

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI
TOIMETISED

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

485

**ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

**IMMUNOPATHOLOGY IN GASTROENTER-
OLOGICAL DISEASES**

**ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ
XXXIX**

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893. a. VIHİK **485** ВЫПУСК ОСНОВАНЫ в 1893 г.

ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПРИ ЗАБОЛЕ-
ВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ
IMMUNOPATHOLOGY IN GASTROENTER-
OLOGICAL DISEASES

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ
XXXIX

ТАРТУ 1979

Редакционная коллегия:

Ю. Аренд, Э. Васар (председатель), К. Гросс, К. Кырге, А. Ленцнер (зам. председателя), К. Пыдер, Я. Рийв, Ю. Саарма, Э. Сепп, И. Таммеорг, А. Тикк, Л. Тяхепыльд.

Ответственный редактор выпуска:
В. Салупере.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Р. М. Уйбо, В. П. Салупере

ЦМНИЛ и кафедра факультетской терапии
Тартуского государственного университета

В последние годы R. G. Strickland и I. R. Mackay [1] показали, что хронический гастрит, при котором встречаются антитела к обкладочным клеткам желудка, существенно отличается от гастрита, протекающего без таких антител. Так, антитела к обкладочным клеткам наблюдались преимущественно при гастрите тела желудка и при высоких значениях гастрин в сыворотке, между тем антитела отсутствовали при антральном гастрите, который сопровождался низким количеством гастрин в сыворотке крови. Опираясь на это, R. G. Strickland и I. R. Mackay выделили два патогенетических типа хронического гастрита: тип-А (гастрит с антителами к обкладочным клеткам) и тип-В (гастрит без антител к обкладочным клеткам).

Однако было показано, что фундальный и антральный гастрит часто сочетаются друг с другом и что также и при такой локализации гастрита нередко наблюдаются иммунологические сдвиги [2—9]. Поэтому G. B. J. Glass и C. S. Pitchumoni [6] предложили обозначить случаи совместного фундального и антрального гастрита типами АВ+ и АВ—, где плюс указывает на наличие, а минус — на отсутствие антител к обкладочным клеткам. Но в то же время как R. G. Strickland и I. R. Mackay, так и G. B. J. Glass и C. S. Pitchumoni упускают из виду некоторые весьма важные моменты, обладающие, по нашему мнению, существенным значением для понимания патогенеза хронического гастрита.

Во-первых, в этих классификациях иммунологические особенности хронического гастрита оценивались лишь при помощи определения реакции немедленной гиперчувствительности (т. е. путем выявления желудочных антител), хотя реакции замедлен-

ной гиперчувствительности при хроническом гастрите могут играть, по меньшей мере, столь же существенную роль [2, 3, 10—13]. Тем не менее, у больных с агаммаглобулинемией возникновение иммунологической формы хронического гастрита возможно лишь при участии замедленной гиперчувствительности, поскольку гуморальное звено иммунной системы не является интактным [10, 11].

Во-вторых, этими авторами не учитывались иммунологические реакции по отношению к слизистой антральной части желудка, хотя возможность присутствия таких реакций при гастрите показана рядом других авторов [2, 3, 14].

В-третьих, в упомянутых классификациях рассматривались только атрофические формы гастрита, несмотря на то, что в литературе довольно часто демонстрировались желудочные антитела и при гастрите без атрофии [15—18]. По нашему мнению, установление патогенетических особенностей хронического гастрита в его начальных стадиях имеет весьма важное значение, если иметь в виду то, что начальное (поверхностное) поражение слизистой желудка, возможно, является обратимым вследствие лечебного воздействия. Напротив, при атрофических изменениях слизистой желудка, патогенетическое лечение вряд ли дает ощутимый эффект [19, 20].

Исходя из вышеизложенного мы поставили перед собой цель — изучить реакции немедленной и замедленной гиперчувствительности к антигенам слизистой фундальной и антральной части желудка в зависимости от локализации и тяжести хронического гастрита.

Материал и методика

Всего изучено 98 лиц, из которых у 24 был фундальный гастрит, у 25 — антральный гастрит, у 34 — пангастрит (т. е. гастрит, наблюдающийся одновременно в обеих частях желудка) и у 15 — нормальная слизистая желудка. Состояние слизистой оболочки желудка у всех обследованных лиц определялось на основании изучения кусочков фундальной и антральной слизистой желудка, полученных при помощи прицельной гастробиопсии, и оценивали по общепринятым критериям как нормальное, или диагностировали гастрит без атрофии и атрофический гастрит фундальной и антральной части желудка [15, 21].

С целью выявления иммунологических реакций немедленного типа определялись циркулирующие антитела к обкладочным клеткам желудка по методу непрямой иммунофлуоресценции А. Н. Соопс и М. Н. Карпан [22]. Антигенами служили криостатные срезы из слизистой оболочки тела желудка (опыт) и из почки (контроль) белой крысы.

Иммунологические реакции замедленного типа определялись при помощи тестов бласттрансформации лимфоцитов [23] и торможения миграции лейкоцитов в агарозе [24]. В качестве антигенов в обоих тестах применялись водно-солевые экстракты гистологически нормальной слизистой оболочки фундальной и антральной части желудка, полученные от больного с 0-группой крови, оперированного по поводу язвы двенадцатиперстной кишки. Были использованы следующие дозы антигенов: в тесте бласттрансформации — 0,5 мг/мл для фундального и 0,6 мг/мл для антрального антигена, в тесте торможения миграции лейкоцитов — соответственно 2,5 мг/мл и 3,0 мг/мл. Концентрации антигенов выражены по количеству белка в них, найденного при помощи биуретовой реакции.

Методики использованных тестов описаны более подробно в наших предыдущих работах (V. Salupere и соавт. [2], В. П. Салупере и соавт. [3], В. П. Салупере и Р. М. Уйбо [25], R. Uibo и V. Salupere [26]).

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что хронический гастрит, независимо от локализации (табл. 1 и 2) и тяжести поражения слизистой (табл. 3) может сопровождаться иммунологическими реакциями по отношению к антигенам слизистой желудка. Оказалось, что в значительной части случаев хронического гастрита с положительными иммунологическими реакциями наблюдаются сдвиги преимущественно в гиперчувствительности замедленного типа, притом как к фундальным, так и к антральным антигенам желудка. Таким образом, на основании результатов наших исследований можно отметить, что сдвиги иммунной системы у больных хроническим гастритом, не связанным с пернициозной анемией, представлены более разнообразно и наблюдаются чаще, чем это известно из прежних иммунологических исследований хронического гастрита. Поэтому иммунологическую классификацию хронического гастрита следует дополнить теми случаями гастрита, при которых основным и порой единственным признаком изменения иммунологической реактивности организма являются положительные реакции замедленного типа. При этом надо учитывать не только иммунологические реакции по отношению к фундальной слизистой желудка, но обязательно и реакции по отношению к антральной слизистой желудка.

