

37. Умаров С.З., Юнкеров В.И.//Военно-мед. ж. — 1987. — № 2. — С. 22 — 23.

38. Хадарцев А.А., Волков Э.П., Волков С.Э., Моргунова И.Н.// Мед. техн. — 1989. — № 6. — С. 18 — 21.

39. Черезова И.Н. Критерии ранней адаптации и прогноза состояния недоношенных детей на основе изучения показателей кардиоинтервалограммы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1991.

40. Чучалин А.Г.// Пульмонология. — 1991. — № 1. — С. 6 — 8.

41. Яроцинский З.Н., Бобарыкин В.С., Бобарыкин О.С., Иванов С.Б. III Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — СПб., 1992.

42. Currie D.S., Peters A.M. et al.// Thorax. — 1990. — Vol.45. — P. 541 — 544.

43. Ferlinz R., Schmidt W.// Internist. — 1989. — Bd. 30. — S. 228 — 236.

Поступила 11.01.95.

УДК 616.33/34 — 002.44 — 02:612.017.1 — 08

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А.И. Абелевич, Ф.Ф. Гимранов

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. В.А. Овчинников) Нижегородской медицинской академии

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — заболевание, этиология которого точно не установлена. С учетом хронического рецидивирующего течения болезни, сезонности, связи с нарушением режима питания, повышенной чувствительности к парентеральному введению белковых препаратов была выдвинута иммуноаллергическая гипотеза патогенеза язвенной болезни [46]. В нашей стране ее поддерживал С.М. Рысс. В современной литературе вопрос об изменениях общего иммунного статуса при язвенной болезни освещен достаточно широко.

Большинство авторов констатируют угнетение иммунного ответа. О состоянии факторов неспецифической защиты свидетельствуют исследования О.В. Виноградского [6] и ряда других авторов, выявивших снижение содержания лизоцима, титра комплемента и фагоцитарной активности нейтрофилов у большинства больных с рассматриваемой патологией. Довольно часто наблюдались явления аутоенсибилизации, исчезавшие при устранении патологического очага в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [11, 13]. В ходе исследований Х.И. Исакова, К.Р. Рыскуловой [13] обнаружены аутоантитела к слизистой оболочке желудка у 52,1% больных. При осложненных язвах аутоаллергический компонент выражен более резко и угасает после радикально выполненной операции.

По мнению М.Г. Шевчука, В.Г. Избенко [42], обнаружение аутоенсибилизации при язвенной болезни на фоне угнетения Т-системы лимфоцитов и показателей неспецифической защиты является показанием к ранней операции. В то же время некоторые исследователи, определяя антитела к обкладочным клеткам, реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) к антигену из собственной слизистой желудка, встречали их в незначительном числе наблюдений, вне зависимости от состояния слизистой желудка, что ставило под сомнение наличие аутоенсибилизации [8].

При язвенной болезни нередко наблюдается ослабление клеточного иммунитета; показатели гуморального иммунитета варьируют. Реут А.А., Погодаев Н.Н. [31] обнаружили уменьшение числа Т-лимфоцитов крови, повышение содержания IgG при отсутствии изменений Ig A и M. По

данным В.П. Крышени, Т.П. Шамшонковой [18], в крови снижалось количество Т-лимфоцитов при повышении уровня иммуноглобулинов всех классов, особенно при осложненных язвах.

Изменения общего иммунитета имеют место также у больных с предязвенным состоянием, что подтверждается снижением количества Т-лимфоцитов и некоторым ростом числа В- и О-клеток [37]. При изучении субпопуляции Т-лимфоцитов чаще обнаруживалось снижение количества Т-хелперов при неизменном или возрастающем проценте Т-супрессоров [32], хотя имеются сведения и о дефиците Т-супрессоров при язве, чем объясняют увеличение содержания иммуноглобулинов [14].

