

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-08>

## Иммунологические аспекты патогенеза атрофического гастрита

**В. Цуканов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Васютин**, кандидат медицинских наук,  
**Ю. Тонких**, кандидат медицинских наук,  
**О. Смирнова**, доктор медицинских наук, доцент,  
**А. Сняжков**, кандидат медицинских наук,  
**О. Перетягко**, кандидат медицинских наук  
 Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), Красноярск  
**E-mail:** gastro@impn.ru

*Изучены особенности клеточного звена иммунитета в крови у больных атрофическим гастритом тела желудка. Проведено сравнительное исследование, в ходе которого обследованы 85 больных с умеренным атрофическим гастритом тела желудка, 25 пациентов с выраженным атрофическим гастритом тела желудка и 90 практически здоровых людей в возрасте от 25 до 65 лет. Диагностика атрофического гастрита проведена путем определения уровня пепсиногена-1, пепсиногена-2 в сыворотке крови и морфологического исследования слизистой оболочки желудка. Оценка клеточного звена иммунитета в крови выполнена методом непрямой иммунофлуоресценции с применением моноклональных антител (CD3, CD4, CD8, CD16). Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, E и G в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. У больных с выраженным атрофическим гастритом тела желудка установлено пониженное по сравнению со здоровыми содержание T-лимфоцитов, субпопуляции T-хелперов, соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> в крови и концентрации IgA и IgG в крови.*

*У больных с выраженным атрофическим гастритом тела желудка регистрировались признаки вторичного иммунодефицита, проявляющегося в снижении T-хелперного звена лимфоцитов, вторичного гуморального иммунного ответа и местной защиты в сравнении с контрольной группой.*

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, атрофический гастрит, клеточный иммунитет, лимфоциты.

**Для цитирования:** Цуканов В., Васютин А., Тонких Ю. и др. Иммунологические аспекты патогенеза атрофического гастрита // Врач. – 2019; 30 (5): 47–50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-08>

Каждый год в мире диагностируются около 900 тыс. новых случаев рака желудка (РЖ), являющегося одной из ведущих причин смерти от онкологической патологии [1]. Значительные успехи в понимании патогенеза заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) были достигнуты по результатам ряда работ, установивших этиологическую роль инфекции *Helicobacter pylori* (*Hp*) [2, 3]. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости РЖ в Западной Европе и Северной Америке, борьба с онкологической патоло-

гией продолжает оставаться одной из ведущих целей в гастроэнтерологии [4, 5]. Следует подчеркнуть, что механизмы патогенеза РЖ до настоящего времени выяснены недостаточно [6, 7]. В этой связи изучение предраковых изменений в желудке является одной из наиболее актуальных задач в клинике внутренних болезней [8].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 200 пациентов в возрасте от 25 до 65 лет, рандомизированные на 3 группы. В 1-ю группу вошли 90 практически здоровых лиц (46 мужчин и 44 женщины; средний возраст –  $46,8 \pm 2,2$  года), во 2-ю – 85 пациентов с умеренным атрофическим гастритом (УАГ) тела желудка (42 мужчины и 43 женщины; средний возраст –  $47,2 \pm 4,4$  года), в 3-ю – 25 пациентов с выраженным атрофическим гастритом (ВАГ) тела желудка (14 мужчин и 11 женщин; средний возраст –  $45,1 \pm 3,1$  года).

Исследование проводили с разрешения этического комитета НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Каждый участник подписывал информированное согласие на обследование (согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований).

Всем обследованным проводили серологическую диагностику атрофического гастрита тела желудка и определение показателей иммунного статуса в крови. Кровь брали утром натощак из локтевой вены в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

Серологическая диагностика атрофического гастрита тела желудка осуществлялась путем определения уровня пепсиногенов в сыворотке крови [9]. Лабораторные анализы проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». В сыворотке крови определяли пепсиноген-1, пепсиноген-2 и антитела к *Hp* с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА-анализаторе «СтатФакс-3000», используя тест-систему «Гастропанель» (Биохит, Финляндия). Диагноз ВАГ ставили при уровне пепсиногена-1 < 25 мкг/л и соотношении пепсиноген-1/пепсиноген-2 < 3. Концентрацию пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л с отношением пепсиноген-1/пепсиноген-2 > 3 относили к УАГ. Здоровыми считали обследованных, у которых отсутствовали жалобы на изменения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гастроэнтерологический анамнез, а также при уровне пепсиногена-1 > 50 мкг/л в сыворотке крови и соотношением пепсиноген-1/пепсиноген-2 > 3. Титры антител к *Hp* ≥ 30 ЕІU считали положительным результатом, < 30 ЕІU – отрицательным результатом определения *Hp*.

Для верификации серологически диагностированного атрофического гастрита 86 пациентам выполняли фиброэзофагогастродуоденоскопию и морфологическое исследование слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации [10].

