

УДК 616.33-002.2-02-091/92

## Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов

Н.Л. Денисов<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>3</sup>, В.Ю. Голофеевский<sup>4</sup><sup>1</sup>Северо-западный окружной медицинский центр Росздрава,<sup>2</sup>Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,<sup>3</sup>Российская военно-медицинская академия,<sup>4</sup>Кафедра госпитальной терапии Российской военно-медицинской академии)

### Chronic gastritis from positions of interaction of immune, contagious and morphological factors

N.L. Denisov, V.T. Ivashkin, Yu.V. Lobzin, V.Yu. Golofeyevsky

**Цель исследования.** Изучить состояние первой и второй линий местной иммунной защиты в зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), ее инфицирования *H. pylori* при хроническом гастрите.

**Материал и методы.** Обследованы 68 больных с хроническим геликобактерным гастритом (ХГ+) и 31 – с хроническим мультифокальным атрофическим гастритом (ХМФАТГ). Контрольная группа – 27 практически здоровых людей. Материал для исследования получали в ходе фиброгастроуденоскопии.

**Результаты.** Сравнение показателей концентрации sIgA в зависимости от выраженности атрофических изменений СОЖ выявило нарастающее ослабление первой линии защиты в направлении от ХГ(+) с отсутствием или незначительной атрофией СОЖ к ХГ(+) с атрофией СОЖ 2–3 балла и далее к пациентам, страдающим ХМФАТГ. При этом первая линия локального иммунитета при ХМФАТГ продемонстрировала качественно иное состояние продукции sIgA в ответ на инфицирование *H. pylori*. Выраженная депрессия синтеза sIgA сочеталась с распространенной атрофией СОЖ и высокой частотой выявления *H. pylori* (29 случаев из 31) на фоне достоверно более низкой плотности инфицирования СОЖ *H. pylori*. В контроле и у больных ХГ(+) с отсутствием или легкой атрофией СОЖ была получена положительная корреляционная связь между показателями концентрации sIgA и IgA. Установленные коррелятивные связи утрачивались в группе ХГ(+) с выраженной атрофией и ХМФАТГ, совмещающейся с

**Aim of investigation.** To study a state of the first and second lines of local host defense in relation to severity of stomach mucosa (SM) atrophy, *H. pylori* infection at chronic gastritis.

**Materials and methods.** Sixty-eight patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis (CG+) and 31 patients – with chronic multifocal atrophic gastritis (CMAG) were investigated. Control group – 27 generally healthy volunteers. Samples for investigation were obtained at gastroduodenoscopy.

**Results.** Comparison of sIgA concentration scores in relation to severity of SM atrophy revealed increasing deterioration of the first line of protection in the sequence from CG(+) with no or mild SM atrophy to CG(+) with 2–3 points SM atrophy and then to patients, having CMAG. Thus the first line of local immunodefence at CMAG showed another quality of sIgA production in response to *H. pylori* infection. Severe depression of sIgA production was combined to wide-spread atrophy of SM and high frequency of *H. pylori* infection (29 of 31 cases) on a background of significantly lower density of SM contamination by *H. pylori*. In controls and in CG(+) patients with absence or mild atrophy of SM positive correlation between sIgA concentration and IgA has been found. Detected correlation links were lost in group of CG(+) with severe atrophy and CMAG, that was combined to significant negative correlation between sIgA and IgG. Besides this, significant positive correlation has been found in CG(+) patients with SM atrophy of 2–3 points between IgG level and degree of neutrophilic infiltration.

**Conclusion.** Development and progression of chronic inflammation in the stomach develops at close

достоверной отрицательной корреляционной связью между показателями sIgA и IgG. Помимо этого у пациентов ХГ(+) с атрофией СОЖ 2–3 балла была обнаружена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем IgG и степенью нейтрофильной инфильтрации.