Есть данные об увеличении содержания Т-лимфоцитов в крови с одновременным уменьшением числа активных Т-лимфоцитов и числа фагоцитирующих клеток [25], что может свидетельствовать о появлении в крови функционально неполноценных лимфоцитов. По мнению М.В. Серебрянской [33], появление таких лимфоцитов носит сезонный характер и чаще наблюдается в осеннем периоде. Имеются сообщения о различии в иммунном ответе у пациентов разных возрастных групп. Так, Ю.С. Малов [21] наблюдал угнетение клеточного иммунитета в виде уменьшения содержания общих и активных Т-лимфоцитов, Т-хелперов, увеличение В-лимфоцитов крови у больных всех возрастных групп при более высоком содержании IgG и снижении уровня IgA у молодых пациентов.

Выраженность гуморального и клеточного иммунодефицита может служить прогностическим критерием в течении заболевания [36]. Сохранение угнетения клеточного иммунитета после рубцевания язвы свидетельствует о скором рецидиве [16], а гнойным осложнениям после операций нередко сопутствует снижение уровня IgA, M, G [5]. По мнению П.М. Сапроновой [32], снижение уровня иммуноглобулинов в крови может наблюдаться в некоторых случаях за счет их перераспределения и отложения в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Этим же, вероятно, объясняется уменьшение числа Т-лимфоцитов по мере заживления язвенного дефекта [43].

Особая роль при язвенной болезни принадлежит исследованию местного иммунитета желудоч-

ной и дуоденальной стенок, не имеющего полностью соответствия с иммунитетом общим [32] и зависящего от морфологической картины язвенного дефекта, параульцерозной зоны и выраженности сопутствующего гастрита или дуоденита. При язве, как правило, имеется дефицит кислых мукополисахаридов, сиало- и сульфомуцинов в секрете бокаловидных клеток [38], что свидетельствует о недостаточной резистентности слизистой. На снижение секреторного компонента в эпителиоцитах слизистой при увеличении местной продукции IgA, IgM, IgG указывает К.А. Абикулов [1]. По данным Торрес и соавт. [47], к язвенной болезни приводит снижение концентрации соматостатина в слизистой оболочке, являющегося ингибитором кислотно-, пепсино- и гастринообразующей функции желудка.

В.М. Успенский и соавт. [38] наблюдали прямую корреляцию между исходами хирургических вмешательств и содержанием главных и обкладочных клеток фундальных желез, отмечая увеличение частоты рецидивов язвы при гиперплазии главных и обкладочных клеток и при снижении резистентности слизистой за счет ослабления муцинообразования.

О напряженности местного гуморального иммунитета можно судить по количеству плазматических клеток субэпителиального слоя, способных продуцировать иммуноглобулины различных классов, и по обнаружению этих иммуноглобулинов в слизистой оболочке, желудочном или дуоденальном содержимом. У здоровых лиц IgA местно выявляются в 20 — 25% случаев, IgM — несколько реже, IgG может не обнаруживаться вовсе. У больных с гастродуоденальной патологией чаще встречается IgA (примерно в 55 — 60% случаев).

Увеличение содержания IgA в желудочном и дуоденальном содержимом при обострении язвенной болезни объясняется напряженностью местного иммунитета из-за неполноценности защитного барьера слизистой [6, 19]. Содержание IgG повышается при наличии сопутствующего атрофического гастрита, дуоденита [41], но оно может иметь тенденцию и к снижению [19]. Иммуноглобулины класса G, локализуясь под эпителием, осуществляют "вторую линию защиты", их уровень чаще повышается при хроническом воспалении слизистой с длительностью заболевания более 2 лет [32, 46].

Определение содержания иммуноглобулинов может иметь диагностическое значение. По мнению О.В. Виноградского и соавт. [7], об обострении язвенной болезни свидетельствуют повышение уровня IgA в слюне и желудочном соке натощак в 1,5 — 2 раза и его снижение после приема пищи.

