

Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастродуоденальной зоны

О.Н. Сулаева¹, П.Г. Кондратенко², В.Ю. Делий¹, С.О. Жариков²

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет

²Кафедра хирургии и эндоскопии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Impact of inflammation on recurrent gastroduodenal ulcer bleeding

O.N. Sulaeva¹, P.G. Kondratenko², V.Yu. Delyi¹, S.O. Zharikov²

¹ Chair of histology, cytology, and embryology, Zaporozhye State Medical University

² Chair of surgery and endoscopy, Gorky Donetsk national medical university, Ukraine

Цель исследования. Проанализировать выраженность и роль воспалительной реакции в детерминации исхода у пациентов с острым кровотечением из язв гастродуоденальной зоны.

Материал и методы. В зависимости от исхода пациентов разделили на две группы. В 1-ю группу вошли больные с устойчивым гемостазом, во 2-ю — с повторными кровотечениями в течение 3 суток после госпитализации. При оценке биоптатов учитывали выраженность и характер инфильтрации нейтрофилами и макрофагами с использованием иммуногистохимии (CD68). *In vitro* оценивали влияние лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и аденозиндифосфатом.

Результаты. Развитие язвенного кровотечения сопровождалось острой воспалительной реакцией, выраженным локальным воспалением и деструкцией краевой зоны язв. Установлено, что к прогностическим факторам, повышающим риск развития повторного кровотечения, относятся: повышение уровня фибриногена в периферической крови ($p=0,049$), эндоскопические признаки продолжаю-

Aim of investigation. To analyze the role of inflammatory response in determination of the outcome of acute gastroduodenal ulcer bleeding.

Material and methods. All patients, enrolled in the study were divided into two groups, according to the bleeding outcome. The 1st group included patients with sustained hemostasis, the 2nd — with recurrent bleeding within 3 days after admission to the hospital. Severity and pattern of neutrophilic and macrophageal infiltration at biopsy specimens was assessed by immunohistochemistry (CD68). Effect of leukocytes on platelet aggregation induced by collagen and adenosinediphosphate was estimated *in vitro*.

Results. Development of ulcer bleeding was followed by acute inflammatory reaction, severe local inflammation and destruction of marginal ulcer zones. Prognostic factors, increasing the risk of recurrent bleeding were established: elevation of peripheral blood fibrinogen level ($p=0,049$), endoscopic signs of ongoing bleeding ($p=0,005$), increase in neutrophil ($p=0,015$) and macrophage count in marginal ulcer zones ($p=0,001$). Increase in macrophage count had positive correlation to sever-

Сулаева Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета.

Контактная информация: oksana.sulaieva@gmail.com

Sulaeva Oksana N. — MD, PhD, professor, Chair of histology, cytology and embryology, Zaporizhye state medical university. Contact information: oksana.sulaieva@gmail.com

Кондратенко П.Г. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и эндоскопии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Kondratenko P.G. — MD, PhD, professor, head of the chair of surgery and endoscopy, Gorky Donetsk national medical university

Делий В.Ю. — аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета

Жариков С.О. — аспирант кафедры хирургии и эндоскопии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Поступила: 01.04.2016/Received: 01.04.2016

щегося кровотечения ($p=0,005$), увеличение количества нейтрофилов ($p=0,015$) и макрофагов в краевой зоне язв ($p=0,001$). Рост количества макрофагов коррелировал с усилением отека, нейтрофильной инфильтрации и прогрессирующей альтерацией краевой зоны язв. *In vitro* выявлен также ингибирующий эффект лейкоцитов на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов ($p=0,008$), что может лимитировать тромбогенез на этапе адгезии.

Заключение. Гиперреакция лейкоцитов и макрофагов может быть причиной развития рецидива острого язвенного кровотечения.

Ключевые слова: пептические язвы, кровотечение, воспаление, макрофаги, нейтрофилы.

ity of edema, neutrophilic infiltration and progressing alteration of the marginal ulcer zones. Inhibiting effect of leukocytes on collagen-induced platelet aggregation ($p=0,008$) that can limit thrombogenesis adhesion stage was revealed *in vitro*.