Оценка клеточного звена иммунитета осуществлялась методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител («Сорбент», Москва) в плазме крови в лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера.

При исследовании гуморального звена иммунитета концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, Е и G в сыворотке крови определяли методом ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. При описании выборки вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах процентилей ( $C_{25}-C_{75}$ ). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по критерию Манна–Уитни ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота инфекции *Hp* не различалась существенно в группах и составила 77,8% в контроле, 82,3% – у больных УАГ ( $p=0,45$ ) и 88,0% – при ВАГ ( $p=0,26$ ).

Как абсолютные, так и относительные показатели CD3<sup>+</sup>-клеток (зрелые Т-лимфоциты) и CD4<sup>+</sup>-клеток (Т-хелперы) у пациентов с ВАГ резко снижалась по сравнению с показателями у здоровых лиц. Выявлены также достоверные различия в содержании CD3<sup>+</sup>-клеток и абсолютном содержании CD4<sup>+</sup>-клеток у пациентов с УАГ и ВАГ (табл. 1).

При исследовании содержания CD8<sup>+</sup>-клеток (Т-киллеры) и CD16<sup>+</sup>-клеток (лимфоциты, обладающие функцией киллеров против опухолевых клеток) подобная закономерность была менее выраженной (см. табл. 1). У пациентов с УАГ и ВАГ было понижено абсолютное содержание CD8<sup>+</sup>-клеток по сравнению с таковым в контрольной группе, в то время как по относительным показателям достоверных различий с группой контроля не установлено. У больных ВАГ в сравнении с группой контроля было понижено абсолютное содержание CD16<sup>+</sup>-клеток, в то время как по относительным показателям достоверных различий не выявлено (табл. 2).

Важное значение в исследовании показателей иммунного статуса имеет иммунорегуляторный коэффициент, определяемый по соотношению CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (Т-хелперы/Т-киллеры). Этот коэффициент в контрольной группе составил 1,67, у пациентов с УАГ – 1,87 ( $p_{1-2}=0,7$ ), при ВАГ – 0,85 ( $p_{1-3} < 0,001$ ). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при хроническом гастрите происходит угнетение в первую очередь Т-хелперов.

При исследовании гуморального иммунитета у больных ВАГ выявля-

Таблица 1

**Содержание CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-клеток в плазме крови у больных гастритом; Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Группа	CD3 <sup>+</sup> , %	CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	CD4 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л
Контрольная (1-я)	66,0 (60,0–72,0)	1,43 (0,93–2,41)	45,0 (36,0–48,5)	0,97 (0,62–1,53)
Больные УАГ (2-я)	54,0 (48,0–61,0)	1,12 (0,71–1,89)	39,0 (28,0–44,0)	0,88 (0,81–0,99)
Больные ВАГ (3-я)	31,0 (28,0–40,0)	0,40 (0,54–0,82)	30,0 (20,0–36,0)	0,39 (0,25–0,56)
$p_{1-2}$	0,09	0,07	0,1	0,3
$p_{1-3}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p_{2-3}$	0,006	0,004	0,2	0,01

*Примечание.* Достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия Манна–Уитни (здесь и в последующих таблицах).

Таблица 2

**Содержание CD8<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-клеток в плазме крови у больных гастритом; Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Группа	CD8 <sup>+</sup> , %	CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	CD16 <sup>+</sup> , %	CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л
Контрольная (1-я)	27,0 (20,0–33,75)	0,58 (0,31–1,13)	20,0 (17,0–23,0)	0,43 (0,26–0,77)
Больные УАГ (2-я)	28,0 (21,0–32,0)	0,47 (0,35–0,56)	24,0 (16,0–26,0)	0,41 (0,24–0,48)
Больные ВАГ (3-я)	24,0 (16,0–36,0)	0,46 (0,41–0,75)	19,0 (8,0–26,0)	0,24 (0,1–1,0)
$p_{1-2}$	0,37	0,01;	0,1	0,39
$p_{1-3}$	0,4	0,04	0,8	0,03
$p_{2-3}$	0,02	0,12	0,23	0,08

Таблица 3

**Содержание Ig в сыворотке крови; Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Группа	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE, МЕ/мл
Контрольная (1-я)	2,50 (1,48–3,55)	1,33 (0,62–2,07)	15,1 (9,7–18,5)	40,4 (11,2–71,1)
Больные УАГ (2-я)	2,01 (1,14–2,75)	1,47 (0,59–2,77)	13,7 (8,1–17,2)	46,2 (18,7–85,8)
Больные ВАГ (3-я)	1,47 (0,63–2,22)	1,62 (0,83–2,94)	9,1 (3,5–14,0)	50,8 (26,5–98,7)
$p_{1-2}$	0,1	0,7	0,6	0,5
$p_{1-3}$	0,04	0,4	0,01	0,3
$p_{2-3}$	0,3	0,5	0,07	0,6