При иммуногистохимическом исследовании эпителия края язв обнаруживаются плазматические клетки, секретирующие IgA, IgM и тельца Лассера, являющиеся конечной фазой развития плазмочитов [40]. Увеличение количества антителообразующих клеток в слизистой желудка наблюдал также А.Б. Островский [27], одновременно имело место уменьшение количества Т-лимфоцитов при их большей функциональной инертности. В то же время В.С. Прохоренко [30], В.Я. Гринберг и соавт. [16] указывают на увеличение количества иммунокомпетентных лимфоидных и плазматических клеток в строме слизистых оболочек параллельно с патологическими изменениями слизистой оболочки.

Попадание пепсина в зону повышенного содержания иммуноглобулинов ведет к дальнейшим патологическим сдвигам в этой зоне. Разрушая иммуноглобулины, пепсин высвобождает Fab-фрагменты, наличие которых поддерживает в слизистой воспалительный процесс и высокую лимфоплазмноклеточную инфильтрацию [32]. В слизистой возникают изменения с участием иммуноглобулинов по типу феномена Артюса в виде кровоизлияний, гранулоцитарной инфильтрации, некрозов, а затем явлений ГЗТ с участием иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов) [21, 45].

По данным Л.И. Аруина, О.Л. Шаталовой [3], IgG в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки стимулируют фагоцитоз иммунных комплексов, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов и, следовательно, к повреждению собственных тканей. IgA, ингибируя функцию макрофагов и нейтрофилов и блокируя комплементарную активность IgM и IgG, могут препятствовать этой тканевой деструкции [40].

Местный клеточный иммунитет характеризуется содержанием в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки трех групп лимфоидных образований: межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), лимфоцитов и плазматических клеток, диффузно заселяющих собственную пластинку, и лимфоидных фолликулов [4]. Межэпителиальные лимфоциты в основном представлены Т-лимфоцитами, содержатся в ворсинках и в меньшей мере в криптах. В неизменной слизистой встречаются единичные МЭЛ; при язвах в результате антигенной стимуляции их количество возрастает почти в 3 раза [40], но больше за счет Т-супрессоров. В собственной пластинке слизистой преобладают Т-хелперы, способствующие активации синтеза иммуноглобулинов, плазматических клеток, синтезирующие IgA [4].

Лимфоидные фолликулы, являющиеся источником плазматических клеток собственной пластинки слизистой, чаще обнаруживаются в пилорическом отделе желудка. Их количество особенно возрастает при сочетании язвы с атрофическим гастритом, при этом в лимфоидных узелках определяются плазматические клетки, синтезирующие IgA, M, G [40].

Таким образом, при язвенной болезни наблюдаются выраженные нарушения как общего, так и местного иммунитета. В то же время арсенал средств для коррекции иммунных нарушений невелик. Большинство авторов используют для этого медикаментозное лечение. Так, дефицит иммунитета при пенетрирующих язвах корректируют включением в комплексное лечение белковых препаратов, низкомолекулярных декстранов, левамизола, тимиалина, анти-Т-лимфоцитарного гамма-глобулина [44]. Д.К. Мурзагалин и соавт. [24] сообщают об уменьшении клеточной инфильтрации, нивелировании альтеративных изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки после лечения стероидами.

И.В. Зверков и соавт. [12], наблюдавшие при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки снижение уровня Т-лимфоцитов в крови, отмечали иммунокорректирующее действие H2-блокаторов.

Применение лечебной грязи стимулирует клеточное звено иммунитета, снижает аутоагрессию, способствуя таким образом более быстрому зажив-

лению язв [9]. Включение в курс противоязвенной терапии гипербарической оксигенации повышает активность ферментов иммунокомпетентных клеток и способствует коррекции дефицита клеточного иммунитета [15].

Иммуномодулирующим эффектом отличаются и некоторые способы локального воздействия на язву. Применяются обкалывание язв солкосеролом, оксиферрискарбонем натрия, нанесение клея М-7 с добавлением фурациллина и облепихового масла [34]. Введение в подслизистый слой перилуцерозной зоны концентрата гранулоцитов способствует увеличению количества Т-клеток в основном за счет хелперов, снижению уровня IgG крови и нормализации факторов неспецифической защиты [29].