**Заключение.** Развитие и прогрессирование хронического воспаления в желудке происходит в рамках тесного взаимодействия трех основных факторов – иммунного, инфекционного и морфологического. При ХГ агрессивный потенциал *H. pylori* реализуется в условиях ослабления первой линии иммунной защиты, активность которой, в свою очередь, зависит от выраженности атрофических изменений СОЖ. Снижение концентрации sIgA в желудочном соке у больных ХГ приводит к нарастанию активности второй линии иммунной защиты и поддержанию хронического воспаления в СОЖ.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, *H. pylori*, иммунитет.

Представления об этиологии и патогенезе заболеваний желудка на протяжении длительного исторического периода были неразрывно связаны с обсуждением роли инфекционного фактора. Открытие J.R. Warren и В.J. Marshall инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) вызвало невероятный прогресс в гастроэнтерологии. Современным интересам это принесло «понимание того, что микроорганизм *Helicobacter pylori* является важным участником формирования таких патологических состояний, как острый и хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак и MALT-лимфома желудка» [5]. Микробиологическая революция в гастроэнтерологии имела еще одно неоспоримое последствие, заключающееся в необходимости тесной кооперации между терапевтами и инфекционистами при проведении клинической и исследовательской работы.

Признание роли инфекционного фактора в этиологии хронических заболеваний желудка предопределило пристальное внимание исследователей к состоянию как общей, так и местной иммунной системы при различных нозологических формах патологии пищеварительного тракта. Прогресс в области иммунологии способствовал тому, что в современных представлениях о патологии *желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* нарушениям иммунитета отводится одно из центральных мест [7, 9, 12].

В целом эффективная защита слизистой оболочки определяется сбалансированным ответом всех звеньев местного иммунитета, однако ведущим фактором, по мнению всех исследователей, является sIgA [1, 12, 13, 17]. Недостаточность этого компонента влечет за собой колонизацию слизистых оболочек микробами [10, 15], повы-

шение потока аллергенов через эпителиальный барьер и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» защиты [1, 6, 18, 19].

**Key words:** chronic gastritis, gastric mucosa, *H. pylori*, immunodefence.

шение потока аллергенов через эпителиальный барьер и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» защиты [1, 6, 18, 19].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов развития недостаточности sIgA, общепризнанной концепции, объясняющей причину снижения концентрации этого иммуноглобулина в просвете пищеварительной трубки, нет. В работе А.В. Кононова доказана возможность возникновения локального дефицита sIgA в *слизистой оболочке желудка (СОЖ)* [8]. Способность *H. pylori* прикрепляться к эпителиоцитам с малым количеством микроворсинок при отсутствии над ними слоя слизи [9], а также дифференциация инфицированных *H. pylori* людей с бессимптомным течением патологического процесса на случаи с высоким и низким содержанием в желудочном соке специфических геликобактерных IgA-антител [16] подтверждают актуальность исследовательских усилий в этом направлении.

Особый интерес вызывают факты, указывающие на диссоциацию показателей концентрации sIgA в желудочном соке в зависимости от инфекционного и морфологического факторов, оцененных изолированно и в комбинации друг с другом, при различных формах хронического гастрита [2–4].

В какой-то мере отражением активности гуморальных иммунных процессов, протекающих на уровне слизистой оболочки, является концентрация основных классов сывороточных иммуноглобулинов в секретах ЖКТ [14].

В работе S. Birkholz и соавт. отмечается, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, противомикробные антитела желудочного сока были представлены преимущественно мономерным IgA [11]. Результаты исследования позволили авторам предположить, что наличие мономерного IgA в

желудочном соке может быть следствием повреждения эпителия СОЖ в месте персистенции *H. pylori*. В данных условиях IgA, вероятно, обходит секреторную транспортную систему, что обуславливает слабую концентрацию sIgA и, следовательно, низкую эффективность антиинфекционных свойств «первой линии» защиты.

**Целью** исследования стало изучение состояния первой и второй линий местной иммунной защиты — соответственно sIgA, а также IgA, IgG, плотности лимфоплазмоцитарной инфильтрации (ЛПИ) и выраженности инфильтрации полиморфноядерными нейтрофильными лейкоцитами — нейтрофильной инфильтрации (НИ) — в зависимости от степени атрофических изменений СОЖ, ее инфицирования *H. pylori* при хроническом гастрите.