Conclusion. Hyperactive response of leukocytes and macrophages can be the cause of recurrent ulcer bleedings.

Key words: peptic ulcers, bleeding, inflammation, macrophages, neutrophiles.

Для цитирования: Сулаева О.Н., Кондратенко П.Г., Делий В.Ю., Жариков С.О. Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастродуоденальной зоны. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):21-7

For citation: Sulayeva O.N., Kondratenko P.G., Dely V.Yu., Zharikov S.O. Impact of inflammation on recurrent gastroduodenal ulcer bleeding. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):21-7

Классические представления о патогенезе пептических язв базируются на постулате роли в их развитии пептических факторов (соляная кислота, ферменты, желчь), влиянии приема *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), стресса и инфекции *H. pylori* [1, 2]. К сожалению, несмотря на оптимизацию эндоскопического лечения и разработку стратегии эффективной антисекреторной и антигеликобактерной терапии, среди больных с язвами *гастродуоденальной зоны* (ГДЗ), по-прежнему, высоким остается риск возникновения кровотечений, а частота их рецидивов достигает 25–30% [3].

Анализ факторов риска развития первичных и повторных кровотечений на основании клинико-демографических, инструментальных и лабораторных показателей позволил разработать ряд балльных систем и шкал [4, 5]. Однако большинство индикаторов используемых шкал отражают следствие, а не причину язвенного кровотечения.

Важнейшим патогенетическим фактором развития острых кровотечений является воспаление как неотъемлемый компонент *H. pylori*-ассоциированной патологии, включая пептические язвы [2, 6]. Показано, что именно воспаление служит причиной прогрессирующей деструкции стенки ГДЗ при обострении связующим патогенетическим фактором, объединяющим нарушение гемостаза и заживления язв [7]. С учетом сказанного мы предположили, что риск возникновения повторных кровотечений определяется выраженностью острой воспалительной реакции. Целью работы стала проверка данного предположения, и выяснение механизмов, определяющих прогрессирующую альтерацию и нарушение гемостаза у пациентов с острыми язвенными кровотечениями.

Материал и методы исследования

Проведено когортное исследование, в котором приняли участие 232 больных в возрасте от 35 до 70 лет, у которых наблюдались клинико-инструментальные признаки острого гастродуоденального кровотечения; при эндоскопическом исследовании подтверждено наличие язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Из исследования исключены: пациенты, принимавшие НПВП; имевшие в анамнезе указания на острый инфаркт миокарда или инсульт за последние полгода, на прием препаратов с антиагрегантным действием; лица в возрасте менее 35 или старше 70 лет; в случае наличия онкологической патологии, портальной гипертензии, цирроза печени, сахарного диабета, острых воспалительных заболеваний других органов, острой травмы, хронической почечной недостаточности, коагулопатий.

При анализе полученных данных принимали во внимание влияние вмешивающихся факторов, пол, возраст, локализацию язвенных дефектов, язвенный анамнез, давность кровотечения, эпизоды кровотечения в анамнезе, тяжесть кровопотери — по комплексу гемодинамических параметров, включая *артериальное давление* (АД) и *частоту сердечных сокращений* (ЧСС), а также показатели гемограммы (количество эритроцитов, концентрация гемоглобина в крови, гематокрит). Кроме того учитывали эндоскопическую картину, оцениваемую по классификации Forrest [3, 8]. На основании последней стратифицировали пациентов со стабильным (F2IIa, 3) и нестабильным (F1, IIb–c) гемостазом.

Конечной точкой исследования был исход заболевания, который определяли по клинико-инструментальным параметрам. Повторное кровотечение диагностировали по следующим признакам: эндо-

скопические данные, рвота свежей кровью, гипотензивный шок, наличие мелены или снижение уровня гемоглобина. В результате пациенты были разделены на две группы: с устойчивым гемостазом (1-я группа) и повторным кровотечением в течение первых трех суток после госпитализации (2-я группа).

