



ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ НЕКОТОРЫХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Нурметов Х. Т., Талипов Р. М., Худайберганаева Н. Х.,
Азадаева К. Э., Ходжиматова И. Х.
Ташкентская медицинская академия*

Аннотация. В заболевания органов пищеварения ведущее место занимает патология желудка и двенадцатиперстной кишки. Интерес к проблеме хронического гастрита (ХГ) и язвенной болезни (ЯБ) обусловлен тем, что эти заболевания с хроническим рецидивирующим, медленно прогрессирующим течением, поражают людей в работоспособном, творческом возрасте, обуславливая часто временную нетрудоспособность, а при развитии осложнений - стойкую утрату трудоспособности.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, гастрит язвенный болезнь, иммунный статус.

Этиология и патогенез ХГ и ЯБ многообразны. В разное время предпочтение отдавалось какой-то одной теории: алиментарной, наследственно-конституциональной предрасположенности, дисбаланса факторов агрессии и защиты слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причинно-значимой роли пептического фактора и т.д. В связи с открытием в 1983 году J.R Warren и В. J. Marshall микроорганизма *Helicobacter pylori* (HP) и его роли в развитии ЯБ и ХГ, ведущей стала инфекционная теория. Но, инфекционная теория не объясняет причины развития HP-негативных язв, появление рецидивов после доказанной полной эрадикации [4, 5].

В течение последних десяти лет, несмотря на появление новых антимикробных препаратов, заболеваемость ЯБ по-прежнему высока и составляет в развитых странах 1,5-15%. Заболеваемость ХГ среди патологии пищеварительного аппарата составляет 35% и 85% - среди заболеваний желудка. Хронический гастрит рассматривается как заболевание предшествующее ЯБ и способствующее ее развитию [21, 22].

В условиях патологии значительным изменениям подвергается местная иммунная система желудка, поэтому в последнее время ряд исследований посвящен изучению иммунных механизмов патогенеза при хронических поражениях органов пищеварения

Одним из показателей состояния иммунных процессов можно считать клеточный состав инфильтрации СО. В слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки содержатся 3 группы лимфоидных образований: интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ), лимфоциты и плазматические клетки [20]. Интраэпителиальные лимфоциты в основном представлены Т-лимфоцитами, содержащимися в ворсинках и в меньшей мере в криптах. Лимфоидные фолликулы являются источником плазматических клеток собственной пластинки СО. Их количество особенно возрастает при сочетании язвы с атрофическим гастритом. При этом в лимфоидных узелках определяются плазмоциты [1,8,11].



Степень инфильтрации СО может быть разной, что определяет выраженность воспаления ХГ и деление его на стадии. При первой стадии имеется умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки СО. При второй - она захватывает еще и эпителий, как поверхностный, так и ямочный. Третья стадия характеризуется образованием абсцессов, которые могут быть результатом лейкопедеза в просвет ямок, начинающегося уже во второй стадии [12].

Для гастрита типа А характерно выявление антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору. Этот тип гастрита характерен для пернициозной анемии, у большинства больных которой, помимо гуморальных реакций (циркулирующих антител), выявлена заинтересованность клеточного иммунитета. При гастрите типа В антитела к париетальным клеткам не выявляются, но отмечается снижение содержания гастрипа в сыворотке крови, предположительно связанное с наличием циркулирующих антител к гас-трин-продуцирующим клеткам. Помимо этих форм, выделяют разновидность иммунного гастрита типа АВ, при котором, положительные иммунные реакции сочетаются с гастритическими изменениями как в фундальном, так и в антральном отделе желудка [19].

Лимфоплазмозитарная инфильтрация варьирует по интенсивности в широких пределах. При ХГ уменьшается количество Т-лимфоцитов при одновременном увеличении количества В-лимфоцитов по сравнению со здоровыми пациентами, почти вдвое увеличено число «нулевых клеток».

Изменения иммунной системы имеют место, как при гастритах, так и при язвенной болезни.

При изучении иммунных механизмов язвообразования обнаружена дисфункция различных звеньев иммунитета. Выявлены изменения факторов неспецифической защиты, общего иммунитета, нарушения местной иммунорегуляции. Выраженность иммунологических нарушений при ЯБ в значительной степени определяется сопутствующим гастритом [10]. Чаще при ЯБ выявляется гастрит типа В, который ассоциирован с инвазией НР. Установлено, что сам НР обладает иммунопатогенным действием: увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1в, ФНОб) на местном и системном уровнях, вызывает индукцию апоптоза эпителиоцитов СОЖ [3,6].