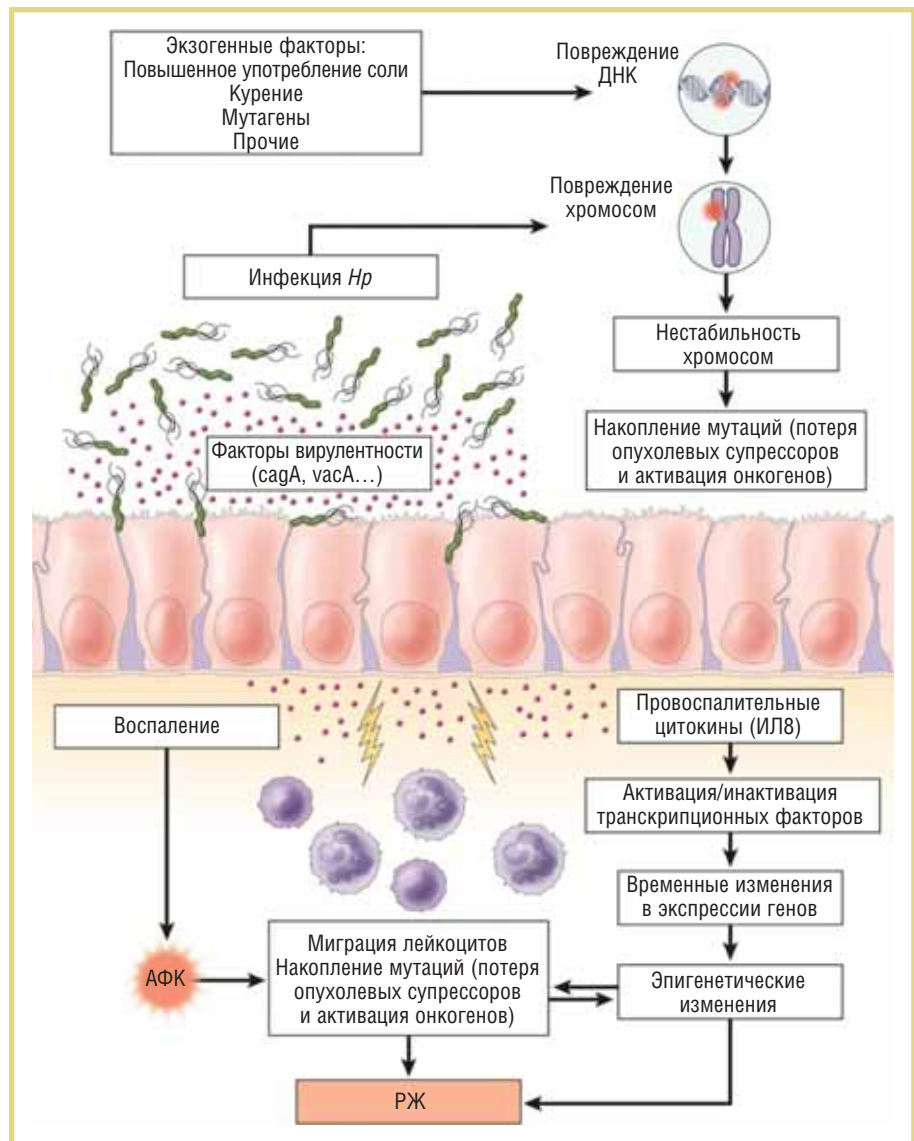
лось снижение по сравнению со здоровыми концентрации IgA в крови. У пациентов с атрофическим гастритом в обеих группах было понижено содержание IgG по сравнению с контролем. В содержании IgM и IgE достоверных различий в исследуемых группах не обнаружено (табл. 3). Это позволило заключить, что при атрофическом гастрите регистрируются снижение вторичного гуморального иммунного ответа и местной защиты по сравнению с показателем в контрольной группе.

В настоящее время иммунологические аспекты гастрита продолжают активно изучаться. С учетом классических представлений о роли *Hp* в развитии патологии желудка [11] особенное внимание уделялось возможности модулирования бактериями иммунных реакций в эпителии желудка. Была показана возможность ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и механизмов ускользания бактерий от иммунного ответа [12]. Сейчас установлено, что *Hp*-гастрит является следствием взаимодействия бактерии с различными субпопуляциями Т-лимфоцитов, модификации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, смещения иммунного ответа в сторону Th1-реакции и хронических изменений в системе иннатного иммунитета [13]. В этой связи не возникает сомнений, что хронический активный гастрит является иммуноопосредованным заболеванием. D. Graham предлагает схему развития РЖ при *Hp*-инфекции, в которой важную роль играет иммунная система (см. рисунок) [14].