Для оценки реакции системы неспецифического иммунитета анализировали показатели гемограммы, характеристики лейкоцитарной формулы, концентрацию фибриногена в плазме крови. Параллельно осуществляли морфологическую оценку биоптатов краевой зоны язв. Биопсийный материал после дегидратации заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-AllanScientific, США) при температуре 56°C. Общеморфологическую оценку срезов толщиной 5–6 мкм проводили при окраске гематоксилином и эозином, толудиновым синим, по методу Ван Гизона. В ходе морфологического анализа оценивали состояние сосудов и выраженность ишемии; лейкоцитарную инфильтрацию определяли по удельной плотности нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, плазматических клеток и лимфоцитов. Для визуализации макрофагов использовали моноклональные антитела к CD68 (DAKO). Оценку количества клеток проводили в 3 разных полях зрения каждого биоптата при увеличении $\times 200$ (окуляр 10, объектив 20), соответствующем 0,785 мм²/поле зрения, с участием двух независимых специалистов.

Помимо этого, *in vitro* выполнен анализ индуцированной агрегации тромбоцитов. Получение богатой и бедной тромбоцитами плазмы осуществлялось стандартным методом [9]. Концентрация тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме составляла 200–250 тыс./мкл. Агрегацию тромбоцитов измеряли спектрофотометрическим методом на агрегометре Chrono-log (США). В качестве индукторов агрегации использовали *аденозиндифосфат* (АДФ) и коллаген — соответственно 50 мкМ/л и 20 мг/мл. Для определения влияния лейкоцитов на тромбогенез проводили коинкубацию лейкоцитов с тромбоцитами с последующей оценкой агрегации. Для выделения лейкоцитов из крови применяли стандартную методику центрифугирования на двойном градиенте плотности фикол-урографина ($\rho=1,077$ г/см³ / $\rho=1,119$ г/см³) [10]. При оценке модулирующего влияния лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и коллагеном, взвесь лейкоцитов (25 мкл) добавляли к богатой тромбоцитами плазме и преинкубировали в течение 5 минут, до введения индуктора агрегации, при температуре 37°C.

Контрольную группу составили 30 волонтеров аналогичного возраста, не страдающих язвенной болезнью.

Данные были проанализированы в пакете MedCalc версии 12.3 статистического программного обеспечения (MedCalcSoftwareInc, Broekstraat, Бельгия) [11].

Таблица 1

Характеристика пациентов с различным исходом острых язвенных кровотечений

Показатель	1-я группа (пациенты со ста- бильным гемостазом), n=184	2-я группа (пациенты с рециди- вом кровотечения), n=48	p
Пол, абс. число (%):			
женщины	63 (34,2±3,8)	17 (35,4±6,9)	0,983
мужчины	121 (65,5±3,8)	31 (64,6±6,9)	0,983
Возраст, лет:			
мужчины	52,1±1,3	49,3±3,9	0,583
женщины	63,7±1,5	64,5±5,5	0,802
Наличие в анамнезе, абс. число (%):			
язвы	94 (51,3±3,6)	28 (58,3±7,1)	0,078
язвенного кровотечения	94 (51,3±3,6)	28 (58,3±7,1)	0,078
язвенного кровотечения	22 (11,9±2,4)	19 (39,6±7,1)	0,041
Артериальное давление, мм рт. ст.:			
систолическое	110,7±1,4	102,2±4,7	0,571
диастолическое	64,1±0,9	60,1±4,5	0,407
Характеристика гемостаза по классификации Forrest, абс. число (%)			
F1a-b	14 (7,60±1,95)	7 (14,60±5,09)	0,05
F2a	53 (28,80±3,34)	14 (29,10±6,56)	
F2b	43 (23,40±3,12)	15 (31,30±6,69)	
F2c	35 (19,00±2,89)	11 (12,90±6,06)	
F3	39 (21,20±3,01)	1 (2,08±2,06)	0,001

Результаты исследования

Клинико-эндоскопическая характеристика пациентов

В 1-ю группу вошли 184 пациента, 2-ю группу составили 48 больных, у которых в течение первых 3 суток развивалось повторное кровотечение. Обследуемые обеих групп не различались по гендерному и возрастным признакам (табл. 1). При этом во 2-й группе чаще регистрировались эпизоды кровотечений из язв в анамнезе ($p=0,041$). У пациентов обеих групп выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, наличие которых не оказывало влияния на исход кровотечения.

