

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

**Ю.Г. Шапкин** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой общей хирургии, профессор, доктор медицинских наук; **Ю.В. Чалык** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Росздрава, кафедра общей хирургии, профессор, доктор медицинских наук; **А.И. Калужный** – МУЗ "Городская клиническая больница №6 им. академика В.Н.Кошелева", врач эндоскопического отделения.

### ULCER DEVELOPMENT COMPLICATED BY BLEEDING

**Yu.G. Shapkin** - Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovsky, Head of Department of General Surgery, Professor, Doctor of Medical Science; **Yu.V. Chalyk** – Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovsky, Department of General Surgery, Professor, Doctor of Medical Science; **A.I. Kalyuzhnyi** – City Clinical Hospital №6, Physician of Endoscopic Department.

Дата поступления – 07.09.2009 г.

Дата принятия в печать – 15.06.2010 г.

**Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, А.И. Калужный.** Иммунологические аспекты прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 2, с. 468-471.

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.

**Yu.G. Shapkin, Yu.V. Chalyk, A.I. Kalyuzhnyi.** Immunologic aspects of the prognosis of the ulcer of the stomach and duodenum development, complicated by bleeding. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. 6, № 2, p. 468-471.

During the complex examination and treatment of patients with complicated forms of ulcer bleeding the autoimmune profile of different organs and tissues has been 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

**Key words:** ulcer, bleeding, autoimmune profile.

**Введение.** Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, по данным большинства аналитических, статистических документов в России и за рубежом, остается одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения, удельный вес которых достаточно высоки (26,5-42,5%) [1]. Болезнь имеет склонность к тяжелому течению, развитию опасных для жизни осложнений, частота которых, особенно язвенных геморрагий, имеет тенденцию к росту [2, 3].

Иммунологические аспекты патогенеза язвенной болезни (ЯБ) освещены достаточно широко. Так, в последние годы накоплены новые данные о генетической предрасположенности к язвенной болезни и выявлении у больных изменений в различных звеньях иммунологической реактивности [4,5]. Имеются сведения о связи неблагоприятного течения ЯБ с развитием вторичного иммунодефицита с явлениями дисбаланса регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и угнетением естественных киллеров [6].

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 [7, 8].

Очевидно, что весомым критерием в достижении хороших результатов хирургического и терапевтического лечения осложненной ЯБ является разработка информативно-прогностических тестов состояния тканей желудка и организма в целом и определения уровня развивающейся аутоагрессии.

**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.

**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±5,6 года. Язвенный дефект локализовался в теле желудка у 43,8% обследованных, в ДПК у 56,1%. Сочетанная локализация выявлена в 5% наблюдений. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки выполняли как с целью верификации диагноза, так и для динамического изучения эффективности проводимого лечения. 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 гемоглютинации (РНГА) с использованием противоорганных эритроцитарных диагностикумов «Step-test» [9], показателей метаболического гомеостаза: молеку-

**Ответственный автор** – Калужный Андрей Иванович, МУЗ «Городская клиническая больница № 6 им. академика В.Н. Кошелева» 410033 г. Саратов, ул. 5-я Дачная, Тел. (8452) 63-33-68. E-mail: andrey0982@yandex.ru

лы средней массы (МСМ) и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу.

При изучении иммунологического гомеостаза у больных в момент поступления их в клинику (исходный гомеостаз) следует обратить внимание, что у них в дальнейшем прослеживалось различное течение заболевания. У 77,8% (n=102) больных в результате хирургического или терапевтического лечения достигнута положительная динамика с ремиссией (наблюдение 1 г. 2 мес.), в 19% (n=25), несмотря на проведенное лечение, наблюдались прецидивный синдром и повторное кровотечение (через 7 дней – 1,5 мес), а у 4 больных – (3%) первоначальный диагноз был через 1–3 мес. изменен на другой – рак желудка.

Разнохарактерность полученных результатов лечения позволила предположить неодинаковое исходное состояние гомеостаза в этих 3 группах, которое привело к различному течению болезни. Это продиктовало необходимость отдельного анализа состояния иммунитета в группах по изучаемым параметрам для возможной интерпретации обоснования полученных результатов, а также прогнозирования различного варианта течения болезни, в том числе и возникновения рецидива кровотечения.

Все больные были разделены на группы: группа А – положительная динамика без повторных кровотечений (n=102); группа Б – прецидивный синдром, осложненный повторным кровотечением (n=25); группа В – первоначальный диагноз ЯБ желудка изменен в последующем на диагноз рак желудка (n=4). Следует пояснить, что 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.

Консервативную терапию при язвенном кровотечении у больных с тяжелой кровопотерей, прецидивным синдромом и сопутствующей патологией проводили в палате интенсивной терапии. Для контроля гемостаза больному устанавливали постоянный назогастральный зонд или зонд-детектор рецидивного кровотечения собственной конструкции.

В первые сутки на фоне медикаментозной антисекреторной терапии приём пищи *per os* исключали. При достижении стабильного гемостаза переходили к диете Мейленграхта.