В последние годы рассматривается теория ульцерогенеза в виде аутоиммунного «порочного круга»: аутоантитела, вырабатываемые к клеткам СОЖ, при образовании комплексов с антигеном стимулируют эффекторные Т-лимфоциты к выбросу лимфокинов, которые привлекают клетки, осуществляющие фагоцитоз иммунных комплексов с высвобождением лизосомальных ферментов и повреждением собственных тканей. Подвергшиеся деструкции элементы слизистой ЖКТ сами являются антигенами и провоцируют новый выброс аутоантител [2,15].

У больных неосложненной ЯБДПК с коротким анамнезом обнаружено снижение содержания Т-лимфоцитов, увеличение количества «нулевых лимфоцитов» (функционально неполноценные, незрелые Т-лимфоциты. Изменение числа «ноль клеток» в крови носит сезонный характер и чаще имеет место осенью, как и обострение ЯБ) [7].

У больных ЯБЖ повышено содержание А, М и В-лимфоцитов (выше, чем у больных ЯБДПК) при одновременном снижении количества Т-лимфоцитов, при этом процентное содержание Т-супрессоров увеличено почти в 2 раза, что сочетается с уменьшением числа Т-хелперов. Содержание в крови «нулевых клеток» увеличивается. Эти изменения нарастают по мере прогрессирования болезни [14].

В целом для язвенной болезни без учета локализации также характерно снижение числа натуральных киллеров и ослабление фагоцитарной способности нейтрофилов, и снижение их



числа. Антитела к обкладочным клеткам при ЯБ обнаруживаются редко. Язве чаще сопутствует гастрит типа В, который как правило не сопровождается образованием антител к париетальным клеткам [18].

В слизистой оболочке желудка и ДПК стимулирует фагоцитоз иммунных комплексов, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов и, следовательно, повреждению собственных тканей. Возникает вопрос: не является ли вторичный иммунодефицит при ЯБ своеобразной защитно-приспособительной реакцией организма, подвергающегося аутоагрессии? У больных с эрозивно-язвенными поражениями гастро-дуоденальной зоны имеют место признаки хронического активного иммунного процесса, о чем свидетельствуют активация Т-хелперов и цитолитических Т-клеток, гиперплазия и усиление цитолитических свойств натуральных киллеров, активация моноцитов и нейтрофилов, усиленная продукция повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови. Впоследствии хронический активный процесс достигает фазы декомпенсации. Формируется состояние близкое к иммунологической толерантности. Непременным условием которой, признается длительное персистирование антигена в организме, т.е., непрерывное его поступление в большом количестве. Когда концентрация антигена падает ниже определенного уровня, реактивность восстанавливается [17].

Угнетение Т-хелперных, Т-киллерных и других звеньев клеточного иммунитета может происходить за счет относительного увеличения числа Т-супрессоров. Мишенью последних в зависимости от характера антигена, условий иммунизации и характера иммунного ответа могут быть эффекторные Т-клетки, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа или их предшественники, киллеры или их предшественники, хелперы.

Существуют теории, согласно которым избыточная продукция может вести к индукции толерантности. Механизм иммуносупрессивного действия антител в основном двоякий: блокада антигена от контакта с иммунокомпетентными клетками и блокада рецепторов этих клеток комплексами антиген-антитело. Возможно также прямое действие антител на макрофаги и на пролифирующие иммунокомпетентные клетки [9].

Открытым остается вопрос; об антигене. Отмечено, что антигенная стимуляция при ЯБ возрастает за счет наличия в зоне язвенного дефекта некротических масс, т.к. деструктивно-измененные компоненты собственных тканей приобретают антигенные свойства. Антигеном могут служить микробы, находящиеся в дне язвы. *Helicobacter pylori* активирует комплемент и вызывает комплемент зависимое воспаление, стимулирующее иммунокомпетентные клетки и лизосомальные ферменты, которые повреждают эпителиоциты, угнетают синтез гликопротеидов, снижая резистентность слизисто-бикарбонатного барьера. В эксперименте *in vitro* в культуре клеток НР демонстрируют способность усиливать апоптоз Т-лимфоцита У большого числа больных ЯБ *in vivo* выявлено значительное увеличение среди свежeweделенных клеток крови апоптотических лимфоцитов, в то же время уровень апоптоза в популяции нейтрофилов и моноцитов достоверно не отличается от аналогичных показателей у здоровых людей: Причиной усиления апоптоза считается активация свободно радикальных процессов в местах колонизации НР. Возможно, этим объясняется дефицит т-лимфоцитарного звена при ЯБ и ХГ[13].