Показатели, отражающие тяжесть кровопотери (ЧСС, АД, гематокрит, количество эритроцитов и концентрация гемоглобина) не имели статистически значимых различий в 1-й и 2-й группах. Более значимыми оказались результаты эндоскопической оценки гемостаза. Во 2-й группе чаще фиксировались варианты активного кровотечения (FI) из зоны язвенного дефекта ($p<0,05$); стабильный гемостаз с формированием фибрина на дне язвы обнаруживался гораздо реже ($p<0,001$). Частота регистрации вариантов FIIa, b, c не отличалась.

Оценка реакции лейкоцитов на острое язвенное кровотечение

При оценке гемограммы не найдено межгрупповых различий по содержанию эритроцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина и уровню гематокрита. Количество лейкоцитов широко варьировало у пациентов. У части пациентов отмечалось развитие лейкоцитоза с нейтрофилезом при подъеме концентрации фибриногена в крови до $4,6\pm 0,3$ г/л ($p=0,01$). Исходя из этого можно предположить роль острой воспалительной реакции в развитии рецидива кровотечений.

Вероятно, именно неспецифический ответ иммунной системы на повреждение и кровопотерю, проявляющийся мобилизацией гранулоцитов из красного костного мозга, играет ведущую роль в детерминации эффективности гемостаза и развитии повторного кровотечения. Однако при этом не обнаружено статистически значимых различий количества нейтрофилов и лимфо-гранулоцитарного отношения между пациентами 1-й и 2-й групп.

Локальные признаки воспаления в краевой зоне язв

Учитывая установленные факты, целесообразным представлялось проанализировать, сопоставима ли реакция периферической крови с локальными патоморфологическими изменениями в зоне

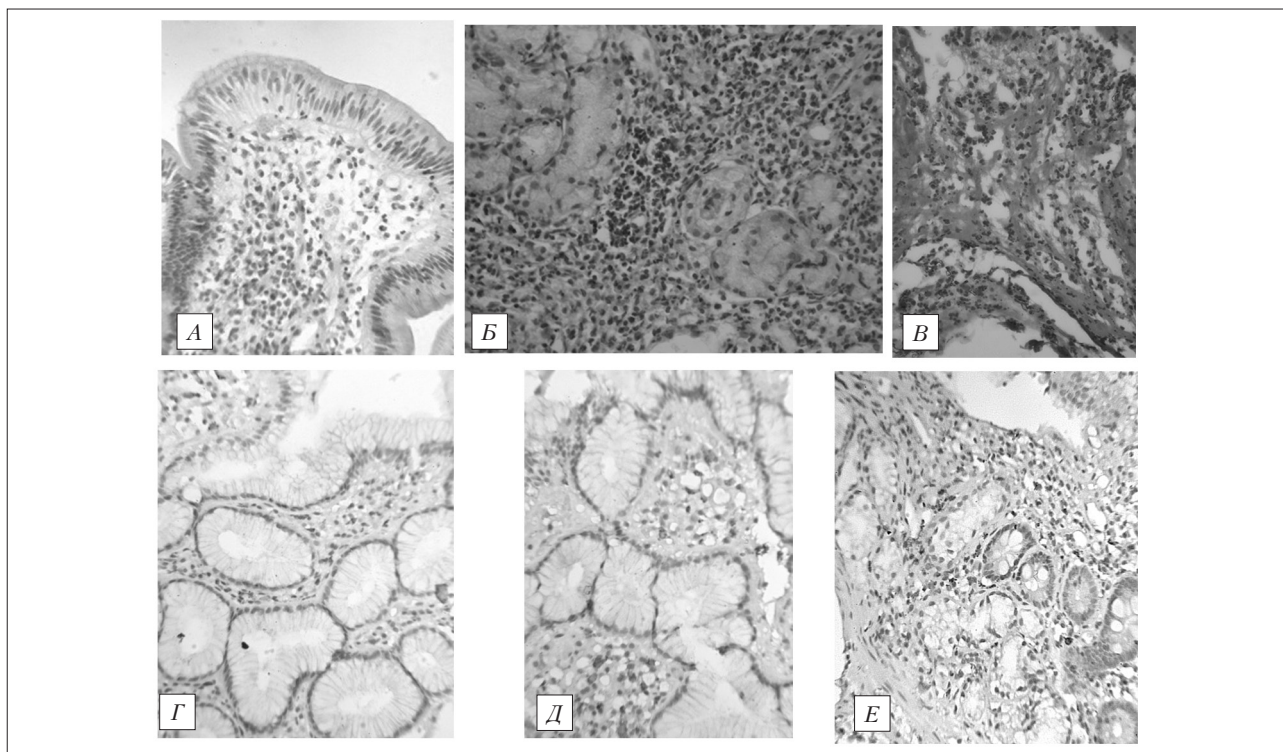
язвенного дефекта. Морфологическое изучение биоптатов показало наличие в краевой зоне язв признаков ишемии (альтерация, вазодилатация, отек) и воспаления (диффузная лейкоцитарная инфильтрация). В 1-й группе преобладали проявления отека и умеренной нейтрофильной инфильтрации, причем последняя доминировала в поверхностных зонах слизистой оболочки краевой зоны язвы. В отличие от этого во 2-й группе нейтрофильная инфильтрация обнаруживалась в глубине слизистой, в зоне мышечной пластинки, где часто регистрировались картины активной миграции лейкоцитов, ведущие к деструкции тканей слизистой (см. рисунок).