Полное удаление язвы приводит к исчезновению аутогенсенсибилизации и снижению титра антител, особенно при пенетрирующей язве [13]. А.Г. Альмамбетов [2] изучил влияние ваготомии на динамику иммунологических показателей: параллельно с уменьшением воспалительных изменений в слизи, а также количества МЭЛ и IgA, наблюдалось увеличение местной продукции IgG с 11,5 до 26,5%.

У больных с исходным дефицитом клеточного иммунитета оперативное лечение усугубляло уменьшение количества Т-лимфоцитов при снижении их функциональной активности, что нередко сочеталось с большой частотой послеоперационных осложнений. С целью их профилактики целесообразно проведение курса противоязвенной и иммуномодулирующей терапии в предоперационном периоде [22, 26]. Г.У. Табуладзе [35] указывает на положительный эффект от применения альфа-токоферола и арахидена. Эндотелифатическое введение фторурацила и метатрексата [26] повышало количество Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов крови и способствовало уменьшению аутоиммунной агрессии. Н.Н. Погодаев [28] использовал для подготовки к операции иммуномодулирующее действие гемолеза и нуклеиновой кислоты.

Имеются данные о благоприятном влиянии дооперационных сеансов гипербарической оксигенации на результаты хирургического лечения язв [20, 39].

Об использовании излучения низкоэнергетических лазеров в целях предоперационной стимуляции иммунитета сообщают В.А. Михайлов [23], применявший внутрисосудистое облучение, и У.М. Корбаев [17], проводивший как наружную лазеротерапию, так и непосредственно воздействуя на язвенный дефект через эндоскоп. Приводятся доказательства эффективности иммуномодулирующего действия лазерного луча для улучшения результатов оперативного лечения язвенной болезни.

Таким образом, течению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки сопутствуют нарушения как общего, так и местного иммунитета, что необходимо учитывать при выборе того или иного метода лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абикулов К.А. Об изменениях защитных свойств слизистой гастродуоденальной зоны при хирургическом лечении язвенной болезни. — М., 1985.
2. Альмамбетов А.Г. Влияние различных оперативных вмешательств при рецидиве язвенной болезни на функциональное состояние слизистой

оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1991.

