

УДК 616.33/.342/002.44/.446-078.73

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ З ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИМИ УРАЖЕННЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Лемко І.І., Казанкевич В.П.

Науково-практичне об'єднання "Реабілітація" МОЗ України, м. Ужгород

**РЕЗЮМЕ:** обстежено 32 хворих з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони з підтвердженим гелікобактеріозом. Виявлені порушення фагоцитозу, системи комплементу та деяких інших факторів захисту, які сприяють заселенню слизової антруму гелікобактеріями.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, імунний захист

**Вступ.** Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) належить до поширених захворювань органів травлення сучасного періоду. За даними ВООЗ, до 20% дорослого населення планети хворіють на виразки шлунка та ДПК [7, 12]. Гастродуоденальні виразки займають провідне місце серед захворювань органів травної системи в багатьох країнах світу і, незважаючи на появу нових медикаментів та методів лікування, ситуація принципово не змінюється [12, 14].

Питання ролі і значення гелікобактеріозу в розвитку патології гастродуоденальної зони, її клінічних проявів, прогресування ускладнень дискутується до сьогоднішнього дня [10, 12]. Все частіше вчені відходять від крайніх поглядів, при яких абсолютизується, або навпаки, категорично заперечується етіопатогенетична роль інфекції *Helicobacter pylori* (Hр), а більше уваги приділяють тонким механізмам взаємодії Hр та макроорганізму, що при певних умовах може викликати патологічний процес [2, 4, 9, 10].

У цій взаємодії однією з провідних ланок, від якої залежить як формування патологічного процесу, так і його прогресування та розвиток ускладнень, є реакція імунної системи.

**Мета роботи:** вивчити неспецифічні фактори резистентності та місцевого захисту слизових оболонок у хворих на виразкову хворобу шлунка та ДПК з урахуванням наявності та ступеня інфікованості Hр.

**Матеріали та методи.** Ендоскопічні та лабораторні методи обстеження проведені у 32 хворих, які були направлені гастроентерологами в ендоскопічний кабінет Ужгородської центральної міської клінічної лікарні та обласного гастродиспансеру. Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб віком від 21 до 45 років, в тому числі 5 чоловіків і 7 жінок, у яких були проведені імунологічні та біохімічні дослідження.

У всіх обстежених хворих були прояви більшого та диспептичного синдромів, що служило підґрунтям для встановлення попереднього діагнозу виразкової хвороби. Більшість пацієнтів (87,5%) були працездатного віку (20-59 років).

При ендоскопічному виявленні ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка або ДПК проводили біопсію слизової оболонки в антральному відділі шлунка. З отриманих біопта-

тів готували мазки-відбитки та проводили швидкий уреазний тест. Забір крові та слини для імунологічних та біохімічних досліджень проводили на наступний день.

Комплекс обстеження включав:

Клінічне обстеження (анамнез та об'єктивний статус на момент ендоскопічного обстеження).

Ендоскопічне обстеження за допомогою апарату "Olympus" – OIF – ХК 20 згідно з загальноприйнятою методикою. Забір біопсійного матеріалу проводили з антрального відділу шлунка.

Швидкий біопатний уреазний тест проводили з використанням стандартного набору виробництва Українського науково-дослідного інституту гастроентерології. Результати тесту порівнювали з даними дослідження мазків відбитків та проводили оцінку гелікобактерного обсіменіння.

Фіксували та фарбували мазки-відбитки за Паппенгеймом. Світлову мікроскопію мазків-відбитків проводили з використанням імерсії при збільшенні мікроскопа у 560 разів. При дослідженні мазків-відбитків враховували наявність паличкової і кокової мікробної флори та грибків. Колонізацію слизової оболонки Hр оцінювали за кількістю мікробних тіл у полі зору: при відсутності мікробних тіл – колонізація відсутня (0 балів); при 1-20 мікробних тілах – незначна колонізація (1 бал); при 21-60 мікробних тілах – помірна колонізація (2 бали); більше 60 мікроорганізмів у полі зору – виражена колонізація (3 бали).

