

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Прихода И.В., Терещенко М.М.

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

Аннотация. В статье изложено современное представление о состоянии иммунологической реактивности при язвенной болезни. Показана роль иммунологических нарушений в развитии клинических проявлений язвенной болезни. Рассмотрены взаимодействия различных звеньев иммунной системы, соотношение специфического иммунитета и естественной защиты организма. У больных наблюдаются разнообразные нарушения иммунологической реактивности. Нарушения иммунологической реактивности наблюдаются в стадии обострения и ремиссии заболевания.

Ключевые слова: иммунологическая реактивность, иммунная система, язвенная болезнь.

Анотація. Прихода І.В., Терещенко М.М. **Імунологічна реактивність при виразковій хворобі.** У статті наведено сучасне уявлення про стан імунологічної реактивності при виразковій хворобі. Показана роль імунологічних порушень у розвитку клінічних проявів виразкової хвороби. Розглянуто взаємодії різних ланцюгів імунної системи, співвідношення специфічного імунітету та природного захисту організму. У хворих спостерігаються різноманітні порушення імунологічної реактивності. Порушення імунологічної реактивності спостерігаються в стадії загострення й ремісії захворювання.

Ключові слова: імунологічна реактивність, імунна система, виразкова хвороба.

Annotation. Prikhoda I.V., Tereshenko M.M. **The immunological reactivity under ulcer disease.** The article deals with contemporary ideas on the state of immunological reactivity under ulcer disease. The role of immune disturbances in the development of clinical manifestations of ulcer disease is shown. Interrelations of different links of the immune system, correlations between specific immunity and natural protection of the organism are considered. At patients various infringements of an immunological reactivity are observed. Infringements of an immunological reactivity are observed in a stage of an exacerbation and a remission of disease.

Key words: immunological reactivity, immune system, ulcer disease.

Введение.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний. Наблюдается у людей самого различного возраста и на долгое время лишает человека трудоспособности. Проблема патогенеза ЯБ продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии. В различное время многими исследователями были предложены различные теории патогенеза ЯБ: кислотно-пептическая, сосудистая, воспалительная, нейроспастическая, трофическая, эндокринная, инфекционная, авитаминозная, кортико-висцеральная, конституционально-генетическая, смешанная и др. [3, 4, 8]. По современным представлениям, ЯБ рассматривается как заболевание целостного организма, а язва – важнейший этап болезни, т. е. местное проявление общих изменений организма.

Работа выполнена по плану НИР Луганского национального университета имени Тараса Шевченко

Цель, задачи работы, материал и методы.

Целью данного исследования послужило изучение современного состояния проблемы иммунологической реактивности при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки методом аналитического обзора научной литературы.

Результаты исследования и их обсуждение.

Известно, что эффективное взаимодействие секреторной, моторной и регенераторной функций желудка и двенадцатиперстной кишки, а также адекватное кровоснабжение этих органов во многом зависят от пептидных гормонов пищеварительного тракта [8]. Благодаря прямым и обратным эндокринным связям обеспечивается координированная деятельность желудка, кишок, пищеварительных желез во взаимодействии с контролирующими отделами центральной нервной системы, а также с другими морфофункциональными системами [3, 4, 8]. Основными гуморальными регуляторами деятельности верхних отделов пищеварительного канала являются гормоны гастрин и секретин, обладающие широким спектром действия. Нарушение гастрин-секретиновых взаимодействий в последние годы связывают с *Helicobacter pylori*-инфекцией и развитием несоответствия между факторами агрессии и защиты.

Известно, что выделение гастрина из G-клеток антрального отдела желудка происходит при повышении кислотности в полости желудка, механическом растяжении его стенок под влиянием холинергического и адренергического воздействий [7, 8]. Гипергастринемия вызывает гиперпродукцию соляной кислоты и пепсина, ускоренную эвакуацию желудочного содержимого, гипертрофический и гиперпластический процессы в слизистой оболочке. В последние десятилетия показано, что гипергастринемия и повышенная желудочная секреция при ЯБ прямо коррелируют с наличием *Helicobacter pylori*-инфекции [10]. Однако такая взаимосвязь многими исследователями не признается, так как гипергастринемия обнаруживается только у определенной части больных ЯБ [1, 3, 4, 7, 8].