Присутствие иммунологических реакций у некоторых лиц с нормальной слизистой обращает на себя внимание, поскольку и другими авторами у здоровых лиц отмечены как антитела к обкладочным клеткам [16—18], так и реакции гиперчувствитель-

Таблица 1

6 Иммунологические реакции немедленного и замедленного типов к фундальным антигенам при нормальной гистологической картине фундальной и антральной части желудка и при различных морфологических типах гастрита

	Нормальная слизистая фундальной и антральной части желудка	Антральный гастрит	Фундальный гастрит	Пангастрит
Число обследованных лиц	15	25	24	34
Число лиц с положительными тестами:				
тест определения антител к обкладочным клеткам	2	4	9	14
тест бласттрансформации лимфоцитов	0	1	5	2
тест торможения миграции лейкоцитов	0	0	5	4
Число лиц с положительными иммунологическими реакциями	2	5	13	17

Таблица 2

Иммунологические реакции замедленного типа к антральным антигенам при нормальной гистологической картине фундальной и антральной части желудка и при различных морфологических типах гастрита

	Нормальная слизистая фундальной и антральной части желудка	Антральный гастрит	Фундальный гастрит	Пангастрит
Число обследованных лиц	15	25	24	34
Число лиц с положительными тестами:				
тест бласттрансформации лимфоцитов	0	5	0	4
тест торможения миграции лейкоцитов	0	2	2	3
Число лиц с положительными иммунологическими реакциями	0	7	2	7

Таблица 3

Показатели частоты иммунологических реакций замедленного типа
в зависимости от выраженности хронического гастрита

Гастрит в фундусе				
	Число обследо- ванных лиц	Число лиц с положи- тельными тестами под влиянием фун- дального антигена		Число лиц с положительными иммунологи- ческими реакциями
		Тест бласт- трансформа- ции лимфо- цитов	Тест тор- можения миграции лейкоцитов	
Гастрит без атрофии	26	5	2	6
Атрофический гастрит	30	2	7	8

Гастрит в антруме				
	Число обследо- ванных лиц	Число лиц с положи- тельными тестами под влиянием ант- рального антигена		Число лиц с положительными иммунологи- ческими реакциями
		Тест бласт- трансформа- ции лимфо- цитов	Тест тор- можения миграции лейкоцитов	
Гастрит без атрофии	35	6	3	9
Атрофический гастрит	24	3	2	5

ности замедленного типа по отношению к желудочным антигенам [2]. Причина выявления иммунологических реакций у единичных лиц с гистологически нормальной слизистой желудка может быть связана с такими изменениями слизистой желудка, которые вследствие их субмикроскопического или очагового характера с помощью применяющихся диагностических методов обнаружить не удалось. Но нельзя не учитывать и возможности генетической обусловленности этих реакций, так как у родственников больных хроническим гастритом с нормальной слизистой оболочкой желудочные антитела наблюдаются довольно часто [27, 28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Strickland, R. G., Mackay, I. R. A reappraisal of the nature and significance of chronic gastritis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1973, 18, 426—440.
2. Salupere, V., Aul, A., Nutt, H. Immunological changes in different morphological forms of chronic gastritis: parietal cell antibodies and lymphocyte blast-transformation test in vitro. *Acta et commentat. Univers. Tartuensis*, 1972, 297, 57—64.
3. Салупере В. П., Явойшс А. И., Пеэрс Э. Э., Нутт Х. Р. Иммунологическое исследование больных хроническим гастритом. — *Клин. мед.*, 1974, 52, 97—100.
4. Miederer, S. E., Kutz, K., Lindstaedt, H., Stadelman, O., Vetter, H., Wobser, E., Elster, K. Antrummorphologie und Serumgastrinspiegel bei Achlorhydrie. *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 100, 51—53.
5. Lindstaedt, H., Miederer, S. E., Löffler, A., Wobser, E., Kutz, K., Wuttke, H., Elster, K. Die Belegzell-Antikörperverteilung bei chronischer Gastritis Typ I (isolierte Korpusatrophie). *Verhandlung. Dtsch. Gesellsch. inn Med.*, 1976, 82, 1033—1036.
6. Glass, G. B. J., Pitchumoni, C. S. Atrophic gastritis: structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequelae. *Hum. Pathol.*, 1975, 6, 219—250.
7. Pajares, G. J. M., Cantero Perona, L., Lucas, M., Torralba, J. A. Gastrina en suero de enfermos con gastritis crónicas atroficas: sus modificaciones correlativas al grado-de-lesión de la mucosa gástrica. *Rev. Clin. Esp.*, 1976, 140, 525—528.
8. Ihmäki, T., Kekki, M., Varis, K., Siurala, M. Family patterns of antro-fundal gastritis. *Acta Hepato-gastroenterol.*, 1976, 23, 345—350.
9. Stockbrügger, R., Angervall, L., Lundqvist, C. Serum gastrin and atrophic gastritis in achlorhydria patients with and without pernicious anemia. *Scand. J. Gastroent.*, 1976, 11, 713—719.
10. Goldberg, L. S., Bluestone, R., Stiehm, E. R., Terasaki, P. J., Weisbart, R. M. Human autoimmunity with pernicious anaemia as an model. *Ann. Intern. Med.*, 1974, 81, 372—380.
11. Twomey, J. J. An immunologic classification of pernicious anemia. *Birth Defects Original Article Series*, 1975, 11, 215—218.
12. Taylor, K. B. Immune aspects of pernicious anaemia and atrophic gastritis. *Clin. Haematol.*, 1976, 5, 497—519.
13. Fixa, B., Komárková, O. Immunphänomene bei chronischer Gastritis — Begleitbefunde oder pathogene Faktoren? *Leber, Magen, Darm*, 1975, 5, 162—166.
14. Pitchumoni C. S., Ito, H., Glass, G. B. J. Cellular hypersensitivity derangements in chronic gastritis, as studied by autologous skin window test. In: *Abstr. of 10th Internat. Congress of Gastroenterology. Budapest*, 1976, 543.
15. Салупере В. П. Хронический гастрит при язвенной болезни (патогенетические особенности хронического гастрита). *Дисс. докт. мед. наук*, Тарту, 1969.
16. Фикса Б., Комаркова О. Аутоиммунные механизмы в патогенезе атрофического гастрита и злокачественной анемии. — *Чехосл. мед. обозрение*, 1970, 16, 189—202.
17. Kogawa, K. Parietal cell antibodies. Part I. Clinical and pathological studies of parietal cell antibodies. *Gastroenterol. Jap.*, 1975, 10, 35—51.
18. Reitzig, P., Lisewski, G., Apostoloff, E., Schulz, J., Fezeu-

- Barry, P. Belegzellantikörper bei Ulcus ventriculi und Zustand nach Magenresektion. Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1973, 22, 1033—1034.
19. Jeffries, G. H., Todd, J. E., Sleisenger, M. H. The effect of prednisolone on gastric mucosal histology, gastric secretion and vitamin B₁₂ absorption in patients with pernicious anaemia. J. Clin. Invest., 1966, 45, 803—812.
20. Wall, A. J., Whittingsham, S., Mackay, I. R., Ungar, B. Prednisolone and gastric atrophy. Clin. Exp. Immunol., 1968, 8, 359—366.
21. Salupere, V., Viirsalu, V., Maaroos, H. Chronic antral and fundal gastritis: the problem of gastritis distribution. Acta et commentat. Univers. Tartuensis, 1972, 297, 51—56.
22. Coons, A. H., Kaplan, M. H. Localization of antigen in tissue cells. II. Improvement in a method for the detection and titration of antigen by means of fluorescent antibody. J. Exp. Med., 1950, 91, 1—13.
23. Bach, F., Hirschhorn, K. Lymphocyte interaction: a potential histocompatibility test in vitro. Science, 1964, 143, 813—814.
24. Clausen, J. E. Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium. Acta Allergol., 1971, 26, 56—80.
25. Салупере В. П., Уйбо Р. М. Методические особенности теста торможения миграции в агарозе и его клиническое применение при исследовании больных хроническим гастритом. — Клин. мед., 1976, 54, 72—76.
26. Uibo, R., Salupere, V. Leukocyte migration inhibition and parietal cell antibody test in chronic gastritis without pernicious anaemia. Acta Medica Acad. Sci. Hungaricae, 1976, 33, 321—325.
27. Varis, K. A family study of chronic gastritis. Histological, immunological and functional aspects. Scand. J. Gastroent., 1971, 6, Suppl. 13.
28. Вальдя У. Я., Уйбо Р. М. Антитела к обкладочным клеткам желудка у кровных родственников больных раком желудка и хроническим гастритом. Уч. зап. Тартуского гос. ун-та, 1979, 485, 47—52.