В краевой зоне язв у пациентов 2-й группы выявлено существенное увеличение количества макрофагов ($p<0,001$). В 1-й группе CD68-положительные клетки преобладали в субэпителиальной области (см. рисунок), тогда как во 2-й группе количество макрофагов было намного выше вблизи перешейка желез желудка и в перикрипальном регионе двенадцатиперстной кишки, где расположены эпителиальные стволовые клетки. Многочисленные макрофаги находили также в области поврежденной мышечной пластинки слизистой оболочки. Количество их коррелировало с численностью нейтрофилов ($r=0,702$; $p<0,001$), интенсивностью отека ($r=0,421$; $p<0,01$) и выраженностью альтерации краевой зоны язвы ($r=0,428$; $p<0,01$), при этом не было связано с эндоскопическими характеристиками гемостаза по Forrest, но влияло на риск повторного кровотечения ($p=0,027$).

Влияние лейкоцитов на тромбоцитарное звено гемостаза

Оценка реактивности тромбоцитов у пациентов с язвенными кровотечениями продемонстрировала снижение агрегации при действии индукторов адгезии и агрегации. Так, ответ тромбоцитов на коллаген и АДФ составлял $34,8\pm 5,0$ (95% ДИ 14,2–78,5) и $27,2\pm 4,4$ (95% ДИ 11,6–42,6) соответственно, что было заметно ниже показателя в контроле ($67,0\pm 8,4$ и $62,3\pm 5,5$; $p<0,01$). Статистически значимых межгрупповых различий между ответом тромбоцитов на коллаген и АДФ не выявлено.

Более интересные данные получены при оценке тромбоцитарно-лейкоцитарных отношений в условиях язвенного кровотечения. Так, преинкубация лейкоцитов с тромбоцитами существенно ограничивала агрегационный ответ тромбоцитов на коллаген ($p=0,008$) у пациентов обеих групп. Но изучение эффекта влияния лейкоцитов на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов показало несколько иной результат. У части пациентов с язвенными кровотечениями коинкубация с лейкоцитами вела к повышению агрегационного ответа тромбоцитов на АДФ. В то же



Структурные изменения в краевой зоне язв, осложненных острым кровотечением.

