у больных полипозом желудка изменения сывороточного уровня PG-1, PG-2, G-17 не отличались от данных 2-й группы, что объяснялось схожестью морфологических изменений СОЖ – наличием очагов атрофии.

У больных РЖ сывороточные концентрации PG-1, PG-2, G-17 значимо отличались от значений групп сравнений (рисунок 19).

Сывороточная концентрация PG-1 в среднем по 6-й группе была снижена относительно значений контрольной, 1-й и 4-й групп – на 33,9, 22,2 и 50,5 %, превышала данные больных атрофическим пангастритом на 70,3% ($p < 0,001$).

У 60% больных РЖ сывороточный уровень PG-1 был < 50 мкг/л и уменьшался при нарастании стадии опухолевого процесса, что отражало прогрессирование атрофии СОЖ. Так, при II стадии концентрация PG-1 была меньше, чем в контрольной группе на 18,9% ($p < 0,05$), при III стадии – на 32,6% ($p < 0,01$), а при IV стадии – на 47,2% ($p < 0,001$) и на 34,9% ($p < 0,01$) меньше, чем при II стадии, на 21,7% ($p < 0,05$), чем при III стадии. В то же время увеличение PG-1 у больных РЖ относительно значений больных 3-й группы можно объяснить развитием ЗНО у части пациентов на фоне хронической язвы и исходно более высокого уровня PG-1.

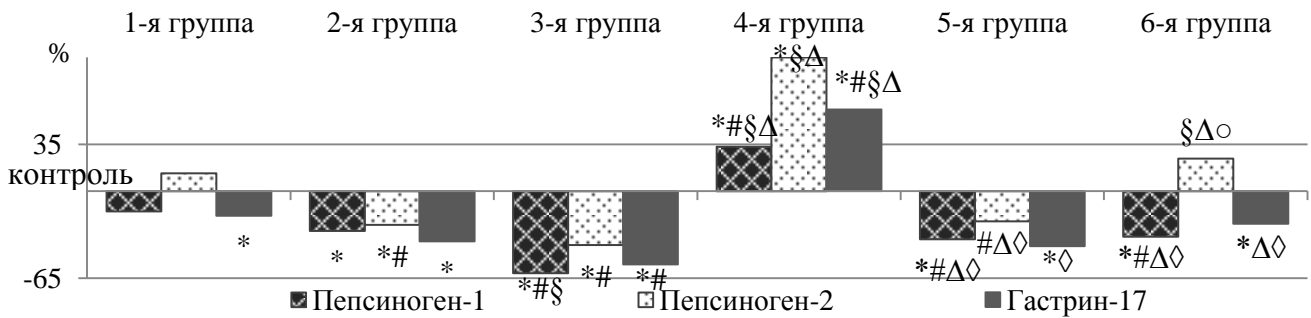


Рисунок 19 – Количественные изменения желудочных ферментов при предраке и раке желудка (% от контрольной группы)

Примечания – различия относительно контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §, 3 группы – Δ, 4 группы – ◇, 5 группы – ○

Количество PG-2 в среднем по 6-й группе было увеличено относительно значений контрольной группы, 1-й, 2-й, 3-й и 5-й групп больных, что может быть обусловлено опухолевой гиперплазией клеток СОЖ, снижалось при сравнении с показателем 4-й группы на 34,5% ($p < 0,01$). Показатель на всех стадиях превышал данные контрольной группы: при II стадии – на 37,2% ($p \leq 0,05$), при III стадии – на 27,8% ($p > 0,05$), при IV стадии – на 10,6% ($p > 0,05$), с прогрессированием опухолевого процесса проявлял тенденцию к снижению.

В 6-й группе соотношение PG-1/PG-2 у 57,5% больных было в пределах 2,1–2,9, у 2,5% – меньше 2, что дополнительно подтверждает важное значение атрофии СОЖ в канцерогенезе, у 22,5% – 3,3–4,5, у 17,5% – 5,6–9,5.

Сывороточный уровень G-17 в среднем по 6-й группе был достоверно снижен относительно значений контрольной и 4-й групп – на 24,4 и 53,1 % соответственно, превышал данные больных распространенным атрофическим гастритом на 67,2% ($p < 0,01$). У 12,5% больных РЖ уровень G-17 был < 2 пмоль/л, у 10% находился на нижней границе нормы, при нарастании стадии опухолевого процесса отмечалось уменьшение количества энзима, что отражало прогрессирование атрофии СОЖ. Значения G-17 у 7,5% больных 6-й группы были на верхней границе нормы, у 2,5% превышали 5 пмоль/л, в среднем при II стадии РЖ были меньше, чем в контрольной группе на 26,2% ($p \leq 0,05$), при III стадии – на 32,3% ($p < 0,05$), а при IV стадии – на 40,8% ($p < 0,01$).

В 6-й группе выявлена обратная взаимосвязь стадии опухолевого процесса с количеством PG-1 ($r_s = -0,811$; $p < 0,001$), PG-2 ($r_s = -0,275$; $p < 0,1$), G-17 ($r_s = -0,232$; $p > 0,1$).

Таким образом, сопоставление ферментопродуцирующей активности желудочных желез выявило при язвенном процессе превалирование сывороточных концентраций PG-1, PG-2, G-17 над значениями показателей при воспалительно-дистрофическом, атрофическом процессах в СОЖ, когда прогрессирующее снижение ферментов было взаимосвязано со стадией гастрита.

При пролиферативном процессе в СОЖ у больных полипозом желудка изменения сывороточного уровня PG-1, PG-2, G-17 не отличались от данных при обострении очагово-атрофического гастрита, что объяснялось схожестью морфологических изменений СОЖ.

Изменения ферментопродуцирующей активности желудочных желез при неопролиферативном процессе определялись морфологическим состоянием СОЖ и стадией опухоли. Уменьшение сывороточной концентрации G-17 при РЖ может быть обусловлено не только нарастанием атрофического процесса в СОЖ, но и фиксацией энзима на специфических рецепторах. Имеются данные иммуногистохимического исследования [Rai R., 2016] об увеличении гастриновых рецепторов на клетках аденокарциномы желудка.

Резюмируя, следует отметить, что полученные данные по изменению кислотообразующей, кислотонейтрализующей, ферментопродуцирующей активности желудочных желез при предраке и РЖ определяются морфологическим состоянием СОЖ; вполне согласуются с известными научными результатами; используются нами при сопоставлении с изменениями микробиоценоза желудка и толстого кишечника, иммунных показателей для уточнения иммунопатогенетических механизмов желудочного канцерогенеза, предикторной ценности показателей.

ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУННЫХ, МИКРОБИОТИЧЕСКИХ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПРЕДРАКЕ И РАКЕ ЖЕЛУДКА

При корреляционном и регрессионном анализе результатов исследования наблюдали взаимосвязи количественных и качественных изменений фагоцитов, лимфоцитов крови, иммуноглобулинового и цитокинового профиля с выраженностью атрофического, язвенного, неопролиферативного процессов в СОЖ.

У больных 4-й группы наблюдалась положительная корреляционная связь количества нейтрофилов, базофилов и тяжести течения ЯБЖ ($r_s=0,734-0,849$, $p<0,01$).

У больных большая частота положительных и отрицательных корреляций показателей основных субпопуляций лимфоцитов крови и секреторной активности СОЖ отмечалась при РЖ, при предраковых состояниях желудка наблюдались положительные взаимосвязи CD45⁺-лимфоцитов и PG-1, CD8⁺-лимфоцитов и степени гастрита.

Сывороточный уровень sIgA у больных ХГ был сильно взаимосвязан со степенью гастрита ($r_s=0,749$, $p<0,01$). У больных наблюдалась корреляция количества IgE и абсолютного количества базофилов – $r_s=0,730$ и $0,853$ ($p<0,01$) при предраке и раке желудка соответственно, абсолютного количества эозинофилов – $r_s=0,523$ и $0,553$ ($p<0,01$) при предраке и раке желудка.

Среди показателей фагоцитарного звена иммунитета у больных наблюдалось увеличение диагностических критериев абсолютного количества моноцитов, эозинофилов, базофилов в ряду атрофия → тонкокишечная метаплазия → толстокишечная метаплазия, дисплазия → рак, при этом отсутствие различий по уровню критериев между неполной метаплазией и дисплазией СОЖ объяснялось их одновременным обнаружением в большинстве случаев.

Среди показателей клеточного звена иммунитета у больных отмечалась динамика нарастания диагностических критериев абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов крови в ряду атрофия → тонкокишечная метаплазия → толстокишечная метаплазия СОЖ с уменьшением при дисплазии желудочного эпителия и увеличением при малигнизации. Критерий абсолютного количества CD8⁺-лимфоцитов крови повышался в ряду атрофия → тонкокишечная метаплазия → толстокишечная метаплазия СОЖ с уменьшением при дисплазии и малигнизации желудочного эпителия. Диагностические критерии относительного и абсолютного количества CD16⁺-лимфоцитов крови при атрофии СОЖ превышали нормативные значения в отличие от других этапов патоморфогенеза.

Из гуморальных факторов интерес представляет увеличение диагностического критерия количества IgE в ряду атрофия → тонкокишечная метаплазия → толстокишечная метаплазия, дисплазия → рак, особенно в совокупности с аналогичной динамикой абсолютного количества эозинофилов, базофилов. Прямая зависимость уровня IgE от количества IL-4 выявлена при предраке желудка $r_s=0,414$ и при РЖ $r_s=0,667$, $p<0,01$. У больных выявлена взаимосвязь уровня IgE и инфекции *H. pylori*. При поиске потенциального индукционного фактора в группах больных выявлена корреляция количества IgE и степени контаминации *H. pylori* СОЖ (при предраке желудка $r_s=0,628$, при РЖ $r_s=0,859$, $p<0,01$), дисбиоза ГДЗ (при предраке желудка $r_s=0,499$, при РЖ $r_s=0,854$, $p<0,01$), дисбиоза толстого кишечника (при предраке желудка $r_s=0,495$, при РЖ $r_s=0,926$, $p<0,01$), титра САТ к CagA *H. pylori* ($r_s=0,562$, $p<0,01$).