IMMUNOLOGICAL CHARACTERIZATION OF CHRONIC GASTRITIS

R. Uibo, V. Salupere

Summary

24 patients with fundal gastritis, 25 patients with antral gastritis, 34 patients with pangastritis and 15 persons with normal gastric mucosa were studied. The diagnosis in these persons was based on multiple biopsies from the antrum and fundus obtained by a fibergastroscope. The immunological investigations were carried out by the parietal cell antibody immunofluorescence test, lymphocyte blasttransformation test and leukocyte migration agarose test using the antigens of the gastric fundal and antral mucosa. The results of our investigations showed that humoral and cellular immunological changes were present in all groups of patients with chronic gastritis and that they were found not only in patients with fundal or antral atrophic gastritis, but also in patients with superficial lesions of the gastric body or antrum mucosa.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ATROPHIC GASTRITIS

G. B. J. Glass

Gastroenterology Research Laboratory, Department of Medicine,
New York Medical College

Atrophic gastritis has been construed as a chronic process which usually starts as superficial gastritis [1], then infiltrates the gastric mucosa with lymphocytes and plasma cells, and subsequently extends into lamina propria. At this stage, it also affects the glandular structures of the stomach and is called early atrophic gastritis. From here on, the disease may either recede back to normal, remain stationary or progress to moderate or advanced atrophic gastritis. The end stage of the latter may be gastric atrophy [2], which is usually a burned out lesion of the chronic inflammatory process in the fundus associated with pyloric or intestinal metaplasia of the fundic glands [1—5]. Auto-immune mechanisms may participate in the natural history of atrophic gastritis [4—10]. It appears, however, that some forms of chronic gastritis, like alcoholic antral gastritis or fundic gastritis after partial gastrectomy, are not immunologically conditioned [7, 9, 10].

Several reviews on the subject of chronic atrophic gastritis [1—3, 6, 7] and immunological aspects of this disease [4, 5, 9, 10] have been published. This brief article summarizes the contribution of our laboratory to this area.

Cellular hypersensitivity and atrophic gastritis

Cellular hypersensitivity may play an important role in the production of some of the forms of atrophic gastritis in man. It is probable that B and T lymphocytes and plasma cells that produce and carry antibodies may infiltrate the gastric mucosa and contribute to the impairment of the growth and function of gastric secretory cells.

Brus et al [11] in our laboratory used direct fluorescent Coon's test on gastric biopsies with fluorescein-labelled anti-immunoglobulin A (anti-IgA) and anti-IgG for detection of immunoglobulins in lymphocytes and plasma cells infiltrates in the gastric mucosa. While their content was very small under normal conditions, in atrophic gastritis, especially in pernicious anemia (PA), the number of IgA-containing cells was markedly increased. Other authors [12] found also a marked increase in IgG-containing cells in PA. A large proportion of these cells carried gastric auto-antibodies to the gastric mucosa.

Many authors found derangements of cellular immunity in atrophic gastritis by using the macrophages migration inhibition test [13—18], also in its new modification on agarose [19—21], and by the lymphocytes blast transformation test [22, 23]. The yield of these tests has been relatively considerable in cases of gastric atrophic lesions due to PA, when gastric mucosal extracts preparations containing the partly purified intrinsic factor (IF) were used as antigen. Here they reached 70 to 80%. However, in cases of non-PA atrophic gastritis, especially when crude mucosal extracts from the fundus or antrum of the stomach were used, the yield was rather low and ranged from 0 to 20% [21, 24—26].

More recently, a modified skin window technique of Black and Leis [27] was applied in our laboratory [28] to the study of gastric cellular hypersensitivity in 57 patients with gastric disorders. This method is based on the reading of the histological pattern of the exudate which is collected from the abraded skin of the forearm of the patient to which a cryostat frozen section of the autologous gastric biopsy of the same individual is applied for 24—28 hours. The normal histological response consists of a mono-layered sheet of polynuclear and/or histiocytic cells and macrophages in a compact-like arrangement. The abnormal cellular pattern that was obtained in 25% of patients with atrophic gastritis at various stages of the disease, consisted of sheets or aggregate groupings of lymphoid cells with basophilic cytoplasm. The incidence of positive hypersensitivity reaction obtained by this technique [28] was higher than that obtained by other authors who used routine skin tests in atrophic gastritis [26, 29]. The additional advantage of this test over the other skin tests is that it uses autologous tissue and thus avoids viral hepatitis infection.

Humoral immunity in atrophic gastritis

The cellular [13—29] and humoral [4, 5, 30—37] mechanisms of immunity probably both participate in the complex entity of atrophic gastritis in man. Both of them appear to interreact jointly

in production and maintenance of this disorder. The presumptive role of circulating gastric auto-antibodies in atrophic gastritis appears to be supported by the results of the studies from our laboratory.

We became interested, with Elizabeth Jacob [38, 39], in the problem whether or not the circulating IFA bind directly to the IF at the site of its production, that is in the parietal cells of man. We have demonstrated this indeed by indirect Coon's test in vitro in the normal human gastric mucosa. After the IFA-containing IgG, separated by column chromatography from PA serum, was added together with fluorescein labelled anti-human IgG serum to the normal human gastric mucosa, a complex of IF and IFA formed under the parietal cell membrane (Fig. 1). This complex fixed complement, if a fluorescein labelled anti-complement serum, anti-IF IgG and normal complement-containing serum were added to the normal human gastric mucosa.

Another circulating gastric auto-antibody is present in the serum of patients with atrophic gastritis, namely parietal cell antibody (PCA). This is directed against parietal cell microsomal antigen. It was described by Irvine et al [35] and by Taylor et al [36], and could be demonstrated by indirect Coon's immunofluorescent test when normal gastric mucosa was exposed to the serum containing this antibody and fluorescein labelled anti-human globulin [37]. When the PCA-containing serum was applied in vitro on the normal gastric mucosa in indirect Coon's test together with the fluorescein labelled anti-complement globulin instead of the fluorescein labelled anti-IgG, a destructive effect of the immune complex formed in the parietal cells cytoplasm became evident from the clumping appearance of this cytoplasm [38] (Fig. 2). We searched, therefore, for indirect evidence of the tissue fixation of complement in the stomach occurring also in vivo in patients with atrophic gastritis and circulating gastric auto-antibodies. Indeed, a decrease of complement level in the serum was found in our laboratory in about $\frac{1}{4}$ of patients with advanced atrophic gastritis and in $\frac{1}{3}$ of PA patients with circulating gastric auto-antibodies when we used the sensitized sheep cell assay [38, 40].

This evidence suggested that immune complexes might form perhaps also in vivo in parietal cells in patients with atrophic gastritis and that the immune complexes could form between the parietal cell antigen, PCA and complement, as well as IFA, IF and complement [41]. However, we were unable to obtain direct evidence for the formation of these immune complexes in vivo in parietal cells of humans with atrophic gastritis, neither were complexes of IF, IFA and complement found in parietal cells of patients with PA. Thus, the clinical significance of this finding could not be corroborated. Moreover, the search by D. Lopes [42]



Fig. 1. Immunofluorescence under the membranes of the parietal cells on incubation of human gastric mucosa with fluoresceinated antihuman IgG and IFA-containing serum of a rabbit immunized with human IF-B₁₂.



Fig. 2. Clumps of cytoplasm in human parietal cells following incubation with fluorescein-labelled anti-complement globulin and PCA-containing human serum.

for circulating immunocomplexes in rats injected i. v. for a prolonged period of time with anti-rat IFA and with PCA gave also negative results in our laboratory.