3. Аруин Л.И., Шаталова О.Л. // Арх. патол. — 1981. — № 8. — С. 11 — 18.
4. Аруин Л.И., Шаталова О.Л., Зверков Н.В. // Арх. патол. — 1990. — № 12. — С. 28 — 33.
5. Асеев В.П., Иванушас Т.Ф., Райнене Т.С. и др. // Клин. хир. — 1988. — № 8. — С. 7 — 71.
6. Виноградский О.В., Малов Ю.С., Кулыга В.Н. и др. // Тер. арх. — 1987. — № 2. — С. 10 — 12.
7. Виноградский О.В., Малов Ю.С., Кулыга В.Н. // Военно-мед. журн. — 1989. — № 4. — С. 61 — 62.
8. Воробьева Т.А., Салуцере В.П., Уйбо Р.М. // Тер. арх. — 1985. — № 9. — С. 95 — 98.
9. Выгоднер Е.Б., Серебряков С.Н., Бобкова А.С. // Тер. арх. — 1991. — № 1. — С. 78 — 81.
10. Гринберг В.Я., Лившиц Е.Г., Новикова А.В. Вопросы детской гастроэнтерологии. — Горький, 1984 — Вып. 5. — С. 35 — 42.
11. Зайцев В.Т., Велигоцкий Н.Н. // Хирургия. — 1989. — № 4. — С. 18 — 20.
12. Зверков Н.В., Бредихина Н.А., Соколов Л.К. и др. // Тер. арх. — 1990. — № 4. — С. 101 — 103.
13. Исаков Х.И., Рыскулова К.Р. Иммунология язвенной болезни. — Фрунзе, 1978.
14. Кириченко Б.Б. // Хирургия. — 1984. — № 9. — С. 64 — 66.
15. Комаров Ф.И., Серебрянская М.В., Погормов А.П. // Военно-мед. журн. — 1989. — № 12. — С. 23 — 27.
16. Комаров Ф.И., Серебрянская М.В. // Тер. арх. — 1990. — № 2. — С. 38 — 43.
17. Корбаев У.М. Применение низкоинтенсивного лазерного луча в предоперационной подготовке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
18. Крышень В.П., Шамшонкова Т.П. // Врач. дело. — 1986. — № 1. — С. 54 — 57.
19. Кулыга В.Н., Малов Ю.С., Пасхина М.Н. и др. // Врач. дело. — 1986. — № 5. — С. 14 — 16.
20. Лукин В.Л., Кузин Н.М., Куракина Л.В. // Сов. мед. — 1988. — № 6. — С. 86 — 90.
21. Малов Ю.С. // Врач. дело. — 1990. — № 1. — С. 19 — 22.
22. Марченко А.В. Роль аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови в хирургическом лечении язвенной болезни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1990.
23. Михайлов В.А., Скобелкин О.К., Денисов И.Н. Лазеры и медицина. — М., 1989. — Ч.1.
24. Мурзагаин Д.К., Рябоконь Г.Е., Берлина С.Е. и др. // Сов. мед. — 1983. — № 11. — С. 13 — 17.
25. Мякова Л.П., Белокриницкий Д.В., Алекторов Р.Т. // Клин. мед. — 1988. — № 6. — С. 75 — 80.
26. Олишанецкий А.А., Чапов А.В., Зверев Г.Р. // Клин. хир. — 1988. — № 8. — С. 62 — 63.
27. Островский А.Б. // Врач. дело. — 1983. — № 11. — С. 58 — 61.
28. Погодаев Н.Н. Значение иммунного статуса организма в хирургическом лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1989.
29. Преображенский В.П., Кириллов В.А., Кострица Л.М., Катков В.И. // Врач. дело. — 1986. — № 10. — С. 61 — 65.
30. Прохоренко В.С., Тарарак Т.Я. Иммунология язвенной болезни. — Фрунзе, 1978. — Т.128. — С. 40 — 45.
31. Реут А.А., Погодаев Н.Н. // Хирургия. — 1988. — № 5. — С. 57 — 60.

32. Сапроновков П.М. Иммунология желудочно-кишечного тракта. — Л., 1987.
33. Серебрянская М.В. // Сов. мед. — 1990. — № 11. — С. 81 — 83.
34. Соколов Л.К., Никифоров П.А., Василенко М.О. и др. // Сов. мед. — 1985. — № 8. — С. 107 — 109.
35. Табуцадзе Т.У. // Хирургия. — 1989. — № 2. — С. 44 — 47.
36. Успенский В.М., Барановский А.Ю., Ващенко В.М. // Тер. арх. — 1989. — № 2. — С. 21 — 23.
37. Успенский В.М., Валуев В.В., Новикова И.А. // Врач. дело. — 1987. — № 9. — С. 40 — 42.
38. Успенский В.М., Сацукевич В.Н., Голофеевский В.Ю. // Вестн. хир. — 1990. — № 1. — С. 39 — 42.
39. Чернявский А.А., Зубеев П.С., Миловицова О.В. и др. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 3. — С. 164 — 166.
40. Шаталова О.Л. Морфологическая характеристика иммунной системы желудка при язвен-

ной болезни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1983.

41. Шевчук М.Г., Герич Р.П. // Клин. хир. — 1990. — № 9. — С. 56 — 60.
42. Шевчук М.Г., Избенко В.Г. // Хирургия. — 1985. — № 2. — С. 30 — 33.
43. Шентулин А.А., Макарова О.В., Копьев В.Ю. и др. // Клин. мед. — 1989. — № 6. — С. 40 — 45.
44. Шуляренко В.А., Кривицкий Д.И., Лысяный Н.И., Баймут В.И. // Вестн. хир. — 1989. — № 9. — С. 37 — 40.
45. Эседов Э.М. // Тер. арх. — 1986. — № 2. — С. 15 — 17.
46. Cesares D. // Pathologica. — 1923. — Vol. 15. — P. 128.
47. Torres A.J., Fernandez-Durando R., Suares A. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1987. — Vol. 164. — P. 313 — 318.