У больных выявлены обратная зависимость уровня IgM от количества CD19⁺-лимфоцитов (при предраке желудка $r_s=-0,713$, при РЖ $r_s=-0,897$, $p<0,01$), прямые зависимости уровня IgM от степени контаминации *H. pylori* СОЖ (при предраке желудка $r_s=0,740$, при РЖ $r_s=0,896$, $p<0,01$), дисбиоза ГДЗ (при предраке желудка $r_s=0,488$, при РЖ $r_s=0,889$, $p<0,01$), дисбиоза толстого кишечника (при предраке желудка $r_s=0,547$, при РЖ $r_s=0,935$, $p<0,01$) в совокупности с аналогичной направленностью корреляционных связей ЦИК. Так, уровень ЦИК мелких размеров был взаимосвязан со степенью контаминации *H. pylori* СОЖ (при предраке желудка $r_s=0,853$, при РЖ $r_s=0,765$, $p<0,01$), дисбиоза ГДЗ (при предраке желудка $r_s=0,621$, при РЖ $r_s=0,607$, $p<0,01$), дисбиоза толстого кишечника (при предраке желудка $r_s=0,505$, при РЖ $r_s=0,731$, $p<0,01$), а также с выраженностью атрофического процесса, мета- и диспластических изменений СОЖ. Кроме того, уровень ЦИК мелких размеров был взаимосвязан с количеством комплемента (при предраке желудка $r_s=0,619$, при РЖ $r_s=0,811$, $p<0,01$), абсолютным количеством моноцитов (при предраке

желудка $r_s=0,708$, при РЖ $r_s=0,503$, $p<0,01$), нейтрофилов (при предраке желудка $r_s=0,555$, при РЖ $r_s=0,808$, $p<0,01$), $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов (при предраке желудка $r_s=0,826$, при РЖ $r_s=0,845$, $p<0,01$), фагоцитарной активностью нейтрофилов (при предраке желудка $r_s=0,610$, при РЖ $r_s=0,829$, $p<0,01$). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют об инициации иммунокомплексного воспаления изменениями микробиоты и присоединении к основному патологическому процессу при предраке желудка и РЖ.

Количество онкомаркеров было взаимосвязано с морфофункциональным состоянием желудка, дисбиозом ГДЗ, толстого кишечника. При корреляционном анализе у больных РЖ установлены прямые зависимости уровней онкомаркеров от стадии опухолевого роста, представленные в порядке снижения силы взаимосвязи: СА 19-9 – $r_s=0,787$ ($p<0,01$), РЭА – $r_s=0,660$ ($p<0,01$), СА 72-4 – $r_s=0,632$ ($p<0,01$), ТБГ – $r_s=0,316$ ($p<0,05$).

У больных наблюдалось увеличение диагностического критерия количества VEGF в ряду атрофия→тонкокишечная метаплазия→толстокишечная метаплазия, дисплазия→рак. Отсутствие различий между неполной метаплазией и дисплазией СОЖ по уровню VEGF объясняется их одновременным обнаружением в большинстве случаев. Таким образом, определение сывороточного количества VEGF может быть рекомендовано для обследования больных с обострениями ХГ, ЯБЖ, полипозом желудка с целью серологической верификации предраковых изменений СОЖ, а в совокупности с РЭА, СА 19-9, СА 72-4, ТБГ – для диагностики раннего РЖ.

У больных количество сывороточных цитокинов было взаимосвязано со стадией и степенью гастрита, мета- и диспластическими изменениями СОЖ, инфицированностью *H. pylori*, стадией и гистологической формой ЗНО желудка, секреторной активностью СОЖ, дисбиозом ГДЗ, толстого кишечника. У пациентов с ХГ и ЯБЖ определились положительные корреляции уровня IL-18 и VEGF, наибольшие во 2-й ($r_s=0,719$, $p<0,01$) и 4-й ($r_s=0,706$, $p<0,01$) группах, что могло способствовать репарации СОЖ, и IL-18 и титра САТ к CagA *H. pylori*, наибольшие в этих же группах ($r_s=0,405$, $p<0,01$; $r_s=0,401$, $p<0,01$). У больных РЖ отмечались положительные взаимосвязи уровня IL-18 с количеством СА 19-9 ($r_s=0,390$, $p<0,05$), VEGF ($r_s=0,376$, $p<0,05$), IFN- γ ($r_s=0,465$, $p<0,01$), титром САТ к CagA *H. pylori* ($r_s=0,368$, $p<0,05$). У обследованных отмечалась взаимосвязь уровня MCP-1 и титров САТ к CagA *H. pylori*: $r_s=0,774-0,845$.

Общим признаком при тонкокишечной и толстокишечной метаплазии стало увеличение IL-6, ЕРО, IL-18, VEGF, IFN- α , косвенно с учетом функциональной активности цитокинов указывающее на микробную контаминацию желудка, тканевую гипоксию с активацией ангиогенеза, подтверждая этапность кишечной метаплазии в канцерогенезе желудка. Следует отметить, что при тонкокишечной метаплазии диагностически значимый уровень IFN- γ (15–17 пг/мл) превышал верхнюю границу нормативных значений, как и количество IFN- α , TNF- α , VEGF, IL-2, IL-17, при толстокишечной метаплазии – был >17 пг/мл.

Диагностическая и прогностическая ценность IL-8 отражает роль нейтрофильных гранулоцитов в повреждении СОЖ с развитием атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии, РЖ.

Комбинация IL-2, IL-10 и IL-17 в формулах косвенно указывает на одновременное участие разных субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов в патоморфозе слизистой оболочки желудка, причиной чего может являться дисбиоз гастроудоденальной зоны, определяемый у больных.

Увеличение IgE и IL-4 были взаимосвязаны, как и с количеством $CD4^+$ -, $CD19^+$ -клеток, дисбиотическими изменениями.

Уровни PG-1 у больных были обратно взаимосвязаны со стадией гастрита ($r_s=-0,908$, $p<0,001$). Сывороточный уровень PG-2 при обострении ХГ показал прямую связь со степенью гастрита ($r_s=0,727$, $p<0,01$), обратную – со стадией гастрита ($r_s=-0,586$, $p<0,01$). Уровень G-17 при обострении ХГ показал обратную взаимосвязь со стадией гастрита ($r_s=-0,481$, $p<0,01$). При язвенном процессе изменения сывороточных концентраций PG-1, PG-2, G-17, зависели от тяжести течения ЯБЖ: $r_s=0,861$ ($p<0,01$), $r_s=0,827$ ($p<0,01$), $r_s=0,624$ ($p<0,01$). Повышению качества предикторных моделей способствовало сочетанное определение количества желудочных ферментов в сыворотке крови иммуноферментным методом и уровня pH отделов желудка.

Таким образом, изменения иммунных показателей при предраке и раке желудка ассоциированы с нарушениями микробиоты желудка, толстого кишечника, морфофункциональным состоянием СОЖ, имеют диагностическую, прогностическую ценность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из самых широко распространенных в мире онкологических заболеваний с высокой летальностью продолжает оставаться РЖ, т. к. в более 70% случаев диагностируется на III–IV стадии. Принято различать предраковые состояния (хронический атрофический пангастрит, полипы и язвы желудка) и предраковые изменения СОЖ (полная и неполная кишечная метаплазия, дисплазия), способные при определенных условиях приводить к малигнизации. Учитывая рост заболеваемости населения ХГ, ЯБЖ и высокую смертность от РЖ (2-е место среди онкозаболеваний), определение иммунопатогенетических, иммунодиагностических особенностей нозологических форм заболеваний желудка является весьма актуальным.

Развитию патологического процесса в желудке содействует ряд микроорганизмов.

Известно, что изменения иммунных механизмов могут, как приводить к развитию, способствовать прогрессированию и хронизации патологического процесса, так и восстанавливать нарушенные функции, активировать регенераторный потенциал организма.

Целью исследования стало установление особенностей функционирования иммунной системы и нарушений микробиома в ассоциации с морфофункциональными изменениями с уточнением причинно-следственных взаимосвязей в иммунопатогенезе предраковых состояний и рака желудка.

Для достижения цели нами проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование при отвечаемости критериям включения в исследование и получении информированного согласия 204 пациентов с предопухолевыми заболеваниями желудка, 40 больных РЖ, 40 здоровых добровольцев, не имеющих на момент обследования признаков онко- и обострения гастропатологии, вошедших в контрольную группу. Больные с обострением ХГ были разделены на группы в зависимости от морфологически определенной стадии. В 1-ю группу вошли 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, во 2-ю – 40 больных очагово-атрофическим гастритом, в 3-ю – 40 пациентов с распространенным атрофическим гастритом. Пациенты с обострением ЯБЖ были объединены в 4-ю группу (n=42), больные полипозом желудка (n=40) – в 5-ю группу. 40 больных РЖ вошли в 6-ю группу.

Отдаленный прогноз анализировали по данным прямых и телефонных контактов с пациентами, родственниками, амбулаторным картам (результаты ЭГДС, гистологического исследования гастробиоптатов) в течение 5 лет.

За 5-летний период наблюдения из 204 больных предраковыми заболеваниями желудка РЖ развился у 16 (7,8%) больных на фоне дисплазии III степени и толстокишечной метаплазии СОЖ, у 111 (54,4%) больных отмечались появление очагов атрофии желудочного эпителия с нарастанием стадии гастрита, степени дисплазии, смена тонкокишечной метаплазии желудочного эпителия на толстокишечную; летальность больных РЖ составила 67,5%: на III стадии – у 86,7%, на IV стадии – у 100% больных, что обусловлено выявляемостью ЗНО на поздних стадиях.

В процессе выполнения работы решали ряд **задач**.