A–B — окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, *Г–Е* — иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к CD68 (визуализация макрофагов)

Примечания. Отек (*A*) и умеренная инфильтрация слизистой оболочки краевой зоны язвы двенадцатиперстной кишки у пациента с устойчивым гемостазом (1-я группа). Выраженная нейтрофильная инфильтрация перигландулярной зоны (*B*) и мышечной пластинки (*B*) слизистой оболочки язв ГДЗ у пациентов 2-й группы. *Г* — немногочисленные поверхностно расположенные макрофаги в 1-й группе и увеличение количества макрофагов в поверхностной (*Д*) и глубокой части (*Е*) краевой зоны язв во 2-й группе

Fig. Morphological changes in the marginal zone of ulcer, complicated by acute bleeding.

A–B — hematoxylin eosine stain, magnification $\times 200$, *Г–Е* — immunohistochemistry with anti-CD68 monoclonal antibodies (macrophages visualization)

Notes. Edema (*A*) and moderate infiltration of mucosa of duodenal ulcer marginal zone in the patient with sustained hemostasis (the 1st group). Severe neutrophilic infiltration of periglandular zone (*B*) and muscularis mucosae (*B*) of mucosa of gastroduodenal ulcers in patients of the 2nd group. *Г* — scarce superficial macrophages in the 1st group and increase in macrophage count in superficial (*Д*) and deep part (*Е*) the ulcer marginal zone in the 2nd group

время у других больных присутствие в суспензии лейкоцитов ограничивало подобный ответ. Указанный вариант чаще был ассоциирован с развитием повторных кровотечений ($p=0,02$). Установленные факты свидетельствуют о том, что лейкоциты могут модулировать функциональный ответ тромбоцитов на агонисты, изменяя, таким образом, ответ системы гемостаза на повреждение при развитии острых кровотечений из гастроуденальных язв.

На завершающем этапе исследования был проведен анализ влияния различных факторов на конечный исход при острых кровотечениях из язв ГДЗ. Прогностически значимыми оказались: подъем концентрации фибриногена в крови, наличие эндоскопических признаков нестабильного гемостаза и увеличение количества нейтрофилов и макрофагов в краевой зоне язвенных дефектов (табл. 2).

Обсуждение результатов исследования

Как было показано ранее, одним из механизмов развития первичных и вторичных кровотечений из пептических язв является дисфункция тромбоцитов, предопределяющая нарушение механизмов тромбогенеза [9]. Не менее важным, а вероятно, и ведущим фактором, предопределяющим прогрессирующую альтерацию в области язвенного дефекта и нарушение гемостаза, служит избыточная активация неспецифического иммунитета [7, 12].

Согласно результатам данного исследования, язвенное кровотечение сопровождается мобилизацией нейтрофилов из красного костного мозга и развитием лейкоцитоза. Однако более значимым фактором в детерминации исхода кровотечения было усиление рекрутирования нейтрофилов

Таблица 2

Роль различных факторных признаков в детерминации исхода острого язвенного кровотечения

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от 0, p	Показатель отношения шансов, (95% ДИ)
Лейкоцитоз	0,82±0,46	0,075	2,3 (0,9–5,7)
Количество нейтрофилов в краевой зоне язв	0,32±0,13	0,015	1,4 (1,1–1,8)
Количество макрофагов в перифокальной зоне язвы	1,34	0,001	3,5 (1,90–4,87)
Концентрация фибриногена	0,037±0,019	0,049	1,04 (1,00–1,08)
Нестабильный гемостаз, Forrest 1, 2b и 2c	1,09±0,39	0,005	3,0 (1,4–6,3)

в зону повреждения на фоне усиленной активации макрофагальной реакции.

Поскольку нейтрофилы периферической крови у пациентов с острыми кровотечениями находятся в состоянии провоспалительной активации [10], можно предположить, что выраженность острой воспалительной реакции при кровотечении не только способствует прогрессирующей альтерации зоны язвы, но и снижает вероятность стабильного гемостаза, детерминируя развитие повторного кровотечения. Последнее может быть обусловлено секрецией широкого спектра ферментов, способных, в частности, вызывать слушивание рецепторов с поверхности тромбоцитов, что ограничивает их способность к адгезии и агрегации [13]. Вероятно, именно данный механизм может объяснить зарегистрированный у части пациентов ингибирующий эффект лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном и АДФ.