Возможной причиной длительного и избыточного действия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки является перегрузка механизма антродуоденального торможения желудочной секреции, которая осуществляется ингибирующим влиянием соляной кислоты на секрецию

гастрина и стимулирующим влиянием на выделение S-клетками кишок секретина [9]. В норме под влиянием секретина соляная кислота в химусе нейтрализуется, что необходимо при переходе от желудочного (кислотного) к кишечному (щелочному) этапу пищеварения. Секретин подавляет кислотообразование за счет влияния на париетальные и гастринообразующие клетки желудочных желез, связывает циркулирующий гастрин по типу реакции антиген-антитело, усиливает продукцию слизи и гидрокарбонатов слизистой оболочки желудка и кишок, стимулирует секрецию панкреатического сока и желчи, снижает тонус сфинктера Одди, угнетает двигательную активность желудка [7, 11].

Нарушение секретинного механизма может обусловить уменьшение резистентности слизистой оболочки, что немаловажно для развития ЯБ. К снижению уровня иммунореактивного секретина может приводить уменьшение количества S-клеток в результате *Helicobacter pylori*-зависимых форм хронического гастродуоденита а также элиминации гормона специфическими антисекретинными антителами, выявленными у больных ЯБ [13].

Можно считать, что инфицирование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки приводит к нарушению гуморальной регуляции деятельности желудка кишок, пищеварительных желез, при котором наблюдается уменьшение выделения секретина по отношению к выбросу гастрина, что способствует развитию дисбаланса между факторами агрессии и защиты, являющегося обязательным условием патогенеза ЯБ. В то же время, несмотря на воздействие агрессивного желудочно-кишечного содержимого на всей поверхности слизистой оболочки, деструкция слизистой оболочки при ЯБ отмечается на ограниченных участках. Кроме того, при обострении ЯБ для ускорения рубцевания дефектов слизистой оболочки используют антисекреторные препараты, действие которых не связано с уменьшением обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* [13]. Хороший лечебный эффект установлен также при приеме препаратов психотерапевтического действия и немедикаментозных методах терапии [3, 4, 13]. Можно полагать, что изъязвление гастродуоденальной зоны может произойти при различном функциональном состоянии желудка и его регулирующих механизмов.

Признавая, что мы не знаем основных сторон патогенеза ЯБ, В.Х. Василенко (1970) в своей статье «Чего мы не знаем о язвенной болезни» определил основные направления в изучении указанной проблемы. По его мнению, такое незнание «должно служить добавочным стимулом к изучению проблемы, оно не позволяет успокаиваться и заставляет искать новые пути исследований» [3]. Поэтому многочисленные гипотезы и теории по вопросу механизма развития ЯБ не противоречат одна другой, так как все они возникают вследствие неразрешенных различий, других представлений.

Роль нарушений иммунной системы в патогенезе ЯБ неоднократно обсуждалась на страницах печати [1, 2, 5, 12]. Многие исследователи считают, что наряду с другими факторами иммунологические реакции имеют существенное значение в генезе ЯБ. Однако точки зрения по этому вопросу нередко противоречивы, а данные о состоянии иммунной системы при ЯБ неоднозначны.

В последнее время возрос поток информации, касающейся изучения иммунологических компонентов при желудочно-кишечной патологии, где высказываются предположения что желудок и кишечник могут быть объектом, в котором происходит аллергическая реакция антигена с антителом по типу аутоаллергического процесса [2].

Для заболеваний, где одним из компонентов развития является аутоаллергический процесс, предложен ряд критериев, которые могут быть использованы как показатели возможной роли аутоаллергии при патологических процессах. Так, Е. Witebsky (1970) отмечает следующие признаки: обнаружение антител у больных; выявление специфических антигенов, против которых направлены выявленные антитела; образование антител к соответствующему антигену в экспериментальных условиях у животных; появление патологических изменений в соответствующих тканях, принципиально сходных с заболеваниями человека, возникающих при активной сенсибилизации животных соответствующими антигенами; возможность пассивного переноса заболевания от больных доноров интактным реципиентам [12]. Не отрицая важности перечисленных признаков, мы полагаем, что при различных заболеваниях с аутоаллергическим компонентом могут быть особые критерии, не предусмотренные в постулах Е. Witebsky.

Явление аутоаллергизации, при котором возникает сенсибилизация организма по отношению к собственным тканям с развитием клинической картины поражения соответствующих органов, давно известно. Начиная с основополагающих и классических работ И.И. Мечникова (1901), выяснение существования аутоантител и их значения в патогенезе некоторых заболеваний постоянно привлекало исследователей. Однако лишь с появлением более современных методов этот вопрос стал подвергаться систематическому и глубокому изучению [12].

Значение аллергических и аутоаллергических факторов в возникновении язвенного процесса в желудке предполагалось давно. Была выдвинута рабочая гипотеза понимания механизма развития язвенного процесса, в основу которой положена общая аллергизация организма с ее локальным проявлением со стороны слизистой желудка морфологическими изменениями ее, напоминающими явление при шоке, с эозинофильной инфильтрацией слизистой вокруг язвы. Однако впервые противотканевые (антижелудочные) антитела в сыворотке крови человека были выявлены лишь в 1962 г. у больных хроническим атрофическим гастритом (Taylor et al., 1962). Частота их появления зависела от возрастного угнетения секреции и нарастания В12-дефицитных анемий.