The incidence of the PCA in serum is different in different forms of atrophic gastritis (Fig. 3). In our experience [40], it was highest in patients with PA where it exceeded 70%, and it was lowest (3—7%) in atrophic gastritis after subtotal gastrectomy, which is not

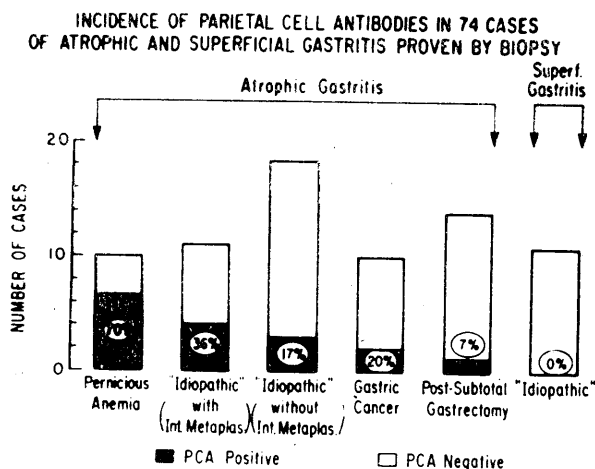


Fig. 3. Incidence of parietal cell antibodies in 74 cases of atrophic and superficial gastritis proved by biopsy.

immunologically conditioned but probably due to the absence of the trophic effect of gastrin [43—45]. It was intermediate in idiopathic atrophic gastritis (36%), and in gastric cancer, which did not develop on the background of PA (about 10%). The incidence of PCA in patients with atrophic gastritis with intestinal metaplasia had a similar pattern as the one noted in overall atrophic gastritis without regard to the absence or presence of intestinal metaplasia. The highest incidence of PCA was in PA (71%), none after subtotal gastrectomy, and intermediate (36%) in idiopathic atrophic gastritis.

Significance of circulating auto-antibodies

This was under discussion for many years [4, 46—49]. Lately, we feel, however, that this problem has been resolved in the sense that gastric autoantibodies actively participate in the natural

history of gastric atrophic lesions and that they represent an important agent in their dynamic evolution towards mucosal atrophy. In association with N. Tanaka [51] and M. Inada [52], we studied the effect of these antibodies in rats in vivo, on the mass and secretory output of parietal and peptic cells in the stomach. We had injected, intravenously, 3 to 4 mg of IgG daily for 6 to 12 weeks to several groups of rats totalling about 200 animals. The IgG was separated on diethylaminoethylcellulose columns from various sera, including that from patients with atrophic gastritis and circulating PCA, sera of patients with PA having circulating IFA and PCA, sera of rabbits immunized with human or rat semi-purified IF and having circulating IFA against human or rat IF, and finally sera of normal human beings and normal rabbit controls.

Rats injected daily with IgG containing PCA showed a striking and statistically significant reduction of HCl output after 6 weeks as compared with controls [51]. This was still greater after 8 weeks of daily injections of antibodies (Fig. 4). The result was confirmed on mice by Kawashima [53]. In the second series of experiments, we injected rats with IFAs against human and rat IF and studied their effects on the secretion of IF and pepsin. In the rat, both

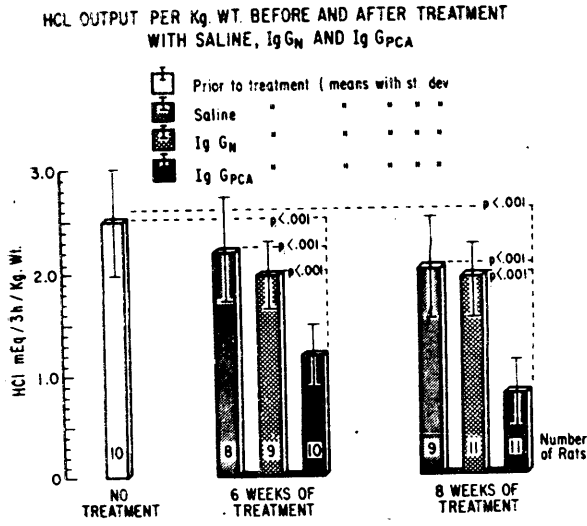


Fig. 4. HCl output per Kg on 68 rats after 6—8 weeks daily i.v. injections of saline, normal IgG from human serum (IgG_N) and normal IgG from PCA containing human serum (IgG_{PCA}).

pepsin and IF are produced by peptic cells [54]. A striking reduction of both pepsin and IF output occurred in rats after 8 to 12 weeks of daily i. v. administration of human IgG-containing antibodies to human IF, or rabbit IgG containing antibodies to rat IF (Fig. 5). The output of HCl, IF and pepsin in control rats showed an upwards trend due to progressive increase in weight of these

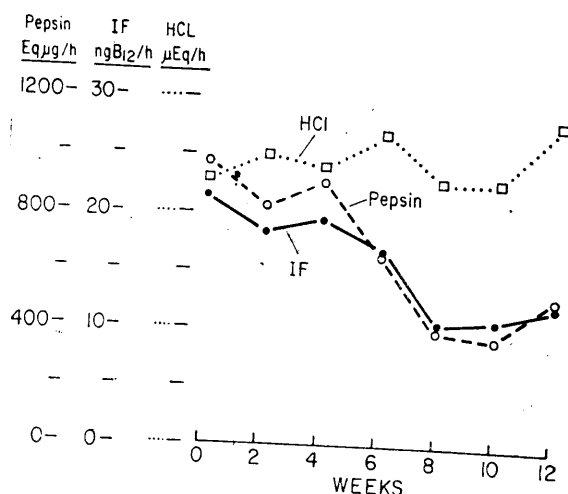


Fig. 5. Effect of daily i. v. injections to rats of rabbit IgG containing antibodies to human and rat IF (mean of 8 rats).

animals. In rats injected with gastric auto-antibodies, the total mass of parietal and peptic cells became reduced from 110—130 millions to 70—90 millions, i. e., by about $\frac{1}{3}$ on the average. The reduction was also statistically significant if calculated per kg weight of the animals. This was also reflected by the decrease of the mucosal thickness of the gastric mucosa, which also was statistically significant.

A very remarkable feature of the hypoplastic mucosa of rats injected with gastric auto-antibodies was the absence of any inflammatory reaction and the lack of any cytotoxic damage to parietal or peptic cells. This suggested that there was no cellular hypersensitivity reaction under the conditions of these experiments. Furthermore, the fact that the reduction of the parietal cell mass was detectable in rats only after 6 to 8 weeks of daily injections, suggested the possibility that this effect was related not to cytotoxicity but rather to the inhibition by the antibodies of the maturation and growth of the parietal and peptic cells [55].

This concept was confirmed in the studies in our laboratory by Lopes et al on rats injected for 8 weeks daily i. v. with 2 mg doses of IgG containing human antibodies to parietal cells or rabbit antibodies to IF [56—58]. At the end of the study the rats received 5 daily pulses of 0.7 microcuries of tritiated methyl-thymidine and were killed from 2 hours to 30 days after the last thymidine pulse. The representative strips of gastric mucosa were then processed for radioautography and developed up to 30 days. Labelled and unlabelled cells were counted in adequate numbers for statistical evaluation. A delay of maturation peak of parietal cells at the onset and a striking reduction of labelling index of parietal cells extending over the entire period of study were found in rats injected with human antibodies to parietal cells as compared with controls. Since parietal cells do not undergo mitoses, the reduced incorporation of thymidine shown by reduction of the labelling index could be interpreted as a result of the inhibition of maturation of these cells from the progenitor stage under the effect of antibodies. Here, the PCA affected the growth of parietal cells in a manner opposite to that of gastrin which is known to augment the incorporation of thymidine in the parietal cell nuclei and increase the growth of the gastric mucosa [44, 45].

In rats treated with antibodies to IF which, as stated before, is produced in rats by peptic cells, a marked reduction of the labelling index of peptic cells was observed, which was seen in controls. The

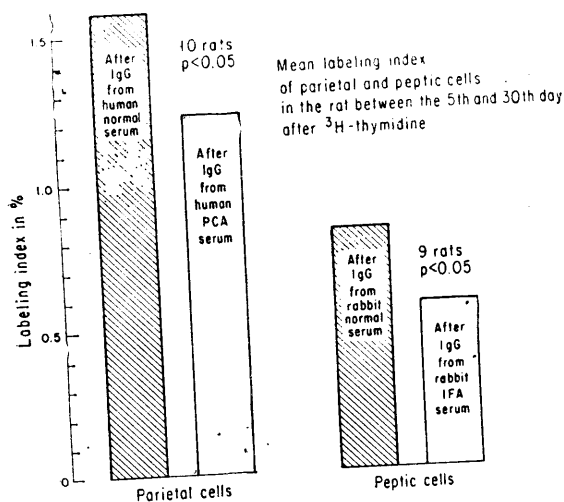


Fig. 6. Reduction of the mean labelling indices of parietal and peptic cells in the rat between the 5th and 30 th day after ^3H -thymidine injections.

reduced incorporation of thymidine into peptic cells of rats, injected with gastric auto-antibodies to IF, suggests a reduction of the mitotic activity of these cells under the effect of the antibodies.