### Материал и методы исследования

Обследованы 99 пациентов, у 68 из них диагностирован хронический геликобактерный гастрит — ХГ(+) и у 31 — хронический мультифокальный атрофический гастрит (ХМфАтГ). Контрольную группу составили 27 практически здоровых лиц.

Варианты ХГ характеризовались сходными эндоскопическими проявлениями. У пациентов были обнаружены распространенные воспалительные поверхностные изменения слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка с единичными очагами атрофии, локализованными чаще в препилорической зоне по его малой и/или большой кривизне. Очаговые атрофические изменения наблюдали соответственно в 35 и 27% случаев. У больных ХМфАтГ выявлены признаки атрофии (обширные зоны бледной слизистой оболочки с истончением или полной утратой желудочных складок). Примерно у трети (29%) пациентов распространенные атрофические изменения комбинировались с очагами воспаления в виде участков гиперемии и отека слизистой оболочки тела желудка.

В процессе фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выполняли биопсию из антрального отдела и тела желудка. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также азуром II и эозином для оценки состава клеточного инфильтрата. Гистологическая оценка проводилась в соответствии с «Классификацией и градацией гастрита по модифицированной Сиднейской системе» (1996) и с помощью визуально-аналоговой шкалы. Исследовались следующие параметры, характеризующие состояние СОЖ: наличие и выраженность атрофии; факт инфицирования и уровень обсемененности *H. pylori*; плотность ЛПИ; степень НИ. Результаты оценивали в баллах от 0 до 3.

Желудочный сок в количестве 200–300 мкл получали по время ФГДС путем прицельной аспирации

из полости желудка. В качестве зонда была использована канюля, применяемая для катетеризации фатерова соска. После извлечения секрета в него для нейтрализации желудочных пептидаз добавляли 50 ед. контрикала. Контейнер с секретом погружали в жидкий азот. Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G и sIgA определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini.

### Результаты исследования

По результатам морфологического исследования СОЖ пациенты были распределены на две группы. В первую вошли больные ХГ(+), во вторую — пациенты с ХМфАтГ. Помимо этого, больные ХГ(+) были разделены в зависимости от наличия и выраженности атрофических изменений СОЖ на две подгруппы: *первая* — с отсутствием или 1-й степенью ее атрофии и *вторая* — со 2–3-й степенью атрофии.

Анализ содержания sIgA, IgA, IgG и IgM в желудочном соке у больных ХГ(+) выявил достоверное увеличение изучавшихся показателей в отношении всех типов иммуноглобулинов за исключением IgM, концентрация которого и в контроле, и при гастрите была низкой. Свойственная для всех больных ХГ(+) достоверность различий уровня sIgA, IgA, IgG по сравнению с контролем сохранилась и при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от атрофии слизистой оболочки. Наибольшего значения sIgA достигал в первой подгруппе ХГ(+) —  $0,49 \pm 0,016$  г/л ( $p_{1-3} < 0,001$ ). Во второй подгруппе концентрация sIgA также достоверно превысила таковую в контроле — соответственно  $0,42 \pm 0,014$  и  $0,28 \pm 0,024$  г/л ( $p_{2-3} < 0,02$ ), однако была достоверно ниже ( $p_{2-3} < 0,001$ ), чем в первой подгруппе (рис. 1).

Концентрация в желудочном соке IgA и IgG у больных ХГ(+) в обеих подгруппах превышала значения в сравнении с контролем. Так, в первой подгруппе уровень мономерного IgA составил  $0,098 \pm 0,005$  г/л, во второй —  $0,11 \pm 0,005$  г/л и был достоверно выше ( $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ), чем у здоровых людей. Показатели концентрации IgG в обеих подгруппах достоверно различались — соответственно  $0,13 \pm 0,01$  и  $0,19 \pm 0,01$  г/л ( $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ) и были выше, чем в контроле ( $0,045 \pm 0,005$  г/л).