Между тем без ответа остается вопрос, какие факторы определяют усиление мобилизации и рекрутирования нейтрофилов у лиц одинакового пола и возраста при сходных локализации и размерах язвенных дефектов. Для ответа на этот вопрос стоит вернуться к теории механизмов репарации в ГДЗ. По сути, заживление язвы — это генетически запрограммированный репаративный процесс, который индуцируется после повреждения и сопровождается сосудистой реакцией, воспалением, формированием грануляционной ткани и реэпителизацией [14]. Перечисленные процессы контролируются цитокинами и факторами роста (EGF, PDGF, ксг, HGF, TGFbeta, VEGF, ангиопоэтины), нейромедиаторами, многочисленными гормонами и биологически активными веществами [15].

Одним из ключевых участников и «дирижером» процесса заживления являются макрофаги [16], количество которых в ходе морфологического анализа значимо различалось в 1-й и 2-й группах. Данный факт сам по себе подтверждает роль макрофагов в развитии повторных кровотечений. Однако в трактовке полученных результатов нельзя не оговорить и гетерогенность самих макрофагов.

По молекулярным и функциональным характеристикам выделяют два фенотипа макрофагов:

M1 — провоспалительные и M2 — противовоспалительные [17]. M1 тип формируется при остром повреждении и действии классических активаторов, включая интерферон γ (ИНФ- γ), бактериальный липополисахарид, фактор некроза опухолей α (ФНО- α). Для этих клеток характерны высокая активность *индуцибельной синтазы оксида азота* (iNOS) и экспрессия NF- κ B, считающегося классическим регулятором провоспалительных событий.

В целом, M1-макрофаги обеспечивают неспецифическую защиту и индуцируют развитие острой воспалительной реакции за счет продукции активных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, хемокинов, привлекающих в зону повреждения нейтрофилы, эозинофилы и моноциты, которые превращаются в макрофаги, а также разные подтипы лимфоцитов [16]. В отличие от этого, M2-тип макрофагов образуется при альтернативной активации — под действием глюкокортикоидов, при повышении уровней ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β . При этом снижается активность iNOS и NF- κ B, но повышается экспрессия аргиназы 1. Эти события сопровождаются переключением на репаративную программу — снижается продукция провоспалительных регуляторов и усиливается образование противовоспалительных цитокинов — ИЛ-10, ИЛ-13. Кроме того, M2-макрофаги продуцируют факторы роста, стимулирующие ангиогенез (VEGF) и репарацию соединительной ткани и эпителия ГДЗ (FGF, EGF, TGF β) [17]. Следовательно, макрофаги могут, с одной стороны, индуцировать/усиливать воспаление, а с другой — стимулировать репарацию в зоне повреждения.

Вместе с тем не ясно, какие механизмы лежат в основе увеличения количества и определения фенотипа макрофагов в области язвы. В поиске ответа важно помнить, что реакция макрофагов отражает характер нарушения в регуляции иммунного ответа, в том числе нейроиммунные отношения. Как известно, плазмолемма макрофагов несет рецепторы к ключевым нейротрансмиттерам и гормонам, включая ацетилхолин, катехоламины, серотонин и гистамин, что обеспечивает реализацию нейроиммунных отношений [18].

Следовательно, изменение количества макрофагов можно трактовать не только как проявление иммунологической реактивности, но и как следствие нарушения баланса между регуляторными системами. Ведущими «игроками» среди последних являются симпатико-адреналовая система, обеспечивающая реакцию на стресс, и блуждающий нерв, играющий ключевую роль в формировании оси «мозг—ЖКТ». Известно, что активация альфа-адренорецепторов на макрофагах сопровождается стимуляцией их провоспалительной активности, тогда как через активацию альфа-7-никотиновых холинорецепторов реализуется холинергический противовоспалительный ответ [19].

Полученные данные позволяют выдвинуть гипотезу, что гиперстимуляция механизмов неспецифического иммунитета (включая реакцию

макрофагов и нейтрофилов) может быть связана с ограничением активности блуждающего нерва и сдвигом баланса адренергической и холинергической систем регуляции иммунитета.