Состояние клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета при ХГ, ЯБЖ, полипозе, РЖ изучали с применением стандартизированных методик. Исследовали количество гранулярных и мононуклеарных фагоцитов, их поглотительную и микробицидную активность. Иммунофенотип лимфоцитов по CD-антигенам (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD45, CD56) определяли иммунофлюоресцентным методом на проточном цитометре. Твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови обследованных определяли уровни иммуноглобулинов (общий IgG, изотипы IgG₁₋₄, IgM, IgA, sIgA, IgE), специфических антител к антигенам потенциально причинных микроорганизмов (*H. pylori*, *Ch. trachomatis*, *Herpesvirus*). Также исследовали содержание общего комплемента, ЦИК.

Состояние цитокинового профиля оценивали по уровням сывороточных цитокинов при катаральном, атрофическом гастрите, ЯБЖ, полипозе желудка, РЖ.

Для верификации предраковых изменений, состояний и рака желудка определяли сывороточный уровень молекулярно-биологических онкомаркеров (РЭА, СА 19-9, СА 72-4, ТБГ).

Для решения следующей задачи состав микробиоценоза желудка и толстого кишечника при предраковых состояниях и раке желудка изучали с помощью микроскопического (окраска по Граму, Романовскому-Гимзе) и микробиологического методов исследования гастробиоптатов с пристеночной слизью и фекалий соответственно.

Кислотообразующую и кислотонейтрализующую активность СОЖ изучали путем проведения кратковременной внутрижелудочной рН-метрии при предраковых состояниях желудка и эндоскопической рН-метрии у онкологических больных. Состояние ферментообразующей активности желудочных желез при ХГ, ЯБЖ, полипозе, РЖ определяли иммуноферментным методом по сывороточному содержанию PG-1, PG-2, G-17 с расчетом соотношения фракций PG. Состояние активности желудочных желез проецировали на морфологическую картину СОЖ.

Следующую задачу по установлению зависимостей изменений иммунных показателей от состава микробиоты, морфологического, функционального состояния СОЖ при предраке и раке желудка решали путем определения наличия, направленности, силы корреляционных связей.

Для разработки иммунодиагностических, прогностических критериев предраковых изменений, состояний и рака желудка провели регрессионный анализ с построением ROC кривых, вычислением индекса согласованности, чувствительности, специфичности показателей, составлением уравнений логистической регрессии.

В результате исследования были получены **новые научные данные**, обладающие теоретической и практической ценностью.

В итоге исследования были сформулированы и обоснованы следующие **положения диссертации, выносимые на защиту**.

1. При предраке и раке желудка имеются дисрегуляторные процессы в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы на фоне цитокинового дисбаланса, более выраженные при раке желудка.

Межгрупповые различия изменений количественных и функциональных показателей системы фагоцитов при предраке желудка и РЖ были статистически значимы, взаимосвязаны с выраженностью атрофического, язвенного и неопролиферативного процессов в СОЖ. При предраковых состояниях желудка и РЖ общим патогенетическим механизмом стало увеличение клеточной цитотоксичности НГ.

Количество CD4⁺-лимфоцитов у больных неатрофическим ХГ было больше, чем при обострении атрофического пангастрита, у больных полипозом и РЖ меньше, чем при обострении неатрофического и очагово-атрофического ХГ, при язвенном процессе больше, чем при опухолевом. Данные изменения указывают на активно текущий воспалительный процесс, что подтверждалось большей частотой III–IV степени гастрита при неатрофическом гастрите, ЯБЖ. Имеются сведения об увеличении лизосомального компартмента у части CD4⁺-лимфоцитов здоровых доноров при их дифференцировке аналогично процессам в CD8⁺-клетках, что сопровождается повышением уровня перфорина и способности к дегрануляции, TCR-зависимой цитотоксичности [Пашенков М.В., 2010], что не исключает аналогичных процессов у больных. У больных обнаружена сильная прямая взаимосвязь относительного количества цитотоксических Т-клеток и степени гастрита. Снижение соотношения Т-лимфоцитов с хелперной и киллинговой активностью при атрофическом пангастрите, полипозе и РЖ может утяжелять субпопуляционный дисбаланс лимфоцитов крови и течение основного патологического процесса за счет нарушения продукции иммунорегуляторных и цитотоксических пептидов. Количество CD16⁺-клеток в периферической крови превышало индивидуальные значения здоровых лиц у больных атрофическим ХГ, ЯБЖ, полипозом желудка, возрастало с увеличением стадии гастрита, было максимальным при язвенном, минимальным при опухолевом процессе. Увеличение численности CD16⁺-лимфоцитов может быть обусловлено геликобактер-герпесвирусной микст-инфекцией [Нелюбин В.Н, 2011], а реализация их цитотоксичности способствовать атрофии и дисплазии СОЖ. Анергия естественных киллерных клеток при опухолевом процессе может быть следствием супрессорного действия малигнизированных клеток [Ярилин А.А., 2010].

Относительное количество CD19⁺-лимфоцитов в группах больных было меньше значений здоровых лиц, что характерно для активного воспалительного процесса.

У больных с предраковыми состояниями желудка и РЖ наблюдались значимые изменения иммуноглобулинового профиля крови. У больных РЖ показатель превышал значения всех групп сравнения, что может быть связано с большей антигенной нагрузкой инфекционного и опухолевого генеза. Выявленную обратную зависимость уровня IgM от количества CD19⁺-лимфоцитов (при предраке желудка $r_s = -0,713$, при РЖ $r_s = -0,897$, $p < 0,01$) можно интерпретировать как косвенное указание на явление миграции CD19⁺-лимфоцитов в патологический очаг и дифференцировки в плазматические клетки, либо как инициацию секреции IgM тимуснезависимыми антигенами. По данным Л. Ю. Гривцовой (2014), у больных РЖ отмечается изменение фенотипа В-лимфоцитов, указывающее на снижение антителообразования на тимусзависимые антигены. Прямые зависимости уровня IgM от степени контаминации *H. pylori* СОЖ, дисбиоза ГДЗ, толстого кишечника в совокупности с аналогичной направленностью корреляционных связей ЦИК мелких размеров свидетельствуют об инициации иммунокомплексного воспаления изменениями желудочно-кишечной микробиоты при предраке желудка и РЖ. Подтверждением данного предположения являются выявленные у больных прямые корреляционные связи уровня ЦИК и количества комплемента, моноцитов, нейтрофилов, CD3⁻CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов. Отмечалась меньшая выраженность различий количества IgG при РЖ со значениями здоровых лиц, чем с данными больных с предраковыми состояниями, что косвенно указывает на недостаточную активность антигенсвязывающих центров IgG. Превышение верхней границы нормы IgG₁ и IgG₃ наблюдалось у 22,5% и 20% больных РЖ, что может объясняться генерализованной реакцией организма на опухолевый процесс, усиленной продукцией антител на онкоантигены, вирусные пептиды, нуклеиновые кислоты, и в то же время их низкой аффинностью. Количество IgA снижалось в 3-й и 5-й группах, увеличивалось при РЖ. Сывороточная концентрация sIgA >5,47 мг/л определилась у трети больных ХГ. У 15% обследованных 3-й группы отмечалось сочетающееся с дефицитом пепсиногенообразования снижение концентрации sIgA, что указывало на недостаточность местного гуморального иммунитета вследствие уменьшения количества плазматических клеток-продуцентов sIgA в атрофированной слизистой, могло способствовать активации УПМ с развитием очагов инфекции, аутоенсибилизации и метаплазии СОЖ. Сывороточный уровень sIgA у больных ЯБЖ превышал значения здоровых лиц, больных ХГ, увеличивался с нарастанием тяжести течения заболевания, что свидетельствовало о повреждении слизистых оболочек и повышении сосудистой проницаемости. При неопластическом процессе отмечалась лишь тенденция к увеличению уровня sIgA, уменьшение относительно средних данных при язвенном процессе. Данная динамика может быть обусловлена недостаточностью IgA-продуцирующих плазматических клеток вследствие онкотрансформации эпителия, дефицитом образования секреторного компонента, дисбалансом желудочной микробиоты и, как следствие, избыточной продукцией IgA-протеаз. При неопластическом процессе отмечалось увеличение уровня IgE относительно значений всех групп сравнения, что может быть обусловлено раздражением слизистых оболочек, угнетением рецепторного аппарата и адгезивной способности эозинофилов и мастоцитов. Превышение дискриминационного уровня IgE наблюдалось у 14,7% больных с предраковыми состояниями желудка и 100% больных РЖ. При предраке желудка и РЖ у обследованных наблюдалась корреляция количества IgE и абсолютного количества базофилов, эозинофилов. При поиске индукционного фактора в группах больных выявлена корреляция количества IgE и степени контаминации *H. pylori* СОЖ, дисбиоза ГДЗ, толстого кишечника, титра САТ к СаgА *H. pylori*. Вышеуказанные факты свидетельствуют об участии IgE-зависимого типа гиперчувствительности в реализации желудочного канцерогенеза и связи с дисбиотическими изменениями. Наблюдаемое накопление иммунных комплексов способно приводить к нарушению микроциркуляции крови и поддержанию воспалительного процесса, свидетельствует о высокой антигенной нагрузке и недостаточности элиминационных механизмов.

Известно, что цитокины способны регулировать процессы пролиферации, дифференцировки, функционирования, апоптоза клеток и, в зависимости от ряда факторов, могут оказывать про- или противоонкогенное действие. В свою очередь, малигнизированные клетки

обладают набором ферментных систем, препятствующих апоптическому и антипролиферативному эффектам иммунорегуляторных пептидов [Антонов В.Г., 2004].

