

УДК 616.33/.342–002.44–092:612.017.11)–06:616–005.1–078.33(045)

**АУТОИММУННЫЙ ФАКТОР В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ**

Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, А.И. Калюжный*, В.А. Зевякина

*ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, Саратов, Россия
(Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112) edition@rae.ru*

**МУЗ Городская клиническая больница №6, Саратов, Россия
(Россия, г. Саратов, ул. Дачная, 5-а) edition@rae.ru*

В процессе комплексного обследования и лечения больных с осложненной формой язвенной болезни (кровотечение) изучали аутоиммунный профиль различных органов и тканей организма, уровень развивающегося эндотоксикоза и клинические проявления данной патологии с целью определения возможности прогнозирования течения заболевания и выбора индивидуальной хирургической тактики.

Ключевые слова: язвенная болезнь, кровотечение, аутоиммунный профиль.

**AUTOIMMUNE FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF STOMACH
AND DUODENUM ULCER, COMPLICATED BY BLEEDING**

Yu.G. Shapkin, Yu.V. Chalyk, A.I. Kalyuzhny*, V.A. Zeviakina

*Saratov state medical university, Saratov, Russia
(Russia, Saratov, Bolshaya Kazachia st., 112) edition@rae.ru*

**City clinical hospital №6, Saratov, Russia
(Russia, Saratov, Dachnaya st., 5-a) edition@rae.ru*

During the complex examination and treatment of patients with complicated forms of ulcer (bleeding) the autoimmune profile of different organs and tissues was studied as well as the level of growing endotoxemia and clinical symptoms of this pathology in order to determine the possibilities of disease development prognosis and to choose individual surgical tactics

Keywords: ulcer, bleeding, autoimmune profile.

Введение

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки занимает одно из ведущих мест в структуре гастроэнтерологической патологии, поражая до 10% населения [8,14]. Даже с использованием современных методов медикаментозной терапии зажившие язвы рецидивируют у 60-90% пациентов, а у 50-60% развиваются такие осложнения, как кровотечение, пенетрация, стеноз [4,15].

В последние годы накоплены новые данные о генетической предрасположенности к язвенной болезни и выявлении у

больных изменений в различных звеньях иммунологической реактивности [2,6,12]. Имеются сведения о связи неблагоприятного течения ЯБ с развитием вторичного иммунодефицита с явлениями дисбаланса регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и угнетением естественных киллеров [10].

В то же время, несмотря на признание важной роли аутоиммунного фактора в сложном патогенезе ЯБ, имеются лишь единичные работы по установлению уровня противожелудочных аутоантител при данной патологии и их влияния на развитие осложнения – кровотечение [1,5,11].

Недостаточно изучены защитные и противомикробные реакции желудка и ДПК, факторы общего гуморального иммунитета, цитокинового спектра, а также местного иммунитета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), оказывающие влияние на процессы заживления язвенного дефекта и препятствующие колонизации слизистой оболочки желудка и ДПК возбудителем *Helicobacter pylori* (НР), который играет важную роль в местном факторе патогенеза ЯБ [3,7].

Целью исследования служило изучение аутоиммунного профиля различных органов и тканей организма, уровня развивающегося эндотоксикоза ЯБ для определения возможности прогнозирования течения болезни и индивидуализации хирургической тактики.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиническое обследование и лечение 150 больных, из которых 127 человек – с верифицированной болезнью язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, 19 пациентов с патологией гастродуоденальной зоны (неосложненная язва) (НЯБ), без сопутствующих осложнений и 13 практически здоровых человек. Из этого состава 65 человек прошли, помимо клинических, глубокое иммунологическое обследование (аутоиммунный профиль, показатели метаболического гомеостаза и эндотоксикоза), у 62 больных изучали клинические показатели и состояние аутоиммунитета по уровню противоорганных аутоантител. Обследована также группа больных с ЯБ желудка (4), осложненной кровотечением, у которых в дальнейшем диагностировали рак желудка. Средний возраст больных составил $38,4 \pm 5,6$ лет. Язвенный дефект локализовался в теле желудка у 43,8% обследованных, в ДПК у 56,1%. Сочетанная локализация выявлена в 5% наблюдений. Оценку основных гомеостатических показателей организма проводили с учетом данных иммунологического гомеостаза (содержание Т- и В- лимфоцитов с помощью моноклональных антител по CD-рецепторам (сорбент ЛТД). Состояние аутоиммунного профиля органов оценивали путём определения уровня сывороточных аутоантител в

реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием противоорганных эритроцитарных диагностикумов «Step-test» [13], показателей метаболического гомеостаза: молекулы средней массы (МСМ) и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу.