Поступила 12.04.95.

УДК 616.71 — 007.234

## О ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА

А.И.Рахматуллина

Кафедра внутренних болезней № 1 (зав. — проф. И.Г. Салихов) Казанского государственного медицинского университета

Основной проблемой метаболических болезней кости является остеопороз — дистрофическое заболевание кости, характеризующееся ее низкой массой, нарушением микроархитектоники костной ткани и высоким риском переломов [11]. Согласно статистике, этой болезни подвержены половина женщин в менопаузе, каждый второй — старше 70 лет, а к 2020 г. число больных остеопорозом увеличится вдвое [12]. После перелома шейки бедра при остеопорозе летальность в первый год составляет 20%, а затраты на лечение исчисляются миллионами рублей; 85% больных остаются инвалидами, а реабилитация требует не менее 12 месяцев [12].

Каждому врачу приходится сталкиваться с пациентами, которые жалуются на боли в костях и позвоночнике без видимой патологии. Чаще это пожилые женщины, ведущие малоподвижный образ жизни, нередко курильщицы. Тем более часто встречаются пациенты преклонного возраста, имевшие переломы костей неадекватно полученной травме [7]. Во всем мире эта проблема широко изучается: организованы специальные центры, разработаны многопрофильные программы скрининга и лечения — COMAC, MEDOS [11].

Кость — это соединительная ткань с оптимальным сочетанием органических и минеральных компонентов, позволяющим выполнять опорные и метаболические функции. Согласованная активность остеоцитов, остеобластов и остеокластов способствует поддержанию внеклеточного матрикса и гомеостаза ткани в целом. Состав костной ткани и ее метаболизм изучены достаточно хорошо [8 — 10]. Однако до сих пор нет отчетливых границ между патологией и физиологическим остеопорозом. В периоде роста и полового созревания масса кости у мужчин и женщин одинакова.

У здоровых взрослых масса кости у мужчин в предплечье больше, чем у женщин, а в позвоночнике — наоборот. У мужчин костная масса достигает максимума к 25 годам, у женщин — к 30, а после 40 лет она уменьшается: у женщин высота позвоночника снижается на 1,3 см за 10 лет, у мужчин — на 0,5 см, что косвенно свидетельствует о влиянии эстрогенов на обмен кости. В первые 7 — 10 лет менопаузы происходит наиболее интенсивное уменьшение костной массы как у женщин, так и у мужчин старше 65 лет [3].

Выделяют два основных фактора регуляции гомеостаза костной ткани — витамин D и инкрет парашитовидных желез, а также три основные области приложения их действия — всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), депонирование в кости и выведение почками и ЖКТ кальция (Ca) и фосфора (P). Полагают, что паратгормон действует на саму кость, приводя к переносу Ca и P в сыворотку. Вторично и независимо происходит снижение реабсорбции P в почках, что ведет к фосфатурии и гипофосфатемии. Под действием паратгормона остеобласты секретируют цитрат, почки окисляют его, активизируются остеокласты и происходит резорбция кости. Витамин D необходим для всасывания Ca в кишечнике и отложения его в кости. Прямое его действие на кость не доказано. Таким образом, паратгормон и витамин D достаточно согласованно влияют на разные звенья метаболизма костной ткани.

Развитие и прогрессирование остеопороза обусловлены подавлением процесса костеобразования и ускорением резорбции кости, что приводит к расширению гаверсовых каналов; корковое вещество утрачивает компактное строение, спонгиозизируется. Костные перекладины истончаются и частично рассасываются, вызывая разрежение кости.