У обследованных нами больных количество сывороточных цитокинов значительно различалось при предраковых состояниях желудка и РЖ и, в ряде случаев, было взаимосвязано со стадией, степенью гастрита, мета- и диспластическими изменениями СОЖ, инфицированностью *H. pylori*, стадией и гистологической формой ЗНО желудка, секреторной активностью СОЖ. Выявленный факт наличия большей частоты сильных корреляционных зависимостей сывороточного уровня цитокинов от состояния СОЖ при опухолевом процессе в отличие от предраковых состояний определяется относительной однородностью 6-й группы. В свою очередь у больных групп сравнения наблюдалась сильная и средней силы прямая взаимосвязь медиаторов иммунитета и стадии гастрита при обострении ХГ, тяжести течения язвенного процесса при ЯБЖ.

Количество IL-17 в сыворотке крови больных 4-й группы было больше показателя контрольной, 1-й, 2-й группы, 5-й, 6-й групп. Выявленные изменения сочетались с сильно положительными титрами САТ к CagA *H. pylori*. Ранее установлено [Iwakura Y., 2011], что IL-17 способствует развитию адекватного противоинфекционного ответа за счет индукции секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и привлечения в очаг нейтрофилов, макрофагов, цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов, что, в свою очередь, может усугублять повреждение СОЖ.

Сывороточный уровень IL-18 у пациентов повышался относительно значений контрольной группы во 2-й, 3-й, 4-й, 5-й группах. Ранее установлено [Sakai K., 2008], что IL-18 может способствовать инфильтрации СОЖ моноцитами, блокировать активацию Т-хелперов 2-го типа, что сопровождается низким уровнем IL-4. Показано также, что усиление синтеза IL-18 приводит к блокированию роста и пролиферации эндотелиоцитов, угнетению ангиогенеза за счет прямой ингибиции FGF, останавливает формирование новых сосудов, регрессирует растущие сосуды [Сао R., 1999]. Выявленные эффекты действия на фоне максимальной (среди предраковых состояний) концентрации медиатора у больных атрофическим пангастритом можно интерпретировать двояко: с одной стороны, угнетение ангиогенеза затрудняет регенерацию СОЖ при воспалении, с другой, препятствует канцерогенезу. У больных РЖ отмечались положительные взаимосвязи уровня IL-18 со стадией опухоли, количеством СА 19-9, VEGF, IFN- γ , титром САТ к CagA *H. pylori*.

Средние значения сывороточного IFN- α в группах сравнения с предраковыми состояниями желудка и РЖ были значимо больше, чем в контрольной группе, что объяснялось активацией герпесвирусной микст-инфекции и сопровождалось наблюдаемым у больных нарастанием титра IgG к антигенам ВПГ 1-го, 2-го, 4-го и 5-го типов. При РЖ показатель был больше 5 пг/мл у всех больных, значительно превышал средние значения здоровых лиц, больных ХГ, ЯБЖ, полипозом желудка, количество IFN- α у больных РЖ было прямо взаимосвязано со стадией опухоли.

Сывороточная концентрация IFN- γ значимо превышала средние значения контрольной группы в 1–5-й группах. При очагово-атрофическом гастрите показатель был меньше, чем при неатрофическом гастрите и ЯБЖ, что патогенетически обусловлено меньшей выраженностью воспалительных изменений в СОЖ. При язвенном процессе наблюдалась сильная прямая взаимосвязь тяжести его течения и сывороточного уровня IFN- γ . У всех больных РЖ количество IFN- γ превышало верхнюю границу нормы, было больше значений всех групп сравнения. Количество IFN- γ у больных РЖ было прямо взаимосвязано со стадией опухолевого процесса.

Количество TNF- α в сыворотке крови больных превышало значения здоровых лиц во всех группах сравнения. При сравнении индивидуальных значений определилось превалирование показателя при язвенном процессе над данными 1–3-й и 5-й групп, что соответствовало большей степени гастрита. Сывороточный уровень TNF- α у всех больных РЖ превышал верхнюю границу нормальных значений и значимо доминировал над значениями при предраковых состояниях, не зависел от гистотипа опухоли. При сравнении значений TNF- α при РЖ определилось значимое увеличение показателя в ряду: II стадия < III стадия < IV стадия.

Количество IL-8 превышало значения здоровых лиц в группах сравнения. Наибольшие концентрации медиатора в группах больных определялись при язвенном процессе, что отражало выраженность воспалительного процесса, наименьшие – при III–IV стадии гастрита.

Количество МСР-1 в сыворотке крови больных превышало значения здоровых лиц во всех группах сравнения. Значения МСР-1 при обострении ЯБЖ были выше чем у больных с обострением неатрофического и очагово-атрофического ХГ. Уровень МСР-1 у больных РЖ значимо превалировал над значениями при предраковых состояниях, был прямо взаимосвязан со стадией опухолевого процесса, превышал значения контрольной группы, что указывает на диагностическую ценность определения его сывороточного уровня при данной локализации опухоли. У обследованных лиц отмечалась сильная взаимосвязь уровня МСР-1 в сыворотке крови и титров САТ к *CagA H. pylori*, что объясняется стимуляцией липополисахаридом клеточной стенки бактерии выработки данного цитокина клетками-продуцентами.

Выявленное у больных увеличение ИЛ-2, медиатора пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, максимальное при атрофическом пангастрите, может способствовать как индукции повреждающего действия цитотоксических лимфоцитов, так и реализации противоопухолевого эффекта, что особенно актуально в условиях дисплазии СОЖ. При РЖ сывороточный уровень ИЛ-2 превышал значения здоровых лиц, положительно коррелировал со стадией опухолевого процесса.

Количество GM-CSF в сыворотке крови больных превышало значения здоровых лиц во всех группах сравнения. Значения показателя при обострении ЯБЖ были выше, чем у больных с обострением неатрофического и очагово-атрофического ХГ, что может быть обусловлено большей воспалительной инфильтрацией СОЖ и подтверждалось морфологически. При язвенном процессе наблюдалась сильная прямая взаимосвязь тяжести его течения и количества GM-CSF в сыворотке крови. Сывороточный уровень GM-CSF при РЖ значимо превалировал над значениями при предраковых состояниях, был сильно взаимосвязан со стадией опухолевого процесса.

У больных отмечалось расширение диапазона индивидуальных значений ЭПО при прогрессировании атрофических, метапластических и диспластических изменений СОЖ. При неопролиферативном процессе уровень ЭПО в сыворотке крови больных был обратно взаимосвязан со стадией опухолевого процесса. Полученные результаты обусловлены доминированием на разных этапах канцерогенеза параллельно развивающихся патогенетических механизмов. С одной стороны, развитие на фоне атрофических, метапластических, диспластических и неопластических изменений СОЖ тканевой гипоксии, являющейся индукционным сигналом для увеличения продукции ЭПО, способствовало повышению сывороточного уровня ЭПО. С другой стороны, имеются научные данные о развитии у онкологических больных ЭПО-дефицитной анемии, обусловленной гиперпродукцией ИЛ-1, TNF- α , IFN- γ , что и наблюдалось у больных на III–IV стадиях РЖ.

Значения ИЛ-1RA при обострении неатрофического гастрита и ЯБЖ были выше, чем при атрофическом пангастрите, при опухолевом процессе ниже, чем при язвенном. Отмечалось доминирование ИЛ-1RA при ЯБЖ и над значениями при очагово-атрофическом гастрите. Выявлена прямая взаимосвязь уровня исследуемого цитокина и стадии опухолевого процесса.

Сывороточная концентрация ИЛ-4 >4 пг/мл определилась у 49,5% больных с предраковыми состояниями желудка и у 65% больных РЖ. Учитывая участие ИЛ-4 в девиации дифференцировки CD4⁺Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа, активации В₂-лимфоцитов, переключении плазматических клеток на синтез IgE, индукции пролиферации тканевых базофилов и мастоцитов, превалирование сывороточного уровня IgE у больных над значениями здоровых лиц является ожидаемым, патогенетически обоснованным результатом.

Превышения верхней границы нормальных значений ИЛ-10 в сыворотке крови здоровых лиц и больных с предраковыми состояниями не отмечалось. Определялась обратная взаимосвязь тяжести течения ЯБЖ и сывороточного уровня ИЛ-4. Сывороточная концентрация ИЛ-10 >31 пг/мл отмечалась у 92,5% больных РЖ. Выявлена сильная прямая взаимосвязь сывороточного уровня ИЛ-10 и стадии ЗНО.

Одновременное повышение численности CD4⁺-клеток и уровня ИЛ-2, IFN- γ в периферической крови больных свидетельствует об активации клеточного иммунитета, индуцирующими факторами которой могут являться как дисплазия СОЖ, так и геликобактер-герпесвирусная микст-инфекция. Превалирование повышения количества ИЛ-2 и IFN- γ над уровнем ИЛ-4 и ИЛ-10 указывает на Th1-направленность иммунного ответа.

2. При предраке и раке желудка выявляются изменения микробиоценоза желудка и толстой кишки, степень их выраженности ассоциирована с особенностями патоморфогенеза слизистой оболочки желудка и системными иммунными реакциями.

Одновременное определение секреторной активности желудочных желез при предраковых состояниях желудка и РЖ является целесообразным для установления характера иммунного реагирования больных на изменения микробиоценоза, анатомо-физиологической целостности СОЖ, диагностической и прогностической ценности показателей.

Частота выявления нормацидного состояния желудка у больных при обострении ХГ снижалась, степень угнетения кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка повышалась пропорционально нарастанию стадии гастрита, по уровню рН в антральном отделе желудка статистически значимые различия наблюдались при атрофическом гастрите относительно неатрофического гастрита. Значения рН в кардиальном и антральном отделах были меньше при ЯБЖ, чем у здоровых лиц и больных ХГ, что подтверждало важную роль кислотопродукции в ульцерации слизистой; значения рН в теле желудка статистически не отличались от данных здоровых лиц и больных неатрофическим ХГ, но были меньше показателя при очаговом и распространенном атрофическом гастрите, что свидетельствовало об относительной сохранности париетальных клеток. Отсутствие у больных ЯБЖ значимых отличий стимулированного и базального уровней рН в теле желудка могло быть обусловлено атрофическими изменениями СОЖ. Значения рН при полипозе желудка значимо отличались от данных здоровых лиц, больных неатрофическим ХГ, ЯБЖ, были схожими со значениями при очаговом и распространенном атрофическом гастрите. Вариации кислотообразующей функции желудка у больных РЖ обусловлены изначальным морфофункциональным состоянием СОЖ, на фоне которого развился неопролиферативный процесс, и отчасти являются результатом нарушенной секреторной активности желудочных желез, завися от размера и локализации опухолевого очага.