У больных с выраженным атрофическим гастритом тела желудка регистрируются изменения иммунного статуса в крови, проявляющиеся в развитии вторичного иммунодефицита и выраженном снижении содержания CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-клеток, иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) и уровня IgA и IgG, особенно у пациентов с ВАГ. Выявленные закономерности могут иметь значение для определения пациентов с повышенным риском прогрессирования атрофического гастрита.

\* \* \*

Авторы не имеют финансовых и иных конфликтных интересов.



Патогенез развития атрофического гастрита и рака желудка [14]; АФК – активные формы кислорода

## Литература/Reference

1. Ruge M., Sugano K., Scarpignato C. et al. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging // *Helicobacter*. – 2019; 24 (2): e12571. DOI: 10.1111/hel.12571.
2. Correa P. Gastric cancer: overview // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2013; 42 (2): 211–7. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.
3. Tsukanov V., Kasparov E., Tonkikh J. et al. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* Infection in Different Siberian Ethnicities // *Helicobacter*. – 2017; 22 (1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322.
4. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Каспаров Э.В. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка // *Тер. арх.* – 2014; 86 (8): 124–7 [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V. et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer // *Ter. Arkh.* – 2014; 86 (8): 124–7 (in Russ.)].
5. Ruge M., Genta R., Graham D. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35-years of gastric cancer risk assessment // *Gut*. – 2016; 65 (5): 721–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846.
6. Liu H., Li P., Yang W. et al. Identification of non-invasive biomarkers for chronic atrophic gastritis from serum exosomal microRNAs // *BMC Cancer*. – 2019; 19 (1): 129. DOI: 10.1186/s12885-019-5328-7.

7. Cappellesso R., Fassan M., Hanspeter E. et al. HER2 status in gastroesophageal cancer: a tissue microarray study of 1040 cases // *Hum. Pathol.* – 2015; 46 (5): 665–72. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.02.007.

8. Kaji K., Hashiba A., Uotani C. et al. Grading of Atrophic Gastritis is Useful for Risk Stratification in Endoscopic Screening for Gastric Cancer // *Am. J. Gastroenterol.* – 2019; 114 (1): 71–9. DOI: 10.1038/s41395-018-0259-5.

9. Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A. et al. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review // *Anticancer Res.* – 2019; 39 (3): 1091–104. DOI: 10.21873/anticancer.13218.

10. Dixon M., Genta R., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996; 20 (10): 1161–81.

11. McMahon B., Bruce M., Koch A. et al. The diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary // *Epidemiol. Infect.* – 2016; 144 (2): 225–33. DOI: 10.1017/S0950268815001181.

12. Kao J., Zhang M., Miller M. et al. *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice // *Gastroenterology.* – 2010; 138 (3): 1046–54.

13. Wu J., Lee Y., Graham D. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019; 13 (1): 17–24. DOI: 10.1080/17474124.2019.1542299.

14. Graham D. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits // *Gastroenterology.* – 2015; 148 (4): 719–31.

## THE PATHOGENESIS OF ATROPHIC GASTRITIS: IMMUNOLOGICAL ASPECTS

*Professor V. Tsukanov, MD; A. Vasyutin, Candidate of Medical Sciences; Yu. Tonkikh, Candidate of Medical Sciences; Associate Professor O. Smirnova, MD; A. Sinyakov, Candidate of Medical Sciences; O. Peretyatko, Candidate of Medical Sciences*

*Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Separate Division, Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk*

*The features of cellular immunity in the blood of patients with atrophic body gastritis were investigated. A comparative study was conducted in 85 patients with moderate atrophic body gastritis, 25 patients with severe atrophic body gastritis, and 90 apparently healthy people at the age of 25 to 65 years who were examined. Atrophic gastritis was diagnosed, by determining serum pepsinogen-1 and pepsinogen-2 levels and morphologically examining the gastric mucosa. Cellular immunity in the blood was estimated by indirect immunofluorescence assay using monoclonal antibodies (CD3, CD4, CD8, and CD16). The serum concentration of immunoglobulins A, M, E, and G was determined by enzyme immunoassay. Patients with severe atrophic body gastritis were found to have lower levels of T lymphocytes, T helper cell subpopulations, blood CD4+/CD8+ ratios and IgA and IgG concentrations than healthy individuals.*

*There were signs of secondary immunodeficiency manifested as a decrease in the T helper cell lymphocytes, a secondary humoral immune response, and local protection in patients with severe atrophic body gastritis as compared to the control group.*

**Key words:** gastroenterology, atrophic gastritis, cellular immunity, lymphocytes.

**For citation:** Tsukanov V., Vasyutin A., Tonkikh Yu. et al. The pathogenesis of atrophic gastritis: immunological aspects // *Vrach.* – 2019; 30 (5): 47–50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-08>