Дослідження неспецифічних факторів резистентності організму включало характеристику фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) із розрахунком фагоцитарного числа (ФЧ) за Я.М. Романишин і співавторів (1999), спонтанний НСТ-тест за методикою Park і співавторів (1968), визначення титру комплементу в реакції споживання комплементу (РСК) за В.М.Чекотило і В.В. Желтвай (1976).

Дослідження факторів місцевого захисту слизових оболонок включало визначення лізоциму слини спектрофотометричним методом за Я.М. Романишин та співавторів (1999) та рівню секреторного імуноглобуліна А (sIgA) в слині методом імунодифузії в агарі.

Дослідження гуморального імунітету включало визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) з ПЕГ 6000 за Haskova (1977) та рівню

деяких бактеріальних (E. Coli), тканинних антитіл (до антигенів гастрину, секретину, холецистокиніну-панкреозиміну – ХЦКП, жовчного міхура, підшлункової залози) і антитіл до загального IgE в РСК за В.М. Чекотило і В.В. Желтвай (1976).

Розподіл хворих на групи проводили на основі даних швидкого уреазного тесту при співставленні з даними дослідження мазків-відбитків. Негативний тест був зафіксований тільки у одного хворого (3,1% випадків). У I групу ввійшли пацієнти із слабопозитивним тестом (зміна кольору реактиву через 24 години), який зареєстровано у 8 обстежених (25%). Другу групу склали 13 хворих, у яких уреазний тест був помірно позитивний, тобто реактив змінював колір через 1-3 години. В III групу ввійшло 10 пацієнтів, у яких спостерігався різко позитивний уреазний тест із зміною кольору реактиву протягом перших 20 хвилин.

Результати всіх лабораторних досліджень опрацьовано методом варіаційної статистики, розраховували середні величини (M) та їх похибки (m), середньоквадратичне відхилення (δ). Критерій достовірності різниці визначали за допомогою таблиць Фішера-Стьюдента, зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відповідно до отриманих клініко-ендоскопічних даних у хворих з гелікобактеріозом було проаналізовано деякі показники неспецифічної резистентності, місцевого захисту слизових оболонок та гуморального імунітету залежно від ступеня інфікованості Нр, яку оцінювали за вираженістю уреазного тесту. Показники факторів неспецифічної резистентності, які першими “відповідають” на будь-який чужорідний антигенний вплив, перш за все бактеріальний, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Деякі показники неспецифічної резистентності організму у хворих із гелікобактеріозом залежно від вираженості уреазного тесту

Показники	Контрольна група	Групи хворих		
		I	II	III
ФАН (%)	52,7±1,5	47,25±1,36	46,28±1,71	47,50±1,32
P		<0,02	<0,01	<0,02
Фагоцитарне число	3,8±0,12	3,45±0,07	3,54±0,10	3,70±0,16
P		<0,02	≈0,2	
НСТ-спонтанний (%)	8,5±0,22	8,5±0,38	10,10±0,81	11,89±1,44
P			≈0,1	<0,05
Титр комплекенту (ум.од)	47±2,3	36,25±0,92	37,09±2,76	28,50±3,91
P		< 0,001	<0,02	<0,001

Примітка: P – достовірність різниці між показниками контролю та хворих.

Неспецифічним факторам захисту відводиться суттєва роль у знешкодженні гелікобактерій і попередженні колонізації слизової оболонки. Зокрема, Л. Андерсен і співавтори [1] виділяють фагоцитоз як окрему значиму ланку в комплексній системі протигелікобактерного захисту, оскільки імунна система не тільки першою реагує на інфекцію [3,8], але й імуногенез виразки є тією ланкою, яка пов’язує між собою в єдине ціле різні патогенетичні механізми виразкоутворення [11,13,15]. Нейтрофіли і макрофаги часто перебувають між епітеліальними клітинами слизової оболонки гастродуоденальної зони і завдяки хемотаксису можуть забезпечувати фагоцитоз гелікобактерій навіть у шлунковому слизу [1].