В лечении неосложненной язвы в настоящее время всё большую роль занимает эрадикационная

терапия. Успешная эрадикация *H. pylori* ликвидирует само хроническое рецидивирующее состояние язвы, то есть приводит к полному выздоровлению пациента.

Для достижения быстрого клинического эффекта осуществляли парентеральное введение хорошо зарекомендовавших себя препаратов: селективного М-холиноблокатора гастроцепина, блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub> рецепторов (циметидина, ранитидина, фамотидина) и блокатора протонной помпы — омеза или лосека.

Для защиты язвенной поверхности от воздействия соляной кислоты мы применяли антацидные препараты: альмагель, маалокс, фосфалюгель, протаб.

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

**Результаты.** Как видно из представленных данных (табл. 1), у больных исследованных групп (кроме больных в В-группе) по мере утяжеления процесса наблюдались снижение показателей и разбалансировка в клеточном звене иммунитета, обеспечивающих основную защиту при данной нозологии. В то же время, у больных с положительной динамикой после лечения (без повторного кровотечения) все изученные иммунные показатели были выше и состоятельнее, чем аналогичные в группе с последующим развивающимся кровотечением (группы А и Б соответственно). Важные данные в этом исследовании получены у 4 больных с измененным в дальнейшем диагнозом на *сапсег*. В этой группе получены 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 метаболической 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 с не осложненной кровотечением язвой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Следующие показатели необходимы для получения динамической картины у больных ЯБ с кровотечением и без него (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(А)	n=25(Б)	n=4(В)
Лимфоциты, %	25.1±0.47	24.1±0.31*	23.2±0.30*	22.7±0.27*	22.4±0.22*
CD3, %	59.8±0.35	58.1±0.32*	57.1±0.31*	56.2±0.34*	54.3±0.42*
CD4, %	46.8± 0.39	44.2±0.29*	43.1±0.27*	41.4±0.40*	38.2±0.40*
CD8, %	20.5±0.42	22.4±0.22*	24.7±0.50*	25.8±0.41*	27.2±0.40*
CD4/CD8	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*
МСМ 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.

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  $\bar{X} \pm 2,1 \pm 0,11 \div 3,3 \pm 0,21$ ), т.е. наблюдается нормальное состояние гомеостаза и реактивности в целом.

**Обсуждение.** Популяционный анализ количественного и качественного составов лимфоцитарно-клеточного звена иммунитета подтвердили известные данные литературы [4] о комбинированном поражении иммунитета при снижении хелперной и возрастании супрессорной активности клеток.

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 предрецидивным синдромом и кровотечением были зарегистрированы наивысшие уровни аутоантител к стенке сосуда (в РНГА до 1:512). По-видимому, это подтверждает патогенетическую значимость аррозии сосуда и микроциркуляторных нарушений при образовании язвенного дефекта и сопутствующих кровотечениях [10, 11]. Уровни аутоантител к органам желудочно-кишечного тракта и печени оказались у таких больных ниже, чем к сосудистой стенке, но вместе с тем достоверно высокими.

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. Последнее вполне обоснованно; так как сосудистотромбоцитарное, плазменно-коагуляционное звенья гемостаза и фибринолиза за которые ответственна

печень, значительно повреждаются при язвенной болезни и, особенно, при кровоточащей язве.

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 [4].

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, либо 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

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+ЯБДК+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 [12], вычисляя среднегеометрические титры методом арифметического усреднения. \* Достоверно с группой сравнения при  $p < 0,05$ ; \*\* Достоверно между группами при  $p < 0,05\alpha$

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 аутоантителогенеза 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.

#### **Библиографический список**

1. Осадчук М.А., Горемыкин В.И., Козлова И.В. Гастроэнтерология: Ч. 1. Саратов: Изд-во СГМУ, 1998.
2. Тогузова Д.А. Язвенная болезнь и дисбактериоз // Материалы III общероссийской конференции «Гомеостаз и инфекционный процесс». Сочи, 14-16 мая 2002. С. 27.
3. Ивашкина В.Т. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori* // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 1. № 2. С. 18-19.

4. Нестерова Н.В., Кузнецова В.И. Иммунокоррекция при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения // Int. J. Immunorehabil. 1998. № 8. P. 426.

5. Циммерман Я.С. Концепция патогенеза язвенной болезни // Клиническая медицина 1994. Т. 72, № 4. С. 65-67.

6. Успенский В.М., Ващенко В.В., Луценко А.А. Состояние клеточного иммунитета у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с неблагоприятным течением // Тер. арх. 1983. № 2 С. 18-21.

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

8. Гриншпун О.Я. Иммунные факторы в патогенезе и клинике язвенной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Л., 1965. 43 с.

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

10. Богер М.М. Язвенная болезнь. Новосибирск: Наука, 1986. 255 с.

11. Лукасевич И.И. Прогнозирование течения и хирургическое лечение кровоточащих язв желудка с учетом показателей гастродуоденального кровотока: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М., 1995. 28 с.

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