При микробиологическом исследовании у больных с предраком желудка и РЖ при сравнении со здоровыми лицами наблюдались изменения частоты высеваемости и количества мукозной микробиоты СОЖ в виде увеличения колонизации кокковыми и палочковидными бактериями, дрожжеподобными грибами рода *Candida* с развитием дисбиоза ГДЗ. Полученные результаты согласуются с данными [Dicksved J., 2009, Li L., 2009] об увеличении разнообразия желудочной микробиоты на фоне повышения рН.

Таким образом, с нарастанием стадии гастрита наблюдалось прогрессивное увеличение количества лиц с I и II степенью дисбиоза ГДЗ. При эрозивно-язвенном процессе в 78,5% случаев выявлялись признаки дисбиоза ГДЗ I и II степени. При доброкачественном пролиферативном процессе дисбиоз ГДЗ обнаруживался у 65% больных, при злокачественном – у всех больных РЖ.

Полученные нами результаты при сопоставлении с литературными данными свидетельствуют о «порочном круге» взаимоотношения дисбиоза ГДЗ и секреторной дисфункции желудочных желез, способствующем повреждению СОЖ, при предраковых состояниях желудка и РЖ. Так, инфицированию уреазоположительными штаммами *H. pylori*, *S. aureus* сопутствует секреция уреазы, которая вследствие расщепления мочевины приводит к повышению уровня аммиака (локальное защелачивание, повреждение желудочного эпителия) и снижению соляной кислоты. Подобным действием сопровождается колонизация СОЖ *St. pyogenes*: при гидролизе аргинина аргининдеиминазой выделяется аммиак, обеспечивая выживаемость бактерий в кислой среде желудка [Старикова Э.А., 2003]. Увеличение колонизации СОЖ условно патогенными и патогенными микроорганизмами на фоне роста рН влечет развитие дисбиоза ГДЗ с локальной гиперсекрецией HCl, повреждением желудочного эпителия факторами вирулентности микроорганизмов и HCl, вследствие этого развивается воспалительно-деструктивный процесс с ульцерацией СОЖ. Нерациональная терапия антисекреторными препаратами способствует снижению уровня HCl и, как следствие, увеличению дисбиоза ГДЗ.

Полученные результаты по увеличению количества лактозонегативных, гемолитических *E. coli* при увеличении высеваемости из кала *Candida* spp., *S. aureus* согласуются с данными А. П. Годовалова и соавт. (2018).

Выявленные нами дисбиотические и иммунные изменения при предраковых состояниях желудка и РЖ при сопоставлении с литературными данными выстраиваются в патогенетический механизм желудочного канцерогенеза. Контаминация СОЖ *H. pylori* и другими микроорганизмами индуцирует гиперпродукцию IL-1 β нейтрофилами, макрофагами, эпителиоцитами, активацию Т-хелперов 17-го типа с секрецией IL-17. Между сывороточными уровнями IL-1 β и IL-17 нами выявлена положительная коррелятивная связь: при предраковых состояниях $r_s=0,586$, при РЖ $r_s=0,937$. Под действием IL-1 β и IL-17 угнетается секреция соляной кислоты, что может способствовать прогрессированию атрофических изменений СОЖ, созданию условий для колонизации *H. pylori*, дисбиозу ГДЗ с последующей индукцией секреции IgE. Повышение продукции IgE способствует увеличению локальной секреции гистамина и, как следствие, HCl. В результате развивается и постепенно прогрессирует воспалительно-деструктивный, ulcerозный, атрофический, пролиферативный процесс в СОЖ с озлокачествлением желудочного эпителия.

3. Патогенез предрака желудка и онкотрансформация желудочного эпителия определяются характером дисрегуляторных процессов в иммунной системе, изменениями микробиоценоза желудка и толстой кишки, секреторной активности желудочных желез, а также силой и направлением корреляционных взаимосвязей между патогенетическими звеньями.

При корреляционном и регрессионном анализе результатов исследования наблюдались количественные и качественные изменения фагоцитов, лимфоцитов крови, иммуноглобулинового и цитокинового профиля, взаимосвязанные с выраженностью атрофического, ulcerозного, неопролиферативного процессов в СОЖ.

У больных большая частота положительных и отрицательных корреляций показателей основных субпопуляций лимфоцитов крови и секреторной активности СОЖ отмечалась при РЖ. Сывороточный уровень sIgA у больных ХГ был прямо взаимосвязан со степенью гастрита. У больных наблюдалась корреляция количества IgE и титра САТ к СаgА *H. pylori*, абсолютного количества базофилов, эозинофилов. Сопоставление показателей В-клеточного звена иммунитета и морфофункционального состояния СОЖ выявило при предраковых заболеваниях желудка сильные коррелятивные связи степени гастрита и количества CD19⁺-клеток (отрицательная), IgM, ЦИК мелких размеров (положительные). Данные взаимосвязи указывают на значимую роль иммунокомплексного механизма воспаления в патогенезе заболеваний желудка. В свою очередь, обнаруженная у больных значимая положительная корреляция сывороточных уровней PG-1 и sIgA является следствием повышения сосудистой проницаемости и эпителиально-эндотелиальной диффузии желудочных энзимов и мономеров секреторного иммуноглобулина, образующихся под действием протеаз микроорганизмов. Кроме того, у больных РЖ наблюдались сильные прямые взаимосвязи иммуноглобулинов, комплемента, ЦИК всех размеров с уровнем рН в отделах желудка, обратные – с пепсиногенами, гастрином в сыворотке крови, что в совокупности с положительной корреляцией средней силы со стадией гастрита, степенью дисплазии СОЖ указывает на патогенетическое значение иммунокомплексного воспаления в малигнизации желудочного эпителия. Максимальное число зависимостей количества иммуноглобулинов, комплемента, ЦИК от гистологического типа и степени дифференцировки опухоли отмечалось при низкодифференцированной аденокарциноме, возможно, в связи с большим образованием и «слушиванием» неоантигенов.

При обобщении и анализе полученных результатов были сформулированы **выводы**.

Итогом проведенного исследования можно считать расширение представлений о процессах желудочного канцерогенеза с определением патогенетической роли иммунных реакций, взаиморегуляторных изменений состава желудочной и кишечной микробиоты, механизмов секреторной активности желудочных желез (рисунок). На взаимную регуляцию перечисленных механизмов указывает наличие высоко значимых корреляционных зависимостей, выявленных при обследовании больных. Учитывая патогенетические особенности желудочного канцерогенеза, для дифференциации предраковых состояний и диагностики раннего рака желудка целесообразно учитывать иммунный статус (рисунок) и состав желудочно-кишечной микробиоты в сопоставлении с морфологической картиной, функциональной активностью СОЖ.