The calculation of the mean values of the labelling indices of parietal and peptic cells showed a statistically significant reduction of parietal and peptic cells by 23—32% as compared with controls (Fig. 6). Thus, the mechanism of reduction of parietal and peptic cell masses by circulating gastric autoantibodies in the rat appears to consist of the inhibition of the maturation and proliferation of these cells. If one extrapolates these findings to man, one may speculate that in man the circulating PCA and IFA directed also against the parietal cells, inhibit the maturation and proliferation of parietal cells. This would contribute to the reduction of the parietal cell mass, and consequently to the reduction of the secretory output of HCl and IF in atrophic gastritis of man [58].

The important contribution of the author's research associates and fellows mentioned in this article is here gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. Faber, K. Gastritis and its consequences. Oxford University Press, 1935, New York.
2. Wood, I. J., Taft, L. I. Diffuse lesions of the stomach. Edward Arnold Ltd., 1958, London.
3. Palmer, E. D. Gastritis: a reevaluation. *Medicine*, 1954, 33, 199.
4. Glass, G. B. J. The natural history of gastric atrophy. A review of immunologic aspects and possible links to endogenous inhibitors of gastric secretion. *Am. J. Digest. Dis.* 1965, 10, 376.
5. Taylor, K. B., Fisher, J. M. Gastritis. In: *Progress in Gastroenterology*, Glass G. B. J. (Ed.), 1968, Grune & Stratton, Inc., New York, 1, 1.
6. Lambert, R. Chronic gastritis. *Digestion*, 1972, 7, 83.
7. Strickland, R. G., Mackay, I. R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am. J. Digest. Dis.* 1973, 18, 426.
8. Vilardeell, F. Chronic gastritis. In: *Gastroenterology*, Bockus H. L. (Ed.), 1974, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1, 527.
9. Glass, G. B. J., Pitchumoni, C. S. Atrophic gastritis: Structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequelae. *Human Pathol.* 1975, 6, 211.
10. Glass, G. B. J. Immunology of atrophic gastritis. *N. Y. State J. Med.* 1977, 1697.
11. Brus, I., Siegel, H., Yamaguchi, N., Glass, G. B. J. Immunoglobulins IgA and IgG in gastric mucosa of patients with atrophic gastritis and pernicious anemia. *Scand. J. Gastroenterol.* 1968, 3, 43.
12. Odgers, R. J., Wangel, A. G. Abnormalities in IgA-containing mononuclear cells in the gastric lesion of pernicious anaemia. *Lancet*, 1968, 2, 846.
13. Fixa, B., Thiele, H. G. Delayed hypersensitivity to intrinsic factor in patients with pernicious anemia. *Med. Exp.* 1969, 19, 231.

14. Brostoff, J. Migration inhibition studies in human disease. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1970, 63, 905.
15. Rose, M. S., Chanarin, I., Doniach, D., Brostoff, J., Arde-man, S. Intrinsic factor antibodies in absence of pernicious anemia. *Lancet*, 1970, 2, 9.
16. Finlayson, N. D., Fauconnet, M. H., Krohn, K. In vitro demonstration of delayed hypersensitivity to gastric antigens in pernicious anemia. *Am. J. Digest. Dis.* 1972, 17, 631.
17. James, D., Asherson, G., Chanarin, I., Coghill, N., Hamilton, S., Himsworth, R. I., Webster, D. Cell-mediated immunity to intrinsic factor in autoimmune disorders. *Brit. Med. J.*, 1974, 4, 494.
18. Chanarin, I., James, D. Humoral and cell-mediated intrinsic factor antibody in pernicious anaemia. *Lancet*, 1974, 1, 1078.
19. Clausen, J. E. Comparison between capillary tube and agarose migration technique in the study of human peripheral blood leukocytes. *Acta Allergol.*, 1973, 28, 145.
20. Ax, W., Tautz, C. Assay of leukocyte migration inhibition under agarose. *Behring Inst. Mitt.*, 1974, 54, 72.
21. Weisbart, R. J., Bluestone, R., Goldberg, L. S. Cellular immunity to intrinsic factor in pernicious anemia. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1975, 85, 87.
22. Tai, C., McGuigan, J. E. Immunologic studies in pernicious anemia. *Blood*, 1969, 34, 63.
23. Langner, A., Rechowicz, K., Gliniski, W. Badanie zjawisk immunologicznych typu komorkowego w chorobie Addisona-Biermera. *Acta Haematol. Pol.*, 1973, 4, 299.
24. Goldstone, A. H., Calder, E. A., Barnes, E. W., Irvine, W. J. The effect of gastric antigens on the in vitro migration of leukocytes from patients with atrophic gastritis and pernicious anemia. *Clin. Exp. Immunol.*, 1973, 14, 501.
25. Salupere, V., Aul, A., Nutt, H. Immunological changes in different morphological forms of chronic gastritis: Parietal cell antibodies and lymphocyte blast transformation tests in vitro. *Acta et commentat. Univers. Tartuensis*, 1972, 297, 57.
26. Salupere, V., Iavoihs, A., Peets, E. E., Nutt, H. Immunological investigation of patients with chronic gastritis. *Klin. med. (Rus.)*, 1974, 52, 97.
27. Black, M. M., Leis, H. P. Jr. Cellular responses to autologous breast cancer tissue. Correlation with stage and lymphoreticuloendothelial reactivity. *Cancer*, 1971, 28, 263.
28. Ito, H., Pitchumoni, C. S., Glass, G. B. J. Autologous skin window technique in the study of the cellular hypersensitivity derangements in patients with chronic gastritis. *Clin. Res.*, 1976, 24, 286A; *Am. J. Digest. Dis.*, 1978, in press.
29. Salupere, V., Peets, E. E. Skin tests with gastric antigens in chronic gastritis patients. *Acta et commentat. Univers. Tartuensis*, 1976, 385, 21.
30. Taylor, K. B. Inhibition of intrinsic factor by pernicious anemia sera. *Lancet*, 1959, 2, 106.
31. Schwartz, M. Intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anaemia. *Lancet*, 1960, 2, 1263.
32. Garrido-Pinson, G. C., Turner, M. D., Miller, L. L., Segal, H. L. Studies of human intrinsic factor auto-antibodies. *J. Immunol.*, 1966, 97, 896.
33. Glass, G. B. J. Gastric intrinsic factor and other vitamin B₁₂ binders. *Biochemistry, physiology, pathology and relation to vitamin B₁₂ metabolism*. 1975, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 166 pages.
34. Jacob, E., Hansen, H. J., Miller, O. N. Rapid assay of antibody