Ключевыми провоспалительными цитокинами в организме считаются интерлейкины-8 (ил-8) и фактор активации нейтрофилов, синтезируемые в эпителиоцитах СОЖ и ДПК. Наиболее высокий уровень их определяется при инфицировании *CagA* штаммами НР. Именно эти цитокины обеспечивают хемотаксис и хемокинез макрофагов и других лейкоцитов, запуская каскад воспалительных реакций, сопровождающихся секрецией различных цитокинов (ИЛ-1в, 4, 6, ФНОб). В последующем должна происходить адгезия лейкоцитов на поверхности



бактерий, завершающаяся фагоцитозом, однако, аммиак, образующийся под влиянием уреазы способен препятствовать этому, повреждая мембраны фагоцитов. Уреазы оказывает прямое ингибирующее действие на фагоцитоз. *Helicobacter pylori* продуцирует супероксиддисмутазу, препятствующую контакту бактериальной клетки с лейкоцитами, и каталазу, препятствующую фагоцитозу и нейтрализующую пероксид водорода в фагоцитарных вакуолях, защищая бактерии от воздействия свободных радикалов, продуцируемых макрофагами. Тормозят процессы адгезии и гемагглютинины, находящиеся на поверхности мембраны НР. Таким образом, фагоцитоз оказывается неполноценным [6].

Теория иммунологического дисбаланса при НР-ассоциированных поражениях ЖКТ, казалось бы, дает исчерпывающее объяснение тем изменениям иммунного статуса, которые отмечаются при ЯБ и ХГ. Но не все язвенные и гастритические поражения ассоциированы с НР, и эрадикационная терапия не гарантирует абсолютного отсутствия рецидивов в дальнейшем. У автора и соавторы при изучении взаимосвязи между клиническими проявлениями нр-ассоциированных ХГ и дуоденальных язв и обсемененностью СО НР, а так же продукцией ИЛ-1в, ИЛ-8, установили, что продукция ИЛ-1в, ИЛ-8 в теле желудка тесно связана со степенью обсемененности, но не со степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации, многочисленные гистологические исследования показали низкую активность воспаления при высокой обсемененности НР. Увеличение активности воспаления в теле желудка после ваготомии и массивной антисекреторной терапии, позволили исследователям предположить, что секреция соляной кислоты является фактором, разобщающим клеточную фильтрацию, обсемененность НР и продукцию цитокинов в теле желудка [23].

При ЯБ также имеют место изменения иммунного состояния СО. В результате антигенной стимуляции количество ИЭЛ возрастает почти в 3 раза, но больше за счет т-супрессоров. В собственной пластинке СО преобладают Т-хелперы, способствующие активации синтеза иммуноглобулинов плазматическими клетками. При ЯБДПК увеличивается количество недифференцированных клеток, формирующих терминальную зону. Эти клетки являются предшественниками всех типов эпителиальных клеток: главных, мукоцитов и эндокринных. Они обладают высокой метаболической активностью, до 80-90% из них находится в состоянии митоза.

Таким образом, местный иммунный аппарат желудка участвует в обеспечении иммунного гомеостаза организма. При ХГ и ЯБ имеются изменения гуморального и клеточного иммунитета, но однозначного подтверждения нарушения целостности СО желудочно-кишечного тракта вследствие иммунной атаки, направленной на клетки ЖКТ нет.

Выводы.

1. Хронический гастрит и язвенная болезнь - полиэтиологические заболевания, патогенез которых, несмотря на многочисленные исследования, изучен недостаточно.
2. При этих нозологических формах происходят нарушения иммунитета, наиболее страдает Т-клеточное звено. Эти изменения больше выражены при ЯБ, чем при ХГ. Отмечено снижение числа Т-киллеров и Т-хелперов при относительном увеличении числа Т-супрессоров. Повышенное содержание «нулевых клеток», свидетельствует о незрелости Т-лимфоцитарного ряда. При этом содержание В-лимфоцитов соответствует норме, либо повышено.
3. Количество натуральных киллеров в крови и фагоцитарная способность нейтрофилов при ЯБ значительно снижается.