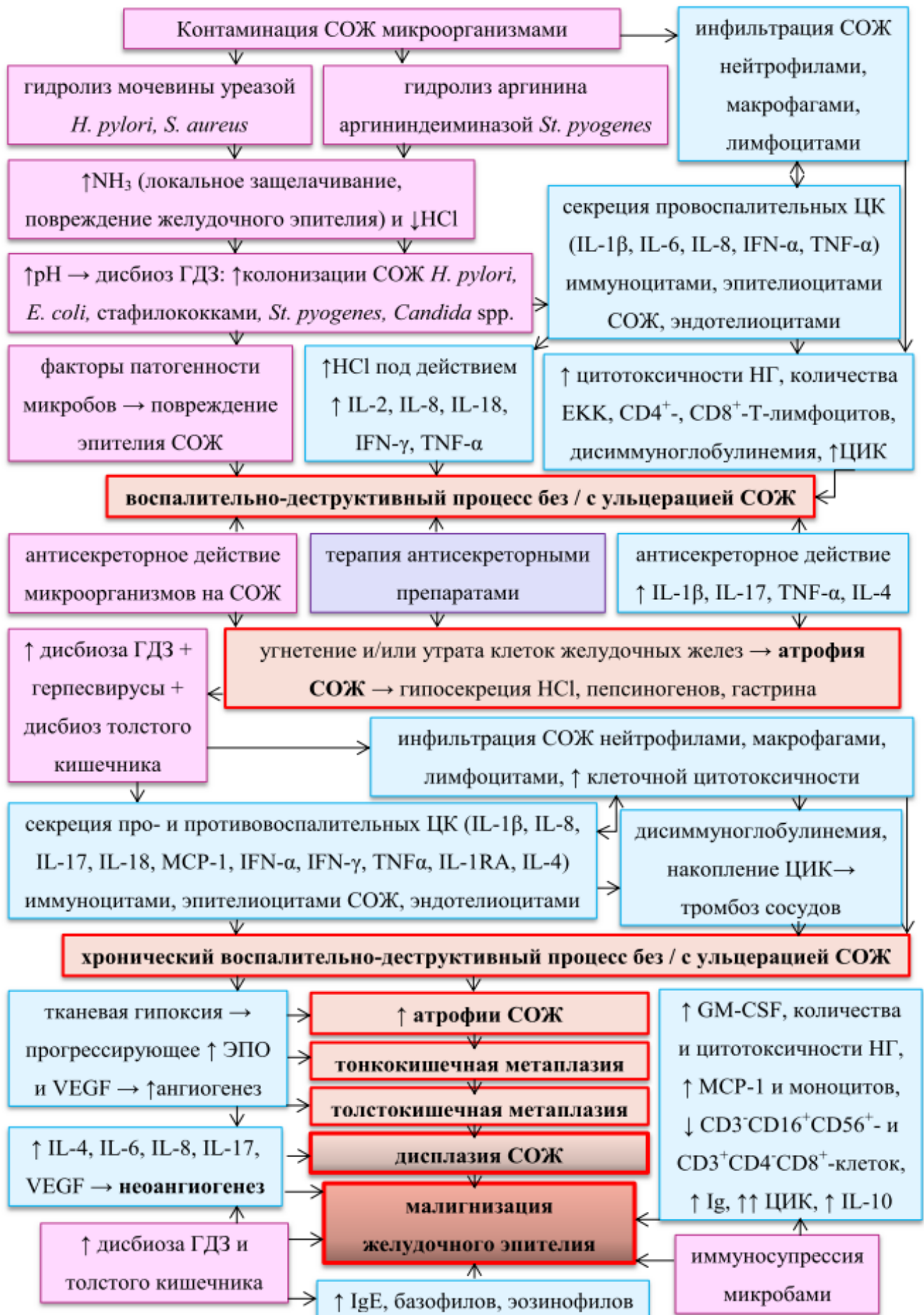


Рисунок. Схема иммунопатогенеза предраковых состояний и рака желудка

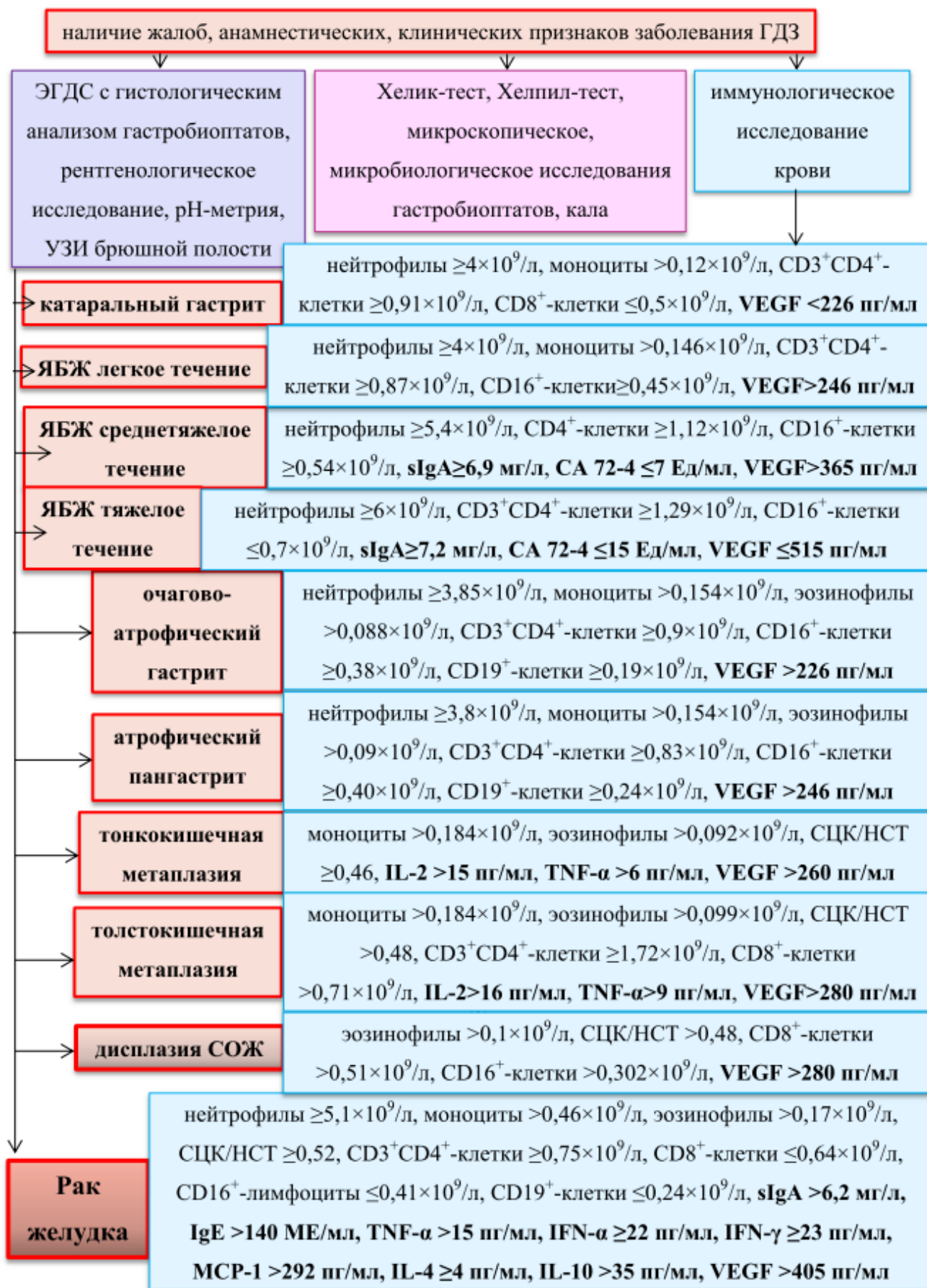


Рисунок. Алгоритм комплексного клиничко-лабораторного подхода к диагностике предрака и рака желудка

ВЫВОДЫ

1. При предраке желудка наблюдаются дисрегуляторные процессы в иммунной системе в виде увеличения цитотоксичности НГ, количества естественных киллеров, хелперных и цитотоксических CD3⁺-лимфоцитов, уменьшения количества CD19⁺-лимфоцитов с дисиммуноглобулинемией, накопления ЦИК, гиперсекреции провоспалительных цитокинов при неизменном или сниженном уровне IL-10.
2. При раке желудка дисрегуляторные процессы в иммунной системе более выражены, чем при предраковых состояниях: отмечается увеличение количества моноцитов и НГ, усиление цитотоксичности НГ, уменьшение численности естественных киллерных и Т-цитотоксических клеток, CD19⁺-лимфоцитов с пангипериммуноглобулинемией на фоне увеличения ЦИК и гиперсекреции про- и противовоспалительных цитокинов.
3. При РЖ количество IFN- α , IFN- γ , TNF- α , MCP-1, VEGF, IL-10 в сыворотке крови превышает дискриминационный уровень и значения при предраковых состояниях желудка.
4. Прогрессирующее увеличение сывороточного количества VEGF является маркером перехода атрофии желудочного эпителия в метаплазию, дисплазию, рак желудка.
5. Превышение дискриминационного сывороточного уровня СА 72-4 и sIgA в сочетании с высоким пепсиногеном-2 отмечается при среднетяжелом и тяжелом течении язвенной болезни как предракового состояния желудка, указывает на увеличение мутационной изменчивости клеток в условиях воспаления.
6. Сочетание положительного титра суммарных антител к CagA *H. pylori*, изменений сывороточных количеств sIgA, PG-1 и PG-2 при наличии клинических признаков свидетельствует об эрозивно-язвенных дефектах в желудке и/или двенадцатиперстной кишке.
7. При раке желудка изменения количества VEGF, РЭА, PG-1 в сыворотке крови ассоциированы с секреторной активностью желудочных желез и онкотрансформацией желудочного эпителия.
8. При предраковых состояниях и раке желудка нарушения пристеночной микробиоты желудка: увеличение обсемененности *H. pylori*, *Candida* spp., стафилококками, стрептококками, ассоциированы с морфофункциональными изменениями СОЖ.
9. Нарушения микробиоценоза толстой кишки при предраке и раке желудка имеют различные степени выраженности, при этом глубина нарушений (угнетение бифидо-, лактобактерий, типичных эшерихий, увеличение высеваемости и количества гемолитических эшерихий, грибов рода *Candida*, клебсиелл, клостридий, коагулазопозитивных стафилококков, протей) тесно взаимосвязана со стадией опухолевого процесса в желудке.
10. Взаимосвязи дисрегуляторных процессов в иммунной системе и изменений микробиоценоза желудка и толстой кишки определяют морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для серологической диагностики атрофического гастрита при наличии жалоб и клинических признаков следует определять иммуноферментным методом количество фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. При значении VEGF выше 226 пг/мл устанавливают наличие атрофии слизистой оболочки ГДЗ.
2. Сочетанная дефиниция сывороточного количества sIgA, PG-2, СА 72-4 иммуноферментным методом позволяет прогнозировать легкое, среднетяжелое или тяжелое течение ЯБЖ с высоким риском малигнизации.
3. Превышение дискриминационного уровня сывороточных IL-2, IL-17, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , VEGF является диагностически и прогностически ценным при кишечной метаплазии желудочного эпителия, определение их количества следует использовать для ранней диагностики предраковых состояний желудка.
4. Для иммунодиагностики РЖ следует оценивать иммуноферментным методом количество VEGF, РЭА, PG-1 в сыворотке крови и устанавливать наличие онкотрансформации желудочного эпителия при соблюдении предложенных условий в ассоциации с секреторной активностью СОЖ.

5. Наличие при предраковых состояниях и РЖ тесной прямой взаимосвязи между контаминацией СОЖ *H. pylori* и *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, обратной – с лактобациллами, следует учитывать при коррекции микробиоценоза ГДЗ.

6. При предраке и раке желудка необходима коррекция микробиоценоза толстой кишки: увеличение высеваемости и количества бифидо-, лактобактерий, типичных эшерихий, угнетение гемолитических эшерихий, грибов рода *Candida*, клебсиелл, клостридий, коагулазопозитивных стафилококков, протей.