- (CAB) in serum of pernicious anemia patients, which reacts with intrinsic factor — vitamin B₁₂ complex. (abstr.), Fed. Proc., 1966, 25, 430.
35. Irvine, W. J., Davies, S. H., Delamore, I. W., Williams, A. W. Immunological relationship between pernicious anaemia and thyroid disease. Brit. Med. J., 1962, 2, 454.
 36. Taylor, K. B., Roitt, I. M., Doniach, D., Couchman, K. G., Shapland, C. Auto-immune phenomena in pernicious anaemia. Gastric antibodies. Brit. Med. J., 1962, 2, 1347.
 37. Irvine, W. J. Gastric antibodies studied by fluorescence microscopy. Quart. J. Exper. Physiol., 1963, 48, 427.
 38. Jacob, E., Glass, G. B. J. The participation of complement in the parietal cell antigen-antibody reaction in pernicious anemia and atrophic gastritis. Clin. Exp. Immunol., 1969, 5, 141.
 39. Jacob, E., Glass, G. B. J. Localization of intrinsic factor and complement fixing intrinsic factor — intrinsic factor antibody complex in parietal cell of man. Clin. Exp. Immunol., 1971, 8, 517.
 40. Glass, G. B. J., Brus, I., Jacob, E., Siegel, H. I., Tanaka, N., Weisberg, H., Yamaguchi, N. Immunological differentiation of etiologic types of atrophic gastritis. Trans. Assoc. Amer. Physicians, 1968, 81, 288.
 41. Glass, G. B. J. Immune complexes in the gastric mucosa and their role in development of pernicious anemia and its precursor state, abstr., (Port.), Fourteenth International Congress of Hematology, Sao Paulo, Brazil, 1972.
 42. Lopes, J. D., Glass, G. B. J. Unpublished data.
 43. Glass, G. B. J., Camarinos, G. J., Brus, I., Jacob, E., Leita o, O., Siegel, H., Tanaka, N., Yamaguchi, N. Gastritis atrofica despues de gastrectomia subtotal. El Dia Medico (Argentina) 1970, 935. Atrophic gastritis after subtotal gastrectomy. 44 World Congress Gastroent. Copenhagen, Denmark, 1970, abstr. 160.
 44. Johnson, L. R., Gurthrie, P. D. Mucosal DNA synthesis: A short term index of the trophic action of gastrin. Gastroenterology, 1974, 67, 453.
 45. Willems, G., Lehy, T. Radioautographic and quantitative studies on parietal and peptic cell kinetics in the mouse. A selective effect of gastrin on parietal cell proliferation. Gastroenterology, 1975, 69, 416.
 46. Jeffries, G. H., Hoskins, D. W., Sleisenger, M. H. Antibody to intrinsic factor in serum from patients with pernicious anemia. J. Clin. Invest., 1962, 41, 1106.
 47. Roitt, I. M., Doniach, D., Shapland, C. Auto-immunity in pernicious anaemia and atrophic gastritis. Ann. New York Acad. Sci., 1965, 124, 644.
 48. Te Velde, K., Anders, G. J., Nieweg, H. O. Gastrite chronique et anticorps anti-estomac. Rev. Med., (Paris), 1969, 10, 1895.
 49. Fisher, J. M., Taylor, K. B. The significance of gastric antibodies. Brit. J. Haemat., 1971, 20, 1.
 50. Fixa, B., Komarkova, O., Nozicka, Z. Clinical significance of gastric antibodies. Acta et commentat. Univers. Tartuensis, 1972, 297, 65.
 51. Tanaka, N., Glass, G. B. J. Effect of prolonged administration of parietal cell antibodies from patients with atrophic gastritis and pernicious anemia on the parietal cell mass and hydrochloric acid output in rats. Gastroenterology, 1970, 58, 482.
 52. Inada, M., Glass, G. B. J. Effect of prolonged administration of homologous and heterologous intrinsic factor antibodies on the parietal and peptic cell masses and the secretory function of the rat gastric mucosa. Gastroenterology, 1975, 69, 396.
 53. Kawashima, K. Effects of gastric antibodies against rat gastric mucosa and gastric juice on gastric secretion in the rat. Jap. J. Pharmacol., 1972, 22, 155.

54. Hoedemaeker, P. J., Abels, J., Watchers, J. J., Arends, A., Nieweg, O. Investigations about the site of production of Castle's gastric intrinsic factor. *Lab. Invest.*, 1964, 13, 1394.
55. Glass, G. B. J. Inhibition of proliferation of parietal and peptic cells by gastric auto-antibodies. *Symposium: Cell Maturation and Renewal in the Gastrointestinal Tract.*, 10th International Congress of Gastroenterology, Budapest, 1976.
56. Lopes, J. D., Ito, H., Glass, G. B. J. Inhibition of parietal and peptic cells proliferation by parietal cell — and intrinsic factor antibodies. *Gastroenterology*, 1976, 70, 910.
57. Lopes, J. D., Ito, H., Glass, G. B. J. Inhibition of proliferation of parietal and peptic cells by gastric auto-antibodies. Submitted for publication.
58. Glass, G. B. J. Anti-trophic action of gastric auto-antibodies on parietal and peptic cells. In: *Progress in Gastroenterology*. Glass G. B. J. (Ed.), Grune & Stratton, New York, London, 1977, 3, 73.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Г. Б. Е. Глас

Резюме

Атрофический гастрит состоит из различных форм, некоторые из которых иммунологически обусловлены. В патогенезе атрофического поражения слизистой оболочки желудка принимают участие гуморальные и клеточные иммунологические механизмы, однако степень их участия может отличаться при различных формах болезни. Из результатов автора и сотрудников очевидно, что циркулирующие антитела к обкладочным клеткам желудка и к внутреннему фактору имеют не только диагностическое значение, но и содействуют возникновению гипоплазии слизистой оболочки желудка и гипотрофии и атрофии обкладочных клеток. В будущем открываются новые возможности терапевтического применения этих иммунологических феноменов, в частности, активной иммунизации антигенами из обкладочных клеток, способной вызвать ауто-антитела с целью подавления высокой желудочной секреции при язве двенадцатиперстной кишки и аналогичных состояниях.

РОЛЬ ЖЕЛУДОЧНОЙ ИММУНОЛОГИИ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАСТРИНА И МНОЖЕСТВЕННОЙ ПРИЦЕЛЬНОЙ БИОПСИИ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

В. П. Салупере, Р. М. Уйбо, А. П. Калликорм, К. Я. Цильмер

Кафедра факультетской терапии и ЦМНИЛ
Тартуского государственного университета

Хронический гастрит является чрезвычайно распространенным заболеванием, которое, без сомнения, взаимосвязано с раком желудка. Однако тем не менее переход в злокачественный процесс обнаруживается нечасто, даже в выраженных случаях атрофического гастрита [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Следовательно, немаловажно классифицировать хронический гастрит на основании совокупности признаков для того, чтобы распределить этих больных в различные патогенетические, а также прогностические группы. В этой связи особую значимость приобретают иммунологические сдвиги.

Материал и методика

Мы провели комплексное исследование больных хроническим гастритом. Методы работы и соответствующее количество обследованных больных приведены в таблице 1. Следует подчеркнуть, что отдельные методы работы достаточно подробно нами ранее описаны или же хорошо известны из литературы. Поэтому нет необходимости детально характеризовать методическую сторону работы, а можно лишь ограничиться указанием литературного или методического источника.

Контингент исследуемых состоял из людей (больные хроническим гастритом и здоровые в отношении желудочных заболеваний), подвергнутых исследованию по различным причинам (жалобы, канцерофобия и пр.). И хотя наш материал не позволяет выявить частоту встречаемости гастрита среди населения,

Таблица 1

Методы и материал работы (количество случаев)

Методы	Количество исследованных людей
Прицельная гастробиопсия из антрума и тела желудка [7]	509
Гастрин сыворотки крови натощак (набор CEA-Ige-Sorin, норма 30—65 пг/мл)	98
Раково-эмбриональный антиген (набор CEA-Ige-Sorin, норма > 10 нг/мл)	110
Антитела к обкладочным клеткам желудка [8, 9]	127
Тест бласт-трансформации лимфоцитов [10]	127
Тест торможения миграции лейкоцитов [11]	127

но, на наш взгляд, является подходящим для изучения особенностей хронического гастрита.

Результаты работы обработаны статистически с помощью хи-квадрат теста.

Результаты и обсуждение

В момент исследования хронический гастрит в большинстве случаев (64,7%) был в фазе пангастрита, т. е. изменениями были охвачены как антральная, так и фундальная слизистые оболочки (рис. 1). В 15,1% случаев гастрит был локализован в антруме, а в 20,2% — в теле желудка.