4. Аутоантитела к клеткам эпителия СОЖ обнаруживаются при многих формах ХГ. При рефлюкс-гастрите регистрируется повышение уровня IgE, ответственного за аллергические реакции. При ЯБ аутоиммунных антител не обнаружено. Заболевание сопровождается повышением сывороточного и секреторного IgA, который способен блокировать комплементарную активность IgM и G, препятствуя тканевой деструкции.
5. В целом при ЯБ состояние иммунной системы близко к иммунологической толерантности, индуцированию которой способствует длительное персистирование антигена. Причинно-значимыми антигенами могут быть продукты деструкции собственных тканей и персистирующие на слизистой ЖКТ штаммы *Helicobacter pylori*

Литература

1. Азадаева, К. Э., Тухтаева, Н. Х., & Каримов, М. Ш. (2023). Характеристика липидного профиля крови у больных реактивным артритом при нарушении микробиоценоза гастродуоденальной зоны и пути его коррекции.
2. Азадаева, К. Э., Тухтаева, Н. Х., Каримов, М. Ш. (2023). Характеристика липидного профиля крови у больных реактивным артритом при нарушении микробиоценоза гастродуоденальной зоны и пути его коррекции.
3. Ахмедова, И. М., Худайберганава, Н. Х. (2022). Внежелудочные проявления хронического гастродуоденита у детей.
4. Нурметов, Х. Т., Маруфханов, Х. М., Талипов, Р. М., Тухтаева, Н. Х. (2023). Клинико-эпидемиологические особенности анкилозирующего спондилартрита в условиях стационара.
5. Рахматуллаева, Г. К. Covid-19 ассоциированный тромбоз кавернозного синуса (клинический случай). журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – №. Special, 1.
6. Рахматуллаева, Г. К., Якубов, А. В. (2012). Влияние некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на состояние слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии. Врач-аспирант, 51(2.5), 710-715.
7. Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., Худайберганава, Н. Х. (2022). Достижение приверженности пациентов к выполнению врачебных назначений (Doctoral dissertation).
8. Талипов, Р. М., Тулабаева, Г. М., Сагатова, Х. М., Нурметов, Х. Т., Худайберганава, Н. Х. (2021). Peculiarities of comorbidity in elderly patients with myocardial infarction. Узбекский медицинский журнал, 2(3).
9. Талипов, Р. М., Худайберганава, Н. Х., Нурметов, Х. Т., Азадаева, К. Э., Ходжиматова, И. Х. (2024). *Helicobacter pylori* и патология сердечно-сосудистой системы (обзор). Scientific journal of applied and medical sciences, 3(4), 284-292.
10. Худайберганава, Н. Х. (2023). Изучить инфекции *helicobacter pylori* у детей школьного возраста при хронической ассоциированной гастродуоденальной патологии.
11. Худайберганава, Н. Х. (2024). Диагностики и лечения хеликобактериоза.
12. Худайберганава, Н. Х. (2024). Железодефицитной анемии у детей при хроническом гастродуодените. Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali, 3(4), 35-37.
13. Худайберганава, Н. Х., Азадаева, К. Э., Аликулов, И. Т. (2023). Determination of Nutrition-Dependent Micronutrient Deficiencies Among School-Age Children.



14. Худайберганава, Н. Х., Азадаева, К. Э., Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., Ходжиматова, И. Х. (2024). Влияние Хеликобактериоза На Развитие Ревматоидного Артритта (Обзор). *Miasto Przyszłości*, 47, 860-865.
15. Худайберганава, Н. Х., Азимова, М. М., Талипов, Р. М. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
16. Худайберганава, Н. Х., Аликулов, И. Т. (2023). Helicobacter Pylorosis in Children: Features of Diagnosis and Treatment. *European Science Methodical Journal*, 1(9), 23-28.
17. Худайберганава, Н. Х., Ахмедова, И. М. (2023). Клинико–биохимические особенности внежелудочных проявлений helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
18. Худайберганава, Н. Х., Ахмедова, И. М., Аликулов, И. Т. (2024). Проблема клинической патогенности helicobacter pylori в гастроэнтерологии (Обзор). *Miasto Przyszłości*, 47, 593-601.
19. Худайберганава, Н. Х., Нурметов, Х. Т., Хайдаралиев, С. У. (2024). Оценить частоту встречаемости железодефицитных анемий и инфекции helicobacter pylori среди детей школьного возраста при хронической гастродуоденальной патологии.
20. Худайберганава, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К. (2023). Распространённость инфекции helicobacter pylori у детей с гастродуоденальной патологией. Лучшие интеллектуальные исследования, 9(3), 278-281.
21. Худайберганава, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К., Аликулов, И. Т. (2023). Инфекция helicobacter pylori и принципы терапии у детей.
22. Худайберганава, Н. Х., Сибиркина, М. В. (2024). Диагностика и лечение гастродуоденальной патологий у детей, ассоциированной с хеликобактериозом.
23. Худайберганава, Н. Х., Талипов, Р. М., Хайдаралиев, С. У. (2023). Современные представления о формировании helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.