Сравнение ЛПИ при ХГ(+) в обеих подгруппах выявило достоверное (более чем двукратное) увеличение по сравнению с контролем —  $1,93 \pm 0,16$ ;  $2,2 \pm 0,12$  и  $0,09 \pm 0,08$  (рис. 2). Вместе с тем выраженность ЛПИ не зависела от степени атрофии слизистой оболочки, а средняя величина у больных в обеих подгруппах практически была равной.

НИ при ХГ(+) имела аналогичную тенденцию в сравнении с ЛПИ, при этом изменения были дос-

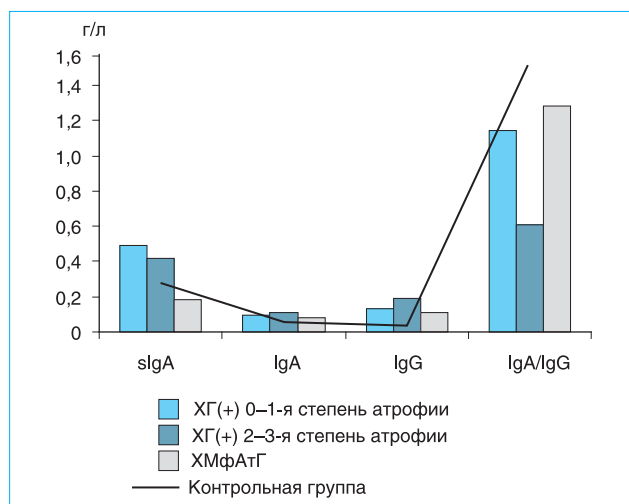


Рис. 1. Содержание иммуноглобулинов в группах обследованных больных

товерными ( $p_{1-3} < 0,005$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ) — см. рис. 2. Однако выраженность НИ в отличие от ЛПИ имела связь с изменениями эпителиальных структур СОЖ. Так, если в первой подгруппе отмечено увеличение среднего значения НИ в 3 раза, то при ХГ(+) со 2–3-й степенью атрофии это повышение стало восьмикратным (соответственно  $0,27 \pm 0,06$  против  $0,85 \pm 0,17$  и  $0,27 \pm 0,06$  против  $2,00 \pm 0,15$ ).

Среднее значение sIgA у пациентов с ХМфАтГ было достоверно ниже контрольных значений ( $0,176 \pm 0,015$  и  $0,28 \pm 0,024$  г/л,  $p < 0,01$ ). Напротив, содержание IgA и IgG отличалось более высокими показателями, чем в контроле — соответственно  $0,08 \pm 0,009$  и  $0,11 \pm 0,01$  г/л против  $0,05 \pm 0,004$  и  $0,045 \pm 0,005$  г/л) — см. рис. 1.

Исследование плотности ЛПИ СОЖ при ХМфАтГ выявило более чем двукратное ее увеличение по сравнению с нормой —  $2,26 \pm 0,1$  и  $0,09 \pm 0,08$ ,  $p_{1-2} < 0,001$  (см. рис. 2), а среднее значение НИ заметно превышало контрольный показатель, однако разница не была достоверной.

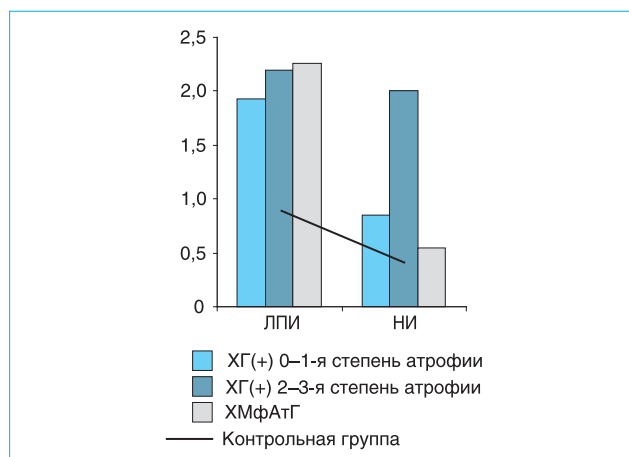


Рис. 2. ЛПИ и НИ у обследованных больных

При сравнении концентраций sIgA в зависимости от выраженности атрофических изменений отмечено нарастающее ослабление первой линии защиты соответственно в направлении от ХГ(+) с отсутствием или незначительной атрофией СОЖ к ХГ(+) с атрофией в 2–3 балла и далее к пациентам, страдающим ХМфАтГ (см. рис. 1).