Весьма вероятно, что такое распределение хронического

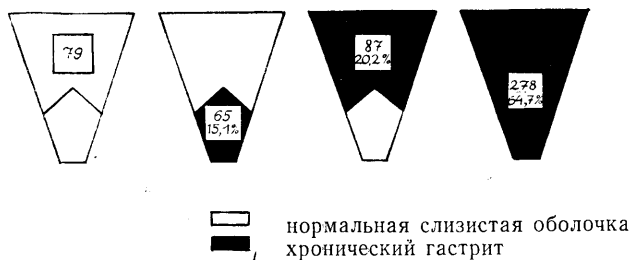


Рис. 1. Результаты множественной гастробиопсии (морфологические типы хронического гастрита)

гастрита не является в полной мере репрезентативным для популяции в целом, так как мы обследовали преимущественно людей с жалобами различного характера и среди них преобладали люди более старшего возраста (73,5% старше 40 лет). Известно, что с увеличением возраста частота атрофического гастрита значительно увеличивается [12]. Тем не менее, пангастрит оказывается распространеннейшей формой хронического гастрита.

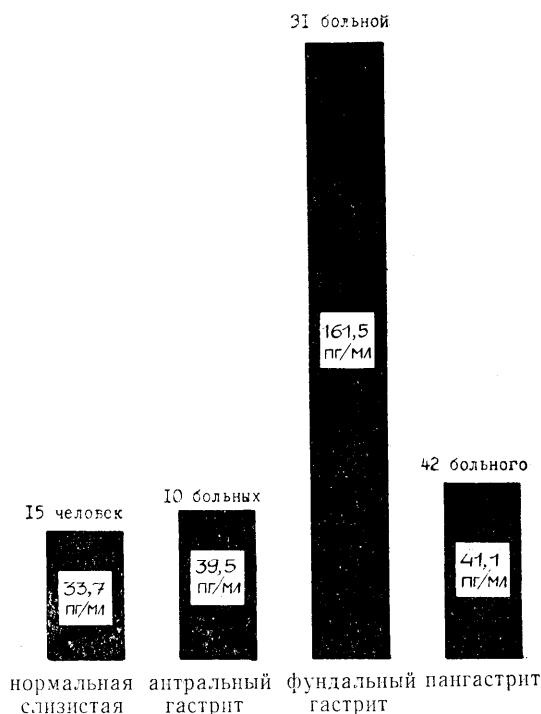


Рис. 2. Гастрин сыворотки крови натощак при различных типах хронического гастрита и нормальной слизистой оболочке

и, видимо, это необходимо учитывать при изучении патогенеза гастрита. Существенно, что в этой фазе распространения хронического гастрита чрезвычайно трудно установить, когда и из какой локализации (антральной или фундальной) начался процесс поражения слизистой оболочки, что значительно затрудняет классификацию этих случаев гастрита с точки зрения морфогенеза.

Среднее содержание сывороточного гастрина было особенно

велико при гастрите тела желудка, несмотря на то, что только один больной в этой группе страдал пернициозной анемией (рис. 2). Небезынтересно отметить, что в группе людей с нормальной слизистой оболочкой среднее количество гастрина было значительно меньше — в среднем 33,7 пг/мл, хотя структура антральной слизистой в обеих группах заметно не отличалась. Поэтому очевидно, что для высокого содержания этого гормона нужна не только нормальная структура антральной слизистой, но и выраженный фундальный гастрит с ахлоргидрией, вызывающий отсутствие торможения выработки гастрина. Подобное мнение встречается и в литературе [13, 14, 15].

Таким образом, сывороточный гастрин, с одной стороны, является функциональным эквивалентом состояния антральной слизистой оболочки, а с другой, — отражает функциональное взаимоотношение между гастрином и соляной кислотой.

Наши исследования иммунологической реактивности к желудочным антигенам свидетельствуют о том, что в отличие от литературных данных положительные реакции наблюдаются не только при фундальном гастрите, но и при антральном гастрите

Таблица 2

Результаты иммунологического исследования больных хроническим гастритом и здоровых людей

Результаты исследований	Методы			
	АОК	ТБТЛ	ТТМЛ	РЭА
Положительные результаты				
Нормальная слизистая оболочка	3	0	0	1
Антральный гастрит	4	5/1	1/0	2
Фундальный гастрит	7	0/4	1/4	4
Пангастрит	11	4/2	3/3	6
Отрицательные результаты				
Нормальная слизистая оболочка	11	14	14	17
Антральный гастрит	20	19/23	23/24	8
Фундальный гастрит	15	22/18	21/18	28
Пангастрит	17	24/26	25/25	43

Примечания антральный/фундальный = соответствующие антигены.
 АОК — антитела к обкладочным клеткам желудка
 ТБТЛ — тест бласттрансформации лимфоцитов
 ТТМЛ — тест торможения миграции лейкоцитов
 РЭА — раково-эмбриональный антиген

Положительные результаты: АОК ++, +++
 ТБТЛ > 3%
 ТТМЛ < 0,80
 РЭА > 10 нг/мл

(табл. 2). Иммунологические ответные реакции способны вызывать также и антигены, приготовленные из антральной слизистой оболочки. Так как среди обследованного нами контингента больных не было людей с пернициозной анемией, то можно предположить, что с участием иммунологического механизма может протекать также и фундальный гастрит без наличия пернициозной анемии.

Содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА) в большинстве случаев хронического гастрита было нормальное (в

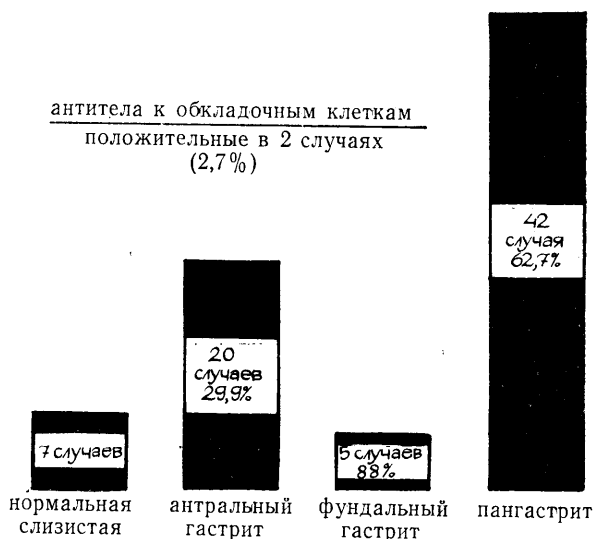


Рис. 3. Состояние слизистой оболочки желудка и частота наличия антител к обкладочным клеткам желудка у родственников больных раком желудка

среднем 4,2 нг/мл). Только в 15,2% случаев было отмечено незначительное увеличение (10—16 нг/мл) содержания РЭА (см. табл. 2). В двух этих случаях впоследствии развился полипоз антрального отдела желудка.

Оказывается, что родственники больных раком желудка нередко болеют хроническим гастритом, причем наряду с пангастритом сравнительно часто обнаруживается поражение только антральной слизистой оболочки (рис. 3). Чрезвычайно редко встречается изолированное поражение слизистой оболочки тела желудка и только в 2,7% случаев — антитела к обкладочным клеткам желудка.

Подводя итог нашим исследованиям, следует особо подчеркнуть, что при хроническом гастрите, вероятно, играют определенную роль факторы, связанные с антральным отделом желудка.

ка, в первую очередь с гастрином, и иммунологические факторы. Иммунологический гастрит — это в типичных случаях гастрит тела желудка при пернициозной анемии, что допускают и R. G. Strickland и I. R. Mackay [16], однако, на наш взгляд, желудочные иммунологические механизмы могут вступать в действие при пангастрите и гастрите антрума, а также при хроническом гастрите без пернициозной анемии. Кроме того, свидетелем участия иммунологического механизма являются не только антитела к обкладочным клеткам желудка, как полагают R. G. Strickland и I. R. Mackay [16], G. B. J. Glass и C. S. Pitchumoni [12], но и различные показатели клеточного иммунитета.