Як видно із таблиці 1, фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та ДПК була достовірно нижчою, ніж у контрольній групі, а глибина порушення ФАН – однаковою у всіх групах і не залежала від ступеня вираженості уреазного тесту. Тобто, можна вважати, що зниження ФАН є одним із первинних механізмів, які зумовлюють колонізацію слизової оболонки гелікобактеріями, а не знижу-

ється вторинно під впливом інтенсивного заселення слизової оболонки мікроорганізмами. Фагоцитарне число, що вказує на кількість мікробів, які здатний поглинути один фагоцит, було достовірно нижчим контролю у I групі пацієнтів, мало тенденцію до зниження в II групі і не відрізнялось від норми в III групі обстежених. Даний факт ще раз підтверджує, що первинна недостатність фагоцитозу сприяє колонізації слизової оболонки кишково-шлункового тракту гелікобактеріями, а далі внаслідок наростаючого антигенного впливу проходить деяка стимуляція (підвищення ФЧ), яка, однак, не може повністю компенсувати дефект фагоцитозу.

Дещо інакше змінюється спонтанний НСТ-тест, який характеризує киснево-залежний метаболізм нейтрофілів. При мінімальній колонізації (I група) він не відрізняється від рівня контрольної групи, при помірній колонізації (II група) спостерігається тенденція до його підвищення, що, ймовірно, не можна вважати адекватною реакцією у даній ситуації і тільки при вираженій колонізації слизової гелікобактеріями спостерігається достовірне підвищення киснево-залежного метаболізму

нейтрофілів, що сприяє знищенню мікроорганізмів. Однак, слід пам'ятати, що навіть у цій ситуації кількість нейтрофілів знижена, що унеможливує повноцінний протибактерійний захист і сприяє прогресуванню захворювання.

Не менш важливим фактором неспецифічного захисту є каскад комплементу [1], зміни якого можуть приводити до зниження антитілозалежного лізису бактерій. Як видно із таблиці 1, титр комплементу був достовірно знижений порівняно з контролем у всіх групах обстежених осіб. Слід відзначити, що з наростанням ступеня колонізації Нр титр комплементу знижувався. Так, при помірній колонізації (II група) він склав  $37,09 \pm 2,76$  ум.од., а при вираженій (III група) – знизився до  $28,5 \pm 3,91$  ум.од. ( $0,05 < p < 0,1$ ). Тобто, дефект системи комплементу сприяє заселенню слизової гастроуденальної зони гелікобактеріями і під впливом цієї колонізації далі поглиблюється.

Таким чином, послаблення факторів неспецифічного захисту організму, перш за все фагоцитозу, киснево-залежного метаболізму нейтрофілів і системи комплементу, сприяють заселенню слизової оболонки гелікобактеріями і прогресуванню захворювання.

Особлива роль у захисті слизових оболонок відводиться sIgA та лізоциму. Розташований у шарі слизу sIgA, взаємодіючи з мікроорганізмами блокує їх адгезію на епітелії слизових і таким чином попереджує проникнення мікробів у внутрішнє середовище [5,8]. При цьому він не використовує комплемент і не пошкоджує власні тканини організму. Крім того, слід пам'ятати, що Нр може тривало захищатись від sIgA, виділяючи протеазу, яка руйнує дисульфідні зв'язки sIgA [16]. Лізоцим також відіграє суттєву роль у місцевому захисті слизової оболонки шлунка і ДПК, особливо в комплексі з sIgA (табл. 2).

Таблиця 2

Деякі імунологічні показники місцевого захисту слизової оболонки шлунка і ДПК у хворих із гелікобактеріозом

Показники у слині	Контрольна група	Групи хворих		
		I	II	III
sIgA (мг/мл)	$1,47 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,05$	$1,61 \pm 0,08$
P		$< 0,001$	$< 0,001$	$\leq 0,3$
Лізоцим (мкг/мл)	$1,63 \pm 0,23$	$0,85 \pm 0,22$	$0,63 \pm 0,19$	$0,84 \pm 0,2$
P		$< 0,02$	$< 0,01$	$< 0,02$

Примітка: P – достовірність різниці між показниками контролю та хворих.