При изучении результатов оценки первой линии локального иммунитета у пациентов с ХМфАтГ установлено качественно иное состояние продукции sIgA в ответ на инфекцию *H. pylori*. В данной группе была замечена, с одной стороны, выраженная депрессия синтеза sIgA ( $0,18 \pm 0,015$  г/л), сочетающаяся с распространенной атрофией слизистой оболочки, а с другой — высокая частота обнаружения *H. pylori* (29 случаев из 31) и достоверно более низкая плотность инфицирования.

Исследованием показателей IgA, IgG и IgM выявлено их достоверное повышение относительно контрольных цифр за исключением IgM, который определялся в группах обследованных лишь в 25–35% случаев.

Увеличение концентрации IgA и IgG желудочного сока в подгруппах ХГ(+) также было различным в зависимости от степени атрофии СОЖ. Углубление атрофических изменений сопровождалось заметной тенденцией к повышению содержания IgA и достоверным ростом концентрации IgG ( $0,19 \pm 0,007$  г/л против  $0,13 \pm 0,01$  г/л).

Отдельному анализу было подвергнуто соотношение IgA/IgG (см. рис. 1). Во всех подгруппах ХГ(+) отмечено снижение индекса IgA/IgG относительно контроля ( $1,54 \pm 0,23$ ), причем для ХГ(+) со 2–3-й степенью атрофических изменений различия с контрольными значениями были достоверными. При ХМфАтГ получены противоположные результаты. У этих больных наблюдалось минимальное отклонение индекса IgA/IgG от контроля, более того он был достоверно выше, чем при ХГ(+) со 2–3-й степенью атрофии —  $1,28 \pm 0,2$  против  $0,61 \pm 0,035$ .

Во всех подгруппах величина ЛПИ по сравнению с контролем была достоверно выше (см. рис. 2). Сравнение ЛПИ в зависимости от проявления атрофии СОЖ выявило невыраженную тенденцию к ее росту.

Значительно более разнообразные изменения наблюдались при исследовании НИ. У всех пациентов за исключением больных, страдающих ХМфАтГ, отмечено достоверное повышение изучавшегося показателя относительно контроля. В группе ХГ(+) нарастание атрофии сочеталось с повышением НИ более чем в 2 раза ( $0,85 \pm 0,17$  и  $2,0 \pm 0,15$ ,  $p < 0,001$ ). При ХМфАтГ выраженные атрофические изменения СОЖ, напротив, сочетались с минимальными значениями НИ.

Анализ корреляционных связей между иммунологическими параметрами у обследованных боль-

ных и в группе контроля позволил выявить ряд взаимосвязанных изменений некоторых показателей местного иммунитета. В контрольной группе получена положительная корреляционная связь между концентрацией sIgA и IgA в желудочном соке ( $r=0,44$ ;  $p=0,026$ ). Наличие подобной взаимосвязи имелось и у больных ХГ(+) с отсутствием или легкой атрофией СОЖ ( $r=0,68$ ;  $p=0,007$ ). Установленные корреляционные связи утрачивались в группе ХГ(+) с высокой степенью атрофии ( $r=0,15$ ), а также при ХМфАтГ ( $r=0,08$ ).

Отсутствие взаимозависимости между концентрацией sIgA и IgA в желудочном соке у пациентов с выраженной атрофией СОЖ сочеталось с отрицательной корреляционной связью между sIgA и IgG при *H. pylori*(+) хроническом гастрите с атрофией СОЖ в 2–3 балла ( $r=-0,58$ ;  $p=0,001$ ) и при ХМфАтГ ( $r=-0,48$ ;  $p=0,008$ ). Помимо этого у пациентов ХГ(+) с атрофией СОЖ в 2–3 балла обнаружены достоверная зависимость между IgG и НИ ( $r=0,4$ ;  $p=0,018$ ).