Все больные были разделены на группы: группа А – положительная динамика без повторных кровотечений ($n=102$); группа Б – предрецидивный синдром, осложненный повторным кровотечением ($n=25$); группа В – первоначальный диагноз ЯБ желудка изменен в последующем на диагноз рак желудка ($n=4$). Следует пояснить: в группе А глубокое иммунологическое исследование было проведено у 50 человек, а у остальных 52 больных исследовали только показатели аутоиммунитета. В группе Б и В исследованы по изучаемым показателям все пациенты.

Контроль состояния желудочной секреции осуществляли фракционным исследованием желудочного сока или эндоскопической рН-метрией.

Результаты и обсуждение

Данные клинических и иммунологометаболических показателей гомеостаза в обследуемых группах представлены в таблицах 1 и 2.

Подтверждены данные литературы [6] о комбинированном поражении иммунитета при снижении хелперной и возрастании супрессорной активности клеток (табл. 1). В исследуемых группах (кроме больных в В-группе) по мере утяжеления процесса наблюдалось снижение показателей и разбалансировка в клеточном звене иммунитета. У больных с положительной динамикой после лечения (без повторного кровотечения) все изученные иммунные показатели были выше и стабильнее, чем аналогичные в группе с последующим развивающимся кровотечением (группы А и Б соответственно). У 4-х больных, с измененным в дальнейшем диагнозом на сарком, наблюдали наиболее глубокие патологические сдвиги по исследованным субпопуляциям лимфоцитов и наиболее выраженный синдром иммунной недостаточности по сравнению с другими группами. Явления эндотоксикоза подтверждены и достоверным возрастанием уровня мета-

болической интоксикации во всех группах больных. В целом наиболее высокие уровни изменения иммунологического и метаболического гомеостаза отмечены у больных с кровотечением. По мере исчезновения анемии исследуемые показатели несколько улучшались, приближаясь к данным группы не осложненной кровотечением.

ем язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Однако первый этап обследования больных только констатировал развитие эндотоксикоза и иммунодепрессии, адекватно соотносящихся с осложненным течением ЯБ, но не позволил уточнить состояние органов-мишеней поражения и прогнозировать течение болезни (табл. 2).

Таблица 1

Состояние иммунологического и метаболического гомеостаза у больных с осложненным кровотечением и неосложненным течением язвенной болезни

Показатели	Здоровые n=13	Больные с ЯБЖ и ЯБДПК n=19	Больные с язвенной болезнью (осложненной кровотечением)		
			n=50(A)	n=25(B)	n=4(B)
Лимфоциты, %	25.1±0.47	24.1±0.31*	23.2±0.30*	22.7±0.27*	22.4±0.22*
CD ₃ , %	59.8±0.35	58.1±0.32*	57.1±0.31*	56.2±0.34*	54.3±0.42*
CD ₄ , %	46.8±0.39	44.2±0.29*	43.1±0.27*	41.4±0.40*	38.2±0.40*
CD ₈ , %	20.5±0.42	22.4±0.22*	24.7±0.50*	25.8±0.41*	27.2±0.40*
CD ₄ /CD ₈	2.28	1.97*	1.78*	1.60*	1.53*
ЛИИ у.е.	1.02±0.1	2.6±0.3*	4.8±0.41*	5.99±0.35*	6.6±0.6*
MCM у.е.	0.319±0.01	0.447±0.05*	0.574±0.05*	0.697±0.08*	0.719±0.04*