Як видно із таблиці 2, у перших двох груп хворих спостерігається достовірне зниження sIgA, що, ймовірно, відіграє важливу роль у первинному заселенні слизової оболонки шлунка і ДПК гелікобактеріями. При наростанні інтенсивності антигенного впливу sIgA підвищився навіть дещо вище рівня нормальних контрольних величин ( $p < 0,3$ ), що слід розцінювати як компенсаторну реакцію, хоча і недостатню, в умовах зниження антибактеріального захисту.

Рівень лізоциму достовірно знизився у всіх групах обстежених (див. табл. 2), причому ступінь зниження не залежав суттєво від вираженості уреазного тесту, що дає можливість вважати цей дефект захисту первинним, а не таким, що розвивається вторинно під впливом гелікобактерій. Звертає на себе увагу зниження рівня лізоциму в III групі хворих при одночасному підвищенні концентрації sIgA. Враховуючи, що ці два фактори захисту слизових оболонок тісно між собою пов'язані і при недостатності одного з них інший не може повноцінно виконувати свою функціональну роль навіть за умови його нормального рівню [6], слід

вважати, що у всіх хворих із гелікобактеріозом є зниження імунологічних показників місцевого захисту слизових оболонок, причому цей дефект імунологічної реактивності є первинним.

Цікавими є зміни деяких показників гуморального імунітету. Відомо, що місцеві гормональні пептиди відіграють важливу роль у регуляції секреції шлунка [17,18]. Крім того, в літературі є дані про аутоімунні реакції на пептидні гормони, що приводить до їх зв'язування та зниження активності.

Як видно із таблиці 3, титри антитіл до гастрину та ХЦКП не відрізнялись від рівня контрольної групи у всіх хворих, тобто їх активність не знижувалась. Водночас встановлено підвищення титру антитіл до секретину у хворих I і II груп, що веде до його інактивації і супроводжується посиленням секреції соляної кислоти, зниженням продукції бікарбонатів слизовою оболонкою гастроуденальної зони і підшлунковою залозою та порушенням трофіки слизової оболонки, що, в свою чергу, сприяє утворенню ерозивно-виразкових дефектів.

Деякі показники гуморального імунітету у хворих із гелікобактеріозом

Показники	Контрольна група	Групи хворих		
		I	II	III
Титри антитіл до: - гастрину (ум.од.) P	5,5±1,53	8,5±2,99	6,3±1,67	5,5±1,63
- секретину (ум.од.) P	5,2±0,99	14,63±2,8 <0,01	9,9±2,37 ≤0,1	5,9±1,52
- ХЦКП (ум.од.) P	5,3±0,26	5,13±0,93	2,9±1,88 ≤0,2	4,9±1,7
- жовчного міхура (ум.од.) P	2,7±0,69	5,75±3,15	2,5±1,03	2,9±0,91
- підшлункової залози (ум.од.) P	11,6±1,74	12,38±3,77	6,4±1,96 ≤0,1	6 ≤,57 <0,05
- E .Colli (ум.од.) P	6,0±0,9	9,13±1,79 ≤0,2	6,3±1,83	8,8±1,78 ≤0,2
- загального IgE (ум.од.) P	6±0,5	5,75±1,1	2,3±1,4 <0,02	6,2±2,48
ЦІК (ммоль/л) P	13,5±1,5	27,95±3,06 <0,001	24,8±2,77 <0,01	23,1±4,3 <005

Примітка: P – достовірність різниці між показниками контролю і хворих.

Водночас слід відзначити, що виявлене зниження титру антитіл до підшлункової залози у II і III групах та загального IgE у II групі (див. табл. 3), мабуть, вказують на деяке зниження антитілоутворюючої функції, що також може відігравати певну негативну роль у протибактеріальному захисті. Тенденція до підвищення титру антитіл E.Coli у I та III групах обстежених, ймовірно, свідчить про деяку патогенетичну роль дисбактеріозу, однак дане питання потребує подальших досліджень.

Поряд з цим, встановлено достовірне підвищення ЦІК у всіх групах обстежених хворих (див. табл. 3), що опосередковано вказує на активність запального та аутоімунного процесів.