#### Список литературы

1. Денисов Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (хронического энтерита и хронического колита): Дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1990. – 177 с.
2. Денисов Н.Л., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю., Гладкая А.Ф. Секреторный IgA и микробиоценоз желудка при хроническом активном гастрите типа В // Гастроэнтерологические аспекты врачебной практики. – СПб, 1999. – С. 57.
3. Денисов Н.Л., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю., Гладкая А.Ф. Хронический активный Н.р.-негативный гастрит. Иммуномикробиологические аспекты // Гастроэнтерологические аспекты врачебной практики. – СПб, 1999. – С. 58.
4. Денисов Н.Л., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю., Гладкая А.Ф. Хронический атрофический гастрит. Взаимоотношение инфекционного и иммунного факторов // Гастроэнтерологические аспекты врачебной практики. – СПб, 1999. – С. 56.
5. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции *H. pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мезро, Т.Л. Лапиной. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 81–87.
6. Ивашкин В.Т., Мисник Л.И. MALT-система и узелковая лимфоидная гиперплазия тонкой кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5 (прил. 5). – С. 262.
7. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мезро, Т.Л. Лапиной. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 29–45.
8. Кононов А.В. Структурные эквиваленты местного иммунитета и регенерации в морфогенезе хронического воспаления слизистых оболочек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1990. – 40 с.
9. Покровский В.И., Бондаренко В.М. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в аспекте клеточной теории иммунитета И.И. Мечникова // Журн. микробиол. – 1995. – № 3. – С. 32–36.

#### Выводы

1. Развитие и прогрессирование хронического воспаления в желудке происходит в рамках тесного взаимодействия трех основных факторов — иммунного, инфекционного и морфологического.
2. При ХГ агрессивный потенциал *H. pylori* реализуется в условиях ослабления первой линии иммунной защиты, активность которой, в свою очередь, зависит от выраженности атрофических изменений СОЖ.
3. Снижение концентрации sIgA в желудочном соке у больных ХГ приводит к нарастанию активности второй линии иммунной защиты.
4. В группе больных ХМфАтГ наблюдается наиболее глубокая депрессия первой линии иммунной защиты, сочетающаяся с низкой активностью ее второй линии.

10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система и заболевания желудочно-кишечного тракта // Вестн. РАМН. – 1997. – № 11. – С. 13–17.
11. Birkholz S., Schneider T., Knipp U. et al. Decreased *Helicobacter pylori*-specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients // Digestion. – 1998. – Vol. 59, N 6. – P. 638–645.
12. Brandtzaeg P., Valnes K., Scott H. et al. The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 20 (suppl. 114). – P. 17–38.
13. Etolhi G., Dawodu J.B., Gemmell C.S. et al. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori*-specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 96, N 4. – P. 409–414.
14. Futagami S., Takahashi H., Norose Y., Kobayashi M. Systemic and local immune responses against *Helicobacter pylori* urease in patients with chronic gastritis: distinct IgA and IgG productive sites // Gut. – 1998. – Vol. 43, N 2. – P. 168–175.
15. Nagura H., Ohtani H. Mucosal immune system and mucosal inflammation // Bioregulation and its disorders in the gastrointestinal tract. – Tokyo: Blackwell Science, 1998. – P. 95–104.
16. Watanabe T., Goto H., Arisawa T. et al. Relationship between local immune response of *Helicobacter pylori* and the diversity of disease: investigation of *Helicobacter pylori*-specific IgA in gastric juice // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 12, N 9–10. – P. 660–665.
17. Wines B.D., Hogarth P.M. IgA receptors in health and disease // Tissue Antigens. – 2006. – Vol. 68, N 2. – P. 103–114.
18. Yun C.H., Lundgren A., Azem J. et al. Natural killer cells and *Helicobacter pylori* infection: bacterial antigens and interleukin-12 act synergistically to induce gamma interferon production // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73, N 3. – P. 1482–1490.
19. Zhang Q.B., Etolhi G., Dawodu J.B. et al. Relationship between mucosal levels of *Helicobacter pylori*-specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 96, N 4. – P. 409–414.