В последние десятилетия появилось значительное количество работ, посвященных состоянию иммунитета у больных ЯБ, которые указывают на наличие изменений отдельных механизмов защиты слизистой оболочки желудка появлению противотканевых антител [1, 2, 5, 6].

Установить коррелятивную зависимость между кислотностью желудочного сока и характером морфологических изменений не удалось. Неясной остается причина значительного преобладания сопутствующего хронического гастрита у больных с локализацией язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Изучение зависимости между частотой нахождения противотканевых антител в сыворотке крови больных и характером морфофункциональных изменений слизистой подтвердило, что антитела к антигенам из тканей желудка и двенадцатиперстной кишки обнаруживаются с различной частотой. Наименьшее количество антител (1,9%) было выявлено при нормальной в морфофункциональном отношении слизистой оболочке. При гастрите с поражением желез без атрофии со сниженной кислотообразующей функцией и локализацией язвы в желудке противотканевые антитела обнаружены у 34,5% больных. При выраженном атрофическом гастрите и резком угнетении выработки соляной кислоты антитела обнаруживались значительно чаще – у 57,3% к антигену желудка [2].

При ЯБ с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке с высокой кислотообразующей функцией желудка и наличием воспалительного процесса в слизистой оболочке кишки антитела обнаружены к антигену из двенадцатиперстной кишки у большинства больных, а у меньшинства – одновременно и к антигену желудка [2].

Таким образом, иммунологическая реактивность при язвенной болезни с различными клиническими формами и стадиями заболевания далеко не одинакова. В период обострения противотканевые антитела выявляются значительно чаще, чем в период ремиссии. В основном, уровень циркулирующих антител зависит от степени функциональных и структурных изменений слизистой. Противожелудочные антитела обнаруживались значительно чаще и в более высоком титре при наличии атрофического гастрита и выраженной недостаточности секреторной деятельности слизистой. Однако при язве двенадцатиперстной кишки с высокой кислотообразующей функцией антитела выявлялись также в значительном числе случаев [2].

Повышенное образование антител против слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЯБ, по-видимому, способствует увеличению количества циркулирующих иммунных комплексов в ряде случаев при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки.

Комплексы антиген-антитело, образованные с участием макроглобулинов (Кульберг, 1978), оказывают повреждающее действие, агглютинируют тромбоциты, активизируют систему свертывания крови. При фагоцитозе иммунных комплексов из лейкоцитов высвобождаются протеолитические ферменты, способствующие развитию воспаления, из тканевых базофилов – гистамин [5, 7, 8].

Проведенные исследования показали, что у больных ЯБ с локализацией язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке концентрация циркулирующих иммунных комплексов изменялась незначительно. Выявлена лишь тенденция к повышению уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных ЯБ при наличии сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта.

Содержание в крови, желудочном соке и дуоденальном содержимом сывороточных иммуноглобулинов (Ig) M, G, A и секреторных (SIg) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1965). Полученные результаты показали, что у всех больных с симптомами ЯБ в стадии обострения наблюдалось достоверное повышение концентрации SIgA в сыворотке крови. При этом у больных ЯБ желудка содержание SIgA выше ($2,71 \pm 0,21$ г/л), чем у больных ЯБ с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке ($2,13 \pm 0,16$ г/л). Изучение взаимосвязи уровней SIgA в крови и состояния кислотности желудочного сока у больных ЯБ показало, что при повышенной кислотности желудочного сока у больных язвенной болезнью показало, что при повышенной кислотности желудочного сока концентрация SIgA более низкая (соответственно локализации язвы) ($1,67 \pm 0,12$ и $1,41 \pm 0,11$ г/л), чем при пониженной ($2,40 \pm 0,14$ и $1,91 \pm 0,22$ г/л). Для больных ЯБ с локализацией язвы в желудке характерно достоверное повышение концентрации IgA и IgM, а ЯБ двенадцатиперстной кишки – IgG и тенденция к увеличению уровней IgA и IgM [2].

Уровень иммуноглобулинов определяли во всех порциях желудочного сока и дуоденального содержимого. У большинства больных обеих групп отмечалось достоверное повышение содержания SIgA в порции натощак, базальном и стимулированном секретах желудочного сока и в первой порции дуоденального сока. Локализация язвы существенно не влияла на содержание SIgA. Выявлена зависимость уровня SIgA от кислотности желудочного сока [2].