**Висновки.** Таким чином, у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки і наявним гелікобактеріозом встановлено зниження

фагоцитарної активності нейтрофілів незалежно від ступеня Hp інфікованості слизової оболонки шлунка, що ймовірно вказує на його первинний характер. Зниження фагоцитарної активності нейтрофілів супроводжується недостатньою активацією киснево-залежного метаболізму нейтрофілів, особливо при незначній гелікобактеріальній колонізації слизової оболонки гастродуоденальної зони. Водночас встановлено зниження титру комплементу, особливо у хворих із різко позитивним уреазним тестом (III група), що негативно впливає на комплементозалежний лізис бактерій. Зниження показників неспецифічної резистентності організму поєднується із суттєвим ослабленням факторів місцевого захисту слизових оболонок (sIgA, лізоцим), деяким зменшенням антитілоутворюючої функції та посиленням імунокомплексних реакцій.

## ЛІТЕРАТУРА

- Андерсен Л., Норгаард А., Беннедсен М. Клеточный иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - №2. - С.22-26.
- Бондаренко Т.Г. Оптимізація лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки з урахуванням токсигенності *Helicobacter pylori* / Автореф. дис. канд. мед. наук. - Д., 2005. - 20с.
- Бука Г.Ю. *Helicobacter pylori* і зміни складу імунокомпетентних клітин при виразкових гастродуоденальних кровотечах та їх ранніх рецидивах // Вісник Вінницького держ. мед. університету. - 2000. - №2. - С.451-453.
- Жакун І.Б., Жакун В.М. *Helicobacter pylori*, запалення та ліпіди // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №5. - С.16-20.
- Железная Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №1. - С.30-37.
- Имунология: Справочник. 2 перераб. изд. / Под ред. Г. Бундшу, Б.Шнеевайса: Пер. с нем. - К.: Наукова думка, 1981. - 479 с.
- Кондратенко П.Г., Раденко Є.Є., Соколов М.В., Смирнов М.Л. 20-річний досвід хірургічного лікування гострих виразкових гастродуоденальних кровотеч // Шпитальна хірургія. - 2005. - №1. - С.118-121.
- Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - №2. - С.15-22.
- Корсунский А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1999. - № 4. - С. 70-78.
- Лечение язвенной болезни: взгляды терапевта и хирурга (Материалы «круглого стола») // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001. - № 2. - С. 9-16.

11. Осадчук М.А., Кулиджанов А.Ю. Мелатонин продуцирующие и NO-синтазоположительные клетки желудка и процессы клеточного обновления при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клини.мед.- 2005.- №9.- С.34-37.
12. Передерий В.Г., Ткач С.Н., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее.- К.: Б.и., 2003.- 256с.
13. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Воропаева А.В., Матвиенко М.Е. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки // Тер.архив.- 2006.-№2.- С.26-31.
14. Саенко В.Ф., Грубник В.В., Грубник Ю.В., Четвериков С.Г. Современные методы лечения язвенной болезни. - К.: Здоров'я, 2002.- 272с.
15. Страшок Л.А., Сорокина И.В., Палова Г.Б. Иммуногистохимические параллели при гастродуоденальной патологии у подростков // Сучасна гастроентерологія.- 2006.- №2.- С.7-11.
16. Суринов В.А., Циммерман Я.С. Значение иммунной системы в формировании язвенной болезни у детей // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1996. - №3.- С.40-44.
17. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.-М.: МЕДпресс-информ, 2002.- 376с.
18. Feldman V., Cryer B., Sammer D. et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux // AJP: GI.- 1999.- Vol. 277, №6.- P.1159-1164.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS AT PATIENTS WITH EROSIVE-ULCERATIVE LESION OF

### GASTRODUODENAL ZONE

**Lemko I.I., Kazankevych V.P.**

32 patients with erosive-ulcerative lesion of gastroduodenal zone and with confirmed *Helicobacteriosis* were examined. Disturbances in phagocytosis, system of complement and some other factors of immune defense were found. These changes contribute the antral mucosa colonization by *Helicobacters*.

**Key words:** peptic ulcer, immune defense