Перспективы дальнейшей разработки темы определяет потенциальная возможность регресса предраковых изменений желудка путем персонифицированной фармакологической коррекции иммунных и дисбиотических нарушений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФ	– активность фагоцитоза	ЯБ	– язвенная болезнь
АФК	– активные формы кислорода	ЯБЖ	– язвенная болезнь желудка
БОЖ	– болезни оперированного желудка	СА 19-9	– углеводный антиген 19-9
ВПГ	– вирус простого герпеса	СА 72-4	– углеводный антиген 72-4
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр	CagA	– цитотоксинассоциированный протеин
ГДЗ	– гастродуоденальная зона	CD	– cluster of differentiation
ГЭР	– гастроэзофагеальный рефлюкс	G-17	– гастрин-17
ДГР	– дуоденогастральный рефлюкс	GM-CSF	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт	<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>
ЗНО	– злокачественное новообразование	IFN	– интерферон (interferon)
ИФА	– иммуноферментный анализ	Ig	– иммуноглобулин (immunoglobulin)
КОЕ	– колониеобразующая единица	IL	– интерлейкин (interleukin)
НГ	– нейтрофильные гранулоциты	IL-1RA	– рецепторный антагонист интерлейкина-1
РЖ	– рак желудка	MCP-1	– monocyte chemoattractant protein-1
РЭА	– раково-эмбриональный антиген	NO	– оксид азота
САТ	– суммарные антитела	PG-1	– пепсиноген-1
СО	– слизистая оболочка	sIgA	– секреторный иммуноглобулин А
СОЖ	– слизистая оболочка желудка	TNF- α	– фактор некроза опухоли- α
ТБГ	– трофобластический β_1 -гликопротеин	VCAM-1	– vascular cell adhesion molecule-1
УЗИ	– ультразвуковое исследование	VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов
ФАН	– фагоцитарная активность нейтрофилов		
ХГ	– хронический гастрит		
ЦИК	– циркулирующий иммунный комплекс		
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия		
ЭПО	– эритропоэтин		

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных базы Scopus, Web of Science

1. Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Митина Е.А., Гераськин А.Е. Особенности стрессовых эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2011. – № 12. – С. 49-54. *Scopus*
2. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе // **Вестник РАМН**. – 2012. – № 11. – С. 59–65. *Scopus*
3. Матвеева Л.В. Выявляемость маркеров герпесвирусных инфекций при заболеваниях желудка у жителей Республики Мордовия // **Вопросы вирусологии**. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 46-48. *Scopus*
4. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Серологический уровень интерлейкина-18 при хроническом атрофическом гастрите, язвенной болезни и раке желудка // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2013. – № 6. – С. 21-24. *Scopus*
5. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения сывороточной концентрации интерлейкина-17 при заболеваниях гастродуоденальной зоны // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2013. – № 8. – С. 24-27. *Scopus*
6. Курусин В.М., Матвеева Л.В. Гендерные различия микробиоты желудка при заболеваниях гастродуоденальной зоны // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2016. – № 2. – С. 25-29. *Scopus*
7. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Взаимосвязь секреторной активности желудка и иммунных изменений периферической крови при ulcerогенезе желудка // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия**. – 2016. – № 4. – С. 72-78. *Scopus*
8. Матвеева Л.В. Способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2016. – № 61 (4). – С. 233-237. *Scopus*
9. Матвеева Л.В. Механизмы индукции клеточной цитотоксичности при воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка // **Медицинская иммунология**. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 673-682. *Scopus*
10. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Мишанина Л.С. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях // **Инфекция и иммунитет**. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 150-156. *Scopus, Web of Science*
11. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Мишанина Л.С. Изменения сывороточного уровня туморнекротизирующего фактора- α при заболеваниях желудка // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2018. – № 3. – С. 53-57. *Scopus*

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

12. Матвеева Л.В. Некоторые особенности местного иммунитета у жителей Республики Мордовия с заболеваниями желудка / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина, Л.С. Аркайкина // **Российский аллергологический журнал**. – 2011. – № 4, вып. 1. – С. 218 – 219.
13. Матвеева Л.В. Особенности изменений онкомаркеров при раке желудка // **Медицинский альманах**. – 2012. – № 4 (23). – С. 41–44.
14. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Состояние секреторной и регенераторной функций желудка при канцерогенезе // **Сибирский онкологический журнал**. – 2012. – № 6. – С. 36–41.
15. Матвеева Л.В., Стенина М.А., Мосина Л.М. Цитокиновая регуляция ulcerогенеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // **Медицинская иммунология**. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 107-119.
16. Матвеева Л.В., Стенина М.А., Мосина Л.М. Сочетанное определение уровней цитокинов и пепсиногенов в сыворотке крови при обострении язвенной болезни желудка // **Медицинская иммунология**. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 289-292.
17. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Митина Е.А. Интерлейкиновый профиль крови в сопоставлении с выраженностью воспалительного, атрофического и ulcerозного процессов в слизистой оболочке желудка // **Фундаментальные исследования**. – 2013. – № 7 (часть 1). – С. 133-137.
18. Матвеева Л.В., Стенина М.А., Мосина Л.М. Выявляемость специфических вируснейтрализующих и противобактериальных антител при заболеваниях желудка // **Имунопатология, инфектология, аллергология**. – 2013. – № 1. – С. 73-78.
19. Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Стенина М.А. Имуно-секреторные параллели при хроническом гастрите // **Медицинский альманах**. – 2013. – № 1. – С. 28-31.
20. Матвеева Л.В., Горяев В.М., Чудайкин А.Н. Динамика иммуноглобулинового профиля крови больных раком желудка на фоне хирургического лечения // **Медицинский альманах**. – 2013. – № 5 (29). – С. 44-48.
21. Матвеева Л.В. Изменения иммунорегуляторных пептидов при хирургическом лечении рака желудка // **Медицинская иммунология**. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 289-294.
22. Матвеева Л.В., Горяев В.М., Чудайкин А.Н., Трёмаскина О.Н. Изменения субпопуляций лимфоцитов

крови при гастродуоденальном кровотечении // **Российский иммунологический журнал.** – 2014. – Т.8 (17), № 3. – С. 343-345.

23. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Митина Е.А. Цитокиновые изменения при гастродуоденальном кровотечении // **Российский иммунологический журнал.** – 2014. – Т.8 (17), № 3. – С. 346-348.

24. Матвеева Л.В. Особенности иммунного реагирования основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови при обострении хронического гастрита // **Медицинская иммунология.** – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 27-32.

25. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Особенности изменений микробиоты кишечника в зависимости от стадии рака желудка // **Медицинский альманах.** – 2015. – № 1 (36). – С. 42-46.

26. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Мосина Л.М., Курусин В.М. Изменения пристеночной микробиоты желудка в зависимости от стадии атрофии слизистой оболочки на фоне активного воспалительного процесса // **Медицинский альманах.** – 2016. – №1 (41). – С. 44-47.

27. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Мишанина Л.С., Чудайкин А.Н. Ассоциация сывороточного уровня пепсиногенов с колонизацией *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни // **Медицинский альманах.** – 2018. – № 1 (52). – С. 23-25.

Тезисы в журналах, включенных в перечень ВАК

28. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Колесникова С.Г., Аркайкина Л.С. Иммуноглобулин Е у жителей Республики Мордовия с заболеваниями желудка // **Аллергология и иммунология.** – 2011. – Т. 12, № 2-3. – С. 48.

29. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Новикова Л.В. Цитокинопродукция при заболеваниях желудка у жителей Республики Мордовия // **Российский аллергологический журнал.** – 2012. – № 1, вып. 1. – С. 203-204.

30. Солдатова А.А., Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения концентрации секреторного иммуноглобулина А при заболеваниях желудка // **Вестник РГМУ.** – 2013. – № 1. – С. 86-87.

31. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Митина Е. А. Реакция лимфоцитов крови на воспаление слизистой желудка // **Аллергология и иммунология.** – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 211.

32. Матвеева Л.В., Мишанина Л.С. Уровень интерлейкина-17 при заболеваниях желудка // **Вестник РГМУ.** – 2014. – № 2. – С. 66-67.

33. Матвеева Л.В., Горяев В. М., Мишанина Л. С., Солдатова А. А., Капкаева Р. Х. Газово-электролитный состав крови и уровень эритропоэтина при гастродуоденальном кровотечении // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2014. – № 11. – С. 81.

34. Матвеева Л.В., Мишанина Л. С., Горяев В. М., Капкаева Р. Х., Солдатова А. А. Изменения показателей крови больных с гастродуоденальным кровотечением // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2014. – № 11. – С. 82.

35. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А. Изменения иммунцитов при предраке и раке желудка в сравнительном аспекте // **Медицинская иммунология.** – 2015. – Т. 17, спец. вып. – С. 165-166.

36. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Состояние микробиоты кишечника у больных раком желудка // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2015. – № 2 (114). – С. 95

37. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения кислотопродукции при атрофии слизистой желудка // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2015. – № 2 (114). – С. 96

38. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения концентрации СА 72-4 при предраке и раке желудка // **Вестник РГМУ.** – 2015. – № 2. – С. 443-444

39. Матвеева Л.В., Мишанина Л.С., Капкаева Р.Х., Мосина Л.М. Состояние желудочной микробиоты и уровень иммуноглобулина Е при полипозе желудка // **Аллергология и иммунология.** – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 150-151.

40. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х., Мишанина Л.С., Солдатова А.А. Изменения пристеночной микробиоты при заболеваниях желудка // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016. – № 2, вып. 126. – С. 116

41. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А., Капкаева Р.Х., Мишанина Л.С. Взаимосвязь уровня иммуноглобулина Е и пепсиногенов при хроническом гастрите // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016. – № 2, вып. 126. – С. 116-117

42. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х. Иммунорегуляция гастритического процесса // **Медицинская иммунология.** – 2017. – Т. 19, спец. выпуск. – С. 257.

43. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х. Способы иммунодиагностики заболеваний желудка // **Медицинская иммунология.** – 2017. – Т. 19, спец. выпуск. – С. 258.

Статьи и тезисы в других журналах

44. Матвеева Л.В. Заболеваемость жителей Республики Мордовия раком желудка // **Международный журнал экспериментального образования.** – 2010. – № 7. – С. 35–36.

45. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Новикова Л.В. Герпесвирусы и патология желудка // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 12. – С. 42–43.
46. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Выявляемость рака желудка в Республике Мордовия // Сибирский онкологический журнал. – Приложение 1. – 2011. – С. 76–77.
47. Матвеева Л.В., Аркайкина Л.С., Мосина Л.М. Внегастральные проявления хеликобактериоза // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 32–33.
48. Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Митина Е.А., Гераськин А.Е. Состав кишечной микрофлоры при эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – Прил. 38. – № 5. – Т. XXI. – С. 196.
49. Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Митина Е.А., Стеньшина А.В., Гераськин А.Е. Микробиоценоз кишечника больных с разными стадиями рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – Прил. 38. – № 5. – Т. XXI. – С. 197.
50. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения некоторых цитокинов при гастропатологии у жителей Республики Мордовия // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 3. – С. 14–15.
51. Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Аркайкина Л.С. Антителозависимый иммунитет при язвенной болезни желудка // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Прил. № 40. – Т. XXII, № 5. – С. 51.
52. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Мартышкина О.В. Состояние гуморального звена иммунитета при атрофическом гастрите // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Прил. № 40. – Т. XXII, № 5. – С. 114.
53. Матвеева Л.В., Горяев В.М., Чудайкин А.Н. Изменения онкоантигенов при раке желудка // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Прил. 1. – С. 87
54. Матвеева Л.В., Зверева С.И., Мишанина Л.С. Состояние желудочного кислотообразования у больных предопухолевыми заболеваниями и раком желудка // Злокачественные опухоли. - 2014. - №3. - С. 318-319.
55. Матвеева Л.В., Зверева С.И., Мосина Л.М., Митина Е.А. Состояние желудочного кислотообразования у больных хроническим гастритом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. – № 3-4. – С. М8.
56. Матвеева Л.В., Зверева С.И., Мосина Л.М., Митина Е.А. Состояние желудочного кислотообразования у здоровых лиц и больных раком желудка // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. - 2014. - №3-4. - С. М8-М9.
57. Матвеева Л.В., Горяев В.М., Митина Е.А., Мосина Л.М., Солдатова А.А. Некоторые биохимические и иммунологические изменения при гастродуоденальном кровотечении // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. – №3-4. – С. М8.
58. Матвеева Л.В., Чудайкин А.Н. Изменения иммуноглобулинов крови больных раком желудка на фоне хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Прил. 1. – С. 57-58.
59. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х., Мишанина Л.С., Солдатова А.А. Factor risks for gastric ulcer // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1-2. – С. М42.
60. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х., Мишанина Л.С. Выявляемость *Helicobacter pylori* при атрофическом процессе // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1-2. – С. М21.
61. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х., Мишанина Л.С. Выявляемость грибов рода *Candida* при атрофическом процессе // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2016. - № 1-2. - С. М21.
62. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Состояние онкомаркеров при заболеваниях желудка // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 1473
63. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х. Изменения мукозальной микробиоты желудка и толстого кишечника при язвенной болезни желудка [Электронный ресурс] // Огарев-online. – 2017. – № 7. – Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/izmeneniya-mukozalnoj-mikrobioty-zheludka-i-tolstogo-kishechnika-pri-yazvennoj-bolezni-zheludka>

Статьи и тезисы в сборниках

64. Матвеева Л.В., Аркайкина Л.С., Мосина Л.М. Экстрагастральная патология при инфекции *Helicobacter pylori* / Материалы 11-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием // Под ред. В.В. Цуканова. – Красноярск. – 2011. – С. 219–223.
65. Матвеева Л.В. Изменения иммуноглобулинового профиля при гастропатологии у жителей Республики Мордовия // Научные труды III Съезда физиологов СНГ. – М.: Медицина-Здоровье. – 2011. – С. 177–178.
66. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Новикова Л.В. Изменения фактора роста эндотелия сосудов при хроническом атрофическом гастрите // Материалы VI Нац. конгресса терапевтов. – М.: ООО «Изд. дом «Бионика». – 2011. – С. 138.
67. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Солдатова А.А., Капкаева Р.Х. Иммуно-секреторные взаимосвязи при хроническом гастрите // Материалы VIII Нац. конгресса терапевтов. – М.: ООО «Бионика Медиа». – 2013. – С. 181-182.

68. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Митина Е.А., Землякова К.В., Курусин В.М. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови при язвенной болезни желудка, осложненной кровотечением: сборник материалов IX Национального конгресса терапевтов. Москва, 12-14.11.2014 г. – С. 117-119.

69. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Мамаева Т.К. Особенности изменений лимфоцитов крови и микробиоты кишечника при раке желудка. Иммунопатология и иммунореабилитация: от теории к практике: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Пенза, 2015. – С. 59-61.

70. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Мосина Л.М. Изменения субпопуляций лимфоцитов с цитотоксическим потенциалом при хроническом гастрите // Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы: материалы межрегионального форума с международным участием – 2016. – С. 88-89.

71. Мишанина Л.С., Матвеева Л.В. Изменения цитокинов семейства интерлейкина-1 при желудочном ulcerогенезе // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 2017 г. – С. 150-151.

72. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения интерлейкина-17 при заболеваниях желудка // Сборник тезисов 43-й научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям». - Москва, 2017. С. 4.

Монографии

73. Матвеева Л.В., Новикова Л.В. Заболевания желудка: микробиологические и вирусологические аспекты: монография (в составе коллективной монографии «Актуальные проблемы химии, биологии и медицины») // Красноярск: Изд-во «Научно-инновационный центр», 2011. - С. 133-153.

74. Матвеева Л.В., Усанова А.А., Мосина Л.М. Функции желудка в норме и при патологии // Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2012. – 100 с.

Учебное пособие

75. Матвеева Л.В., Усанова А.А., Мосина Л.М., Новикова Л.В. Диагностические возможности иммуноферментного метода при заболеваниях гастродуоденальной зоны // Саранск: ООО «Референт», 2012. – 52 с.

Патенты, рационализаторские предложения

76. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Способ диагностики атрофического гастрита. Патент №2474824 Россия, МПК G01N 33/53 – 2011146839/15; Заявлено 17.11.2011 г., опубл. 10.02.2013 г. Бюлл. 4. Приоритет 17.11.2011 г.

77. Матвеева Л.В., Солдатова А. А. Способ диагностики обострения язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Удостоверение на рационализаторское предложение №1153 от 04.12.2014 г., принятое ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» 15.10.2014 г. к использованию.

78. Матвеева Л.В., Капкаева Р. Х. Способ диагностики обострения язвенной болезни желудка, ассоциированной с герпесвирусами. Удостоверение на рационализаторское предложение №1154 от 04.12.2014 г., принятое ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» 16.10.2014 г. к использованию.

79. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А., Солдатова А.А. Способ иммунодиагностики рака желудка. Патент №2580309 Россия, МПК G01N 33/53 – 2014150804/15; Заявлено 15.12.2014 г., опубл. 14.03.2016 г. Бюлл. 6. Приоритет 15.12.2014 г.

80. Матвеева Л.В., Власов А.П., Горяев В.М. Способ иммунодиагностики обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. Удостоверение на рационализаторское предложение №1156 от 02.02.2015 г., принятое ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» 06.12.2014 г. к использованию.

81. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Капкаева Р.Х. Способ иммунодиагностики заболеваний гастродуоденальной зоны. Патент №2677228 Россия, МПК G01N 33/53 – 2017142909. Опубл. 16.01.2019 г. Бюлл. 2. Приоритет 08.12.2017 г.

РОЛЬ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ И НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕДРАКА И РАКА ЖЕЛУДКА

Матвеева Любовь Васильевна
(Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблеме дифференциации предраковых состояний и рака желудка путем выявления специфических иммунных и микробиотических изменений с определением патогенетических механизмов желудочного канцерогенеза. Актуальность работы обусловлена увеличением заболеваемости населения болезнями желудка, распространением инфекции *Helicobacter pylori*, высокой смертностью от рака желудка. У больных хроническим гастритом, язвенной болезнью, полипозом, раком желудка с помощью инструментальных и лабораторных (проточная цитофлюориметрия, иммуноферментный анализ, микробиологический метод) исследований определяли системные иммунные изменения, состав желудочной и кишечной микробиоты, морфофункциональное состояние желудка. Согласно полученным результатам, дисрегуляторные процессы в иммунной системе и дисбиоз гастродуоденальной зоны, толстого кишечника при нарушении кислото- и ферментообразующей функций желудка способствуют малигнизации желудочного эпителия. На взаимную регуляцию перечисленных механизмов указывает наличие высоко значимых корреляционных зависимостей, выявленных при обследовании больных. Предложены схема иммунопатогенеза предрака и рака желудка, способы иммунодиагностики заболеваний желудка.

THE ROLE OF IMMUNE DYSREGULATION AND DISORDERS OF THE MICROBIOME IN THE PATHOGENESIS OF PRECANCER AND CANCER OF THE STOMACH

Matveeva Ljubov Vasiljevna
(Russia)

The dissertation research is devoted to the problem of differentiation of precancerous conditions and gastric cancer by identifying specific immune and microbiotic changes with the definition of pathogenetic mechanisms of gastric carcinogenesis. The relevance of the work is due to the increase in the incidence of stomach diseases, the spread of *Helicobacter pylori* infection, high mortality from gastric cancer. In patients with chronic gastritis, peptic ulcer, polyposis, gastric cancer using instrumental and laboratory (flow cytometry, enzyme immunoassay, microbiological method) studies determined systemic immune changes, the composition of the gastric and intestinal microbiota, morphofunctional state of the stomach. According to the results, dysregulatory processes in the immune system and dysbiosis of the gastroduodenal zone, large intestine in violation of the acid- and enzyme-forming functions of the stomach contribute to the malignancy of the gastric epithelium. The mutual regulation of these mechanisms is indicated by the presence of highly significant correlations revealed during the examination of patients. The proposed immunopathogenesis of precancer and cancer of the stomach, the methods of immunodiagnosis of diseases of the stomach.