*Значимо при $p < 0.05$ по сравнению с группой сравнения

Таблица 2

Динамика противоорганных аутоантител у больных ЯБ с кровотечением и без него

Исследуемые органы	Титры антител в группах				
	Здоровые n=13	больные ЯБ с различным течением заболевания			
		ЯБЖ и ЯБДПК n=19	ЯБЖ+ЯБДПК+кровотечение		
			исходный аутоиммунный профиль n=102 **	предрецидивный синдром n=25 **	диагноз изменен на cancer n=4
печень	2,9±0,22	17,4±2,2*	30,4±2,8	39,7±2,1	4,7±0,7
почки	2,77±0,19	16,4±2,1*	31,8±2,1	38,4±1,81	4,8±0,7
сердце	3,1±0,23	14,7±2,2*	27,9±2,7	28,4±2,1	3,9±0,6
легкие	3,2±0,13	16,8±1,4*	24,7±2,88	29,7±2,9	3,8±0,9
желудок	3,3±0,21	22,7±3,1*	34,7±2,2	42,2±2,8	4,8±0,9
кишечник	3,1±0,29	19,4±2,7*	33,8±2,9	39,4±2,3	5,6±1,2
дуоденум	2,97±0,24	21,1±1,8*	33,9±2,3	40,9±1,8	5,2±1,2
стенка сосуда	2,1±0,11	10,4±2,2*	42,8±2,2	54,4±2,7	4,9±1,1
тимус	2,7±0,13	10,1±3,1*	27,6±2,8	35,3±2,3	3,6±0,7
селезенка	3,1±0,23	9,8±2,4*	22,1±1,8	31,7±1,7	3,8±0,7

Примечание: титры рассчитывали [16], вычисляя среднегеометрические титры методом арифметического усреднения

* Достоверно с группой сравнения при $p < 0,05$

** Достоверно между группами при $p < 0,05$

В полном соответствии с показателями эндотоксикоза и иммунодепрессии в сравниваемых контингентах были получены данные о состоянии аутоиммунитета. Так, у здоровых лиц титры сывороточных аутоантител были отрицательными или не

превышали значений 1:4 — 1:8 (обратные средние геометрические титры $X \pm m$ $2,1 \pm 0,11 \div 3,3 \pm 0,21$). Это свидетельствует о нормальном состоянии гомеостаза и реактивности в целом, так как утилизация отработавших свой потенциал клеток орга-

нов осуществляется по физиологическому циклу с участием апоптоза и без выделения эндотоксинов [9].

У больных как с кровоточащей, так и с неосложненной гастродуоденальной язвой, в 100% случаев нами отмечены диагностически значимые титры противоорганных аутоантител, причем в наиболее высоких титрах к тканям желудочно-кишечного тракта, печени и сосудистой стенке.

Следует подчеркнуть, что у больных с кровотечением и у пациентов с развившимся в дальнейшем предрецедивным синдромом и кровотечением были зарегистрированы достоверно высокие уровни аутоантител к стенке сосуда (в РНГА до 1:512).

В обеих группах больных (А и Б) отмечены высокие титры аутоантител к ткани печени, что свидетельствует о вовлечении ее в патологический процесс, а также о нарушении антигенной структуры и функции.

Выявленные нами высокие уровни аутоантител к тканям мозга, почек, органам иммуногенеза (селезенке и тимусу) у пациентов обеих групп также свидетельствуют в пользу эндотоксикоза и иммунодепрессии, что согласуется с данными литературы [6].

Полученные результаты подтверждают высокую информативность теста аутоантителообразования как при неосложненной язвенной болезни, так при кровоточащей гастродуоденальной язве. Вместе с тем следует подчеркнуть, что в целом у пациентов с кровоточащей язвой желудка или двенадцатиперстной кишки уровни обнаруженных аутоантител были достоверно выше, чем в группе с неосложненной язвенной болезнью.

У больных группы В показатели сывороточных аутоантител к исследованным антигенам были на уровне титров здоровых доноров. Другими словами, полная аутоиммунная безответность при глубоких изменениях антигенной структуры органов желудочно-кишечного тракта в процесс развития онкопроцесса свидетельствует о невозможности иммунной системы больного выявить клетки пораженного органа и уничтожить их (либо по типу апоптоза, или с использованием естественных киллеров – ЕК).