Заключение

Язвенное кровотечение было ассоциировано с выраженной локальной воспалительной реакцией, проявляющейся активацией макрофагов и усилением рекрутирования нейтрофилов в краевую зону язв. Макрофаги являются ключевыми регуляторами развития острой воспалительной реакции, определяющими прогрессирующее повреждение краевой зоны язвы и развитие повторных кровотечений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. *Levenstein S., Rosenstock S., Jacobsen R.K., Jorgensen T.* Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(8):1236-7.
2. *Sulaieva O.* Vagus Nerve versus *Helicobacter pylori*: New view on old secrets of gastroduodenal pathology. *Ann Res Rev Biol* 2014; 4(22):3392-408.
3. *Кондратенко П.Г., Смирнов Н.Л., Раденко Е.Е.* Острое кровотечение в просвет органов пищеварительного канала. Донецк, 2006. 420 с. [*Kondratenko P.G., Smirnov N.L., Radenko Ye.Ye.* Acute intraluminal bleedings of digestive organs. Donetsk, 2006. 420 p.]
4. *Maggio D., Barkun A.N., Martel M., Elouali S., Gralnek I.M.* Predictors of early rebleeding after endoscopic therapy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to high-risk lesions. *Can J Gastroenterol* 2013; 27(8):454-8.
5. *Hreinsson J.P., Kalaitzakis E., Gudmundsson S., Björnsson E.S.* Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(4):439-47.
6. *Кононов А.В.* Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Арх патол* 2006; 5:3-10. [*Kononov A.V.* Inflammation as basis of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Arkh patol* 2006; 5:3-10.]
7. *Wallace J.L., Ma L.* Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury. *Exp Biol Med* 2001; 11:1003-15.
8. *Ермолов А.С., Пинчук Т.П., Тетерин Ю.С., Игнатъев В.А., Иванов П.А., Бондарев В.Б.* Диагностическая и лечебная эндоскопия при желудочно-кишечных кровотечениях у пациентов с сочетанной травмой. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2012; 10:35-40. [*Yermolov A.S., Pinchuk T.P., Teterin Yu.S., Ignatyev V.A., Ivanov P.A., Bondarev V.B.* Diagnostic and treatment endoscopy at gastro-intestinal bleedings at combined injury. *Ekspirim klin gastroenterol* 2012; 10:35-40.]
9. *Barinov E., Sulaieva O., Lyakch Y., Guryanov V., Kondratenko P., Radenko E.* Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Clin Experim Gastroenterol* 2013; 6:139-48.
10. *Сулаева О.Н.* Динамика функционального состояния нейтрофилов у пациентов с язвенными кровотечениями. *Таврич мед-биол вестн* 2011; 14(4), ч. 2:56-60. [*Sulayeva O.N.* Neutrophil functional state dynamics at ulcerative bleedings. *Tavrish med-biol vestn* 2011; 14(4), p. 2:56-60.]
11. *Petrie A., Sabin C.* Medical Statistics at a Glance. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005.
12. *Tarnawski A.S.* Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. *Dig Dis Sci* 2005; 50(1):24-33.
13. *Faraday N., Schunke K., Saleem S., Fu J., Wang B., Zhang J., Morrell C., Dore S.* Cathepsin G-dependent modulation of platelet thrombus formation *in vivo* by blood neutrophils. *PLoS One* 2013;8(8):71447. doi: 10.1371/journal.pone.0071447.
14. *Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T., Tominaga K.* Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. *World J Gastroenterol* 2012; 18:4811-22.
15. *Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н.* Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 20(3):9-18. [*Barinov E.F., Sulayeva O.N.* Gastrointestinal myofibroblasts: the role in regulation of physiological activity and reparation of the gut. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 20(3):9-18.]
16. *Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M.* Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling. *J Pathology* 2013; 229:176-85.
17. *Mills C.D.* M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease. *Crit Rev Immunol* 2012; 32:463-88.
18. *Andersson U., Tracey K.J.* Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2012; 30:313-35.
19. *De Jonge W.J.* Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nature Immunol* 2005; 6:844-51.