Изучена также концентрация сывороточных IgA и IgG в желудочном соке и дуоденальном содержимом. Для больных ЯБ в период обострения характерно повышение в 1,5 – 2 раза концентрации IgG во всех порциях желудочного сока и IgA в 2 – 2,7 раза в дуоденальном содержимом. В период ремиссии наблюдалась тенденция к нормализации уровня IgG в желудочном соке. Концентрация IgA в дуоденальном содержимом изменялась незначительно [2].

Результаты исследования содержания иммуноглобулинов основных классов в крови и биологических жидкостях свидетельствуют о напряженности общего и местного гуморального иммунитета у больных ЯБ. Повышение концентрации SIgA в крови, желудочном соке и дуоденальном содержимом, вероятно, следует рассматривать как компенсаторную реакцию на избыточное поступление эндо- и экзоантигенов в организм из

пищеварительного тракта вследствие генетической неполноценности защитных барьеров и образования язвенного дефекта в слизистой оболочке при ЯБ [2].

Особенностью динамики сывороточных иммуноглобулинов у больных ЯБ была дисиммуноглобулинемия характеризуемая снижением содержания IgG и избыточной секрецией IgA не только в период обострения заболевания, но и во время ремиссии [2].

Выводы.

1. У больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдаются разнообразные нарушения иммунологической реактивности. Результаты исследования содержания иммуноглобулинов основных классов в крови и биологических жидкостях свидетельствуют о напряженности общего и местного гуморального иммунитета у больных ЯБ.
2. Нарушения иммунологической реактивности наблюдаются как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии заболевания.
3. Степень нарушений иммунологической реактивности у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от стадии заболевания, локализации язвы, морфофункционального состояния слизистой оболочки, степени нарушений кислотообразующей функции и наличия сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта (прежде всего, хронического атрофического гастрита).

Дальнейшие исследования планируется посвятить изучению других вопросов иммунологической реактивности у больных ЯБ.

Литература

1. Аруин Л.И., Шаталова О.Л. Иммуноглобулинсекретирующие клетки при язвенной болезни // Арх. патологии – 1983. – №1. – С. 38 – 45.
2. Бобров В.А., Карпов П.Ф., Сильченко Т.С. Иммунологическая реактивность при хронических заболеваниях желудка и кишечника – К.: Науковадумка, 1996. – 150 с.
3. Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни // Актуал. вопр. гастроэнтерологи – 1970. – №3. – С. 3 – 17.
4. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
5. Воробьев Т.А., Салупере В.П., Уйбо Р.М. Реакции гуморального и клеточного иммунитета при язвенной болезни в зависимости от состояния // Тер. архив. – 1985. – №9. – С. 95 – 98.
6. Петров Р.В. Иммунология – М.: Медицина, 1983. – 368 с.
7. Case R.M., Garner A., Uddin K.K. A comparison of the actions of secretin, prostaglandin E2 and CCK-octapeptide on duodenal and biliary HCO₃ secretion in vivo // J. Physiol. (Gr. Brit.). – 1984. – Vol. 70, №1. – P. 13 – 17.
8. Feldman M., Richardson Ch. T. Effect of placebo on mealstimulated gastric acid secretion and serum gastrin concentration. Studies in healthy volunteers and duodenal ulcer patients // Dig. Dis. Sci. – 1988. – №354. – P. 81.
9. Lanas A., Alkalde S., Martinez T. et al. Efecto de la acidification duodeni sobre la secretion gastrica y las niveles de secretina: estudio comparado en el hombre y en perros // Rev. esp. Enterm. Arap. diget. – 1986. – Vol. 70, №1. – P. 13 – 17.
10. Levi A., Beardshall K., Swift S. et al. Antral Helicobacter pylori, hypergastrinemia and duodenal ulcers: Effect of eradicating the organism // Brit. Med. J. – 1989. – Vol. 299, №6714. – P. 1504 – 1505.
11. Piloto A., Vianello F., Dimario F. et al. Acido N-acetilneuraminico dopo pentagastrina e secretina in soggetti con ulcera duodenale e dyspepsia non ulcerosa // Amer. J. Med. – 1985. – Vol. 81, №3. – P. 8 – 9.
12. Witebsky E. Аутосенсбилизация и болезнь // Соврем. пробл. иммунол. и иммунопатологии – Л., 1986. – С. 129 – 137.
13. Wyatt J.S., Rathbone B.J., Dixon M.F. et al. Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasma in the pathogenesis of duodenitis // J. Clin. Pathol. – 1987. – Vol. 40, №8. – P. 841 – 848.

Поступила в редакцию 14.02.2009г.

prikhoda_iv@mail.ru