Необходимо отметить, что в процессе лечения титры аутоантител снижались, причем на фоне клинического улучшения. Однако у четырех больных группы с неосложненной язвой накануне внезапно развившегося кровотечения (за 10 часов) в 2 раза возросли титры аутоантител к стенке сосуда. По нашему мнению, отмеченное обстоятельство может служить важным критерием в прогнозировании кровотечения при язвенной болезни.

Таким образом, показатели аутоиммунитета у больных с язвенной болезнью адекватно соотносились с клиническими, метаболическими и иммунологическими маркерами эндотоксикоза, нарастая по мере прогрессирования заболевания. Данная технология оценки прямого аутоиммунного статуса органов и гомеостаза в целом с определением титра гомологичных аутоантител в РНГА перспективна для дополнительной оценки состояния гомеостаза при язвенной болезни, а также эффективности проводимого лечения и, вероятно, прогнозирования язвенного кровотечения.

Выводы

1. Между уровнем аутоантителообразования к исследованным органам, маркерами эндотоксикоза (МСМ, ЛИИ) и клиническим течением ЯБ существует прямая корреляционная зависимость, что позволяет рекомендовать тест аутоантителообразования как дополнительный объективный критерий аутоагрессии и для определения степени поражения конкретного органа.

2. Тест аутоантителообразования перспективен для определения эффективности проводимого лечения. Прогностически неблагоприятным является увеличение титра аутоантител на фоне проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гриншпун О.Я. Иммунные факторы в патогенезе и клинике язвенной болезни: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Л., 1965.
2. Кириллов Ю.Б., Корьяков А.П., Потапов А.А. // Хирургия. – 1987. – №5. – С.23-27.
3. Козлова И.В., Елисеев Ю.Ю., Ахмад Саджад Хан, Емельянова Н.В. Показатели цитокинового звена иммунитета у больных с язвенной болезнью, осложнённой хеликобактерной инфекцией.

терной инфекцией // Сборник молодых учёных и студентов. – Саратов, 2003. – С. 18-23.

4. Крылов Н.Н., Кузин М.И. К методике оценки результатов операций на желудке // Хирургия. – 2000. – № 2. – С.30-34.

5. Мышкин К.И., Франкфурт Л.А., Попова В.Ф. Аутоиммунные процессы при язвенной болезни // Клиническая медицина – 1971. – Т. 87, №11. – С. 72-75.

6. Нестерова Н.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. // *Jur. J. Immunoreabil.* 1998, №8 – Р. 110.

7. Осадчук М.А., Горемыкин В.И., Козлова И.В. Гастроэнтерология: часть I. – Саратов: Изд-во СГМУ, 1998.

8. Сажин В.П., Жаболенко В.П., Сажин А.В., Паханова А.В., Гостнин П.А. Лапароскопическая резекция желудка: современное состояние проблемы // *Эндоскоп. хир.* – 1999. – № 5. – С.30-37.

9. Семенов Б.Ф.// *Журнал микробиологии.* – 1995. – № 5. – С.5-10.

10. Успенский В.М., Ващенко В.В., Луценко А.А. Состояние клеточного иммунитета у больных с язвенной болезнью двенадца-

типерстной кишки с неблагоприятным течением // *Тер. арх.* – 1983. – №2. – С. 18-21.

11. Франкфурт Л.А., Балдина А.А., Сырников Н.Г.// Аутоиммунные процессы в хирургии. – Саратов, 1974. – С.6-20.

12. Циммерман Я.С. // *Клиническая медицина.* – 1994. – Т.72, № 4. – С.65-69.

13. Шанина Н.Ю. Клиническая эффективность и влияние на аутоиммунные процессы энтеросгеля при эндотоксикозах различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2000 – С.20.

14. Briggs A.N., Sculpher M.J., Logan R.P.H., Aldous J., Ramsay M.E., Baron J.H. Cost effectiveness of screening for and eradication of *Helicobacter pylori* in management of dyspeptic patients under 45 years of age // *BMJ*, 1999. – May. – № 312. – P. 1321-1325.

15. Cornelia S.C., Eddie K.D., Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection // *BMJ*, 1996. – Apr. – № 312. – P. 869-871.

16. Mosley W.H., Benenson A.S.// *Бюлл. ВОЗ.* – 1968 – Т.38, № 3. – С. 329-335.