Хронический гастрит с частым поражением антральной части желудка и отсутствием желудочных иммунологических изменений оказывается доминирующей формой хронического гастрита среди лиц с наличием рака желудка в семейном анамнезе. Такая связь, видимо, придает этой форме гастрита значение более серьезного преканцероза, нежели иммунологический гастрит. Весьма вероятно, что механизм возникновения такого гастрита связан с первоначальным поражением антрального отдела желудка, с последующим уменьшением трофической функции тастрина на главные железы желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siurala, M., Kekki, M., Varis, K., Isokoski, M., Ihamäki, T., Lehtola, J. The possibilities to improve the prognosis of gastric carcinoma. *Med. Chir. Dig.*, 1974, 3, 153—158.
2. Siurala, M., Lehtola, J., Ihamäki, T. Atrophic gastritis and its sequelae. Results of 19—23 years follow-up examinations. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1974, 9, 441—446.
3. Siurala, M. Atrophic gastritis: a possible precancerous condition. *Neoplasma*, 1974, 21, 253.
4. Siurala, M., Lehtola, J., Ihamäki, T., Varis, K., Isokoski, M., Kekki, M. Atrophic gastritis and gastric tumours. *Acta Hepato-gastroenterol.*, 1974, 21, 168.
5. Cheli, R., Santi, L., Ciancamerla, G., Canciani, G. A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1973, 18, 1061—1066.
6. Walker, I. R., Strickland, R. G., Ungar, B., Mackay, I. R. Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gut*, 1971, 12, 906—911.
7. Салупере В. П., Маароос Х. Г., Вийрсалу В. Т. Диагностика и морфологические типы хронического гастрита. — *Тер. арх.*, 1975, 2, 52—56.
8. Салупере В. П. Противожелудочные антитела и их клиническое значение. — *Тер. арх.*, 1968, 11, 9—13.
9. Салупере В. П. Флюоресцирующие антитела к слизистой оболочке желудка. — *Клин. мед.*, 1969, 1, 104—106.
10. Hirschhorn, K., Bach, F., Kolodny, R. L., Firschein, I. L., Hashem, N. Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Science*, 1963, 142, 1185—1187.

11. Clausen, J. E. Leucocyte migration agarose technique: some technical details. *Acta Allergol.*, 1973, 28, 351—364.
12. Glass, G. B. J., Pitchumoni, C. S. Atrophic gastritis. *Hum. Pathol.*, 1975, 6, 219—250.
13. McGuigan, J. E. On antibodies to gastrin: concerning their production, behavioural characteristics, and uses. *Gut.* 1970, 11, 363—367.
14. Berson, S. A., Yalow, R. S. Gastrin in duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 445—446.
15. Trudeau, W. L., McGuigan, J. E. Relations between serum gastrin levels and rates of gastric hydrochloric acid secretion. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 408—412.
16. Strickland, R. G., Mackay, I. R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Amer. J. Dig. Dis.* 1973, 18, 426—440.

SIGNIFICANCE OF GASTRIC IMMUNOLOGY, GASTRIN DETERMINATION AND MULTIPLE GASTRIC BIOPSY IN CLASSIFYING AND PROGNOSING CHRONIC GASTRITIS

V. Salupere, R. Uibo, A. Kallikorm, K. Zilmer

Summary

Chronic gastritis has a population prevalence and in some cases it may result in stomach cancer. Nevertheless, the relationship between gastritis and cancer is not yet well known. Therefore chronic gastritis patients were studied using the parietal cell antibody, lymphocyte blast-transformation, leucocyte migration inhibition, carcinoembryonic antigen (CEA) and fasting serum gastrin determination. Multiple biopsies were obtained from the antrum and corpus.

It was confirmed that chronic gastritis had spread over both the stomach main regions (antrum, corpus) in 64.7 per cent of cases already during the first examination. The serum gastrin level reflects adequately the morphological state of the antral mucosa. In the stage of pangastritis the gastrin level depends on the grade of chronic gastritis in both gastric areas, especially in the antrum. Positive cellular and/or humoral immunological changes were established not only with regard to fundal mucosa antigens but also antral antigens. Moreover, gastric cellular hypersensitivity occurred in some cases of antral mucosa injury as well as in a few cases of pangastritis, which somewhat widened the concept of immunological gastritis. In cases of chronic gastritis the CEA level was mostly normal. A high CEA level was determined when gastric polyposis developed during the follow-up study of chronic gastritis patients. The relatives of gastric cancer patients had predominantly antral gastritis and lacked gastric humoral immune reactions.

LEUCOCYTE MIGRATION AGAROSE TEST FOR THE STUDY OF CELL-MEDIATED IMMUNITY IN CHRONIC GASTRITIS

R. Uibo

Central Medical Research Laboratory, State University of Tartu

The participation of cell-mediated immunity (CMI) to gastric antigens in chronic gastritis has been shown by various investigators (see G. B. J. Glass [1]). Nevertheless, the immunological classifications of chronic gastritis, so far presented, are based only on the determination of circulating gastric antibodies [2, 3].

Recently several papers have demonstrated that the leucocyte migration agarose test (LMAT), introduced by J. E. Clausen [4], represents a fairly good method for the assessment of CMI in different disease conditions [5—11]. Hence, the present work was designed to study the possibility of using LMAT besides the parietal cell antibody (PCA) immunofluorescence test for the immunological characterization of chronic gastritis.

Material and methods

21 patients with fundal gastritis, 20 with antral gastritis, 24 with pangastritis (i. e. with gastritis in both parts of the stomach), 18 patients with gastric ulcer and 13 persons with normal gastric mucosa were studied. The state of the gastric mucosa was evaluated by multiple biopsies from the fundus and antrum obtained by means of Olympus GIF and GFB gastroscopes [12]. The diagnosis of gastric ulcer was based on typical X-ray and gastroscopical findings [13].

In all patients with chronic gastritis and in patients with gastric ulcer the PCA test and LMAT were performed simultaneously. PCAs were assessed by the indirect immunofluorescence method by A. H. Coons and M. H. Kaplan [14], using rat gastric fundal mucosa as specific antigen and rat kidney as control antigen. The fluorescein isothiocyanate conjugated rabbit anti-

human-gammaglobulin was employed as antiserum. The test was considered to be positive if cytoplasm of parietal cells showed intense fluorescence, whereas in control preparations the fluorescence was lacking.

The LMAT has been made by J. E. Clausen [4]. After spontaneous sedimentation for an hour, heparinized venous blood leucocytes were washed twice in Hanks' balanced salt solution and once in culture medium 199 with 10 per cent horse serum. The washed cells were counted and resuspended in medium 199 with 10 per cent horse serum to obtain such concentration of cells which would be after antigen adding 2.2×10^8 per ml. This cell suspension was divided into equal lots, which were preincubated with antigens or with saline (as the control) at 37°C for half an hour. Three 0.007 ml aliquots from each preincubated culture were then transferred into the holes (diameter 2.3 mm) of freshly prepared agarose medium on Petri dish (diameter 90 mm). The agarose medium contained 1 per cent agarose and 10 per cent horse serum in medium 199 with NaHCO_3 ($\text{pH}=7.2-7.4$). Cultures were incubated at 37°C in a humid atmosphere containing 5 per cent CO_2 in air. After 20 hours the areas of cell migration were magnified by projection and measured by planimetry. The migration index (MI) was calculated according to the formula: mean of three areas of migration with antigen (in mm^2)/mean of three areas of migration without antigens (in mm^2).

The fundal and antral antigens were used in LMAT. Both antigens were prepared in a identical manner from the histologically verified normal fundal and antral mucosa, obtained from a patient with 0-blood group at partial gastrectomy for duodenal ulcer. The gastric mucosa was homogenized in 0.15 M NaCl solution, frozen-thawed 10 times. After removal of the nonhomogenized tissue components by filtration, the extracts of antigens were sterilized by Zeits filter and stored until used at -20°C . The protein content of the antigens was determined by the biuret technique. Suitable antigen concentrations were chosen according to the results of preliminary investigations and these were maximal doses which did not have yet toxic effect on the cultured leucocytes (3.0 mg/ml for fundal antigen, 2.5 mg/ml for antral antigen).

Results

The normal range of MI was calculated by LMAT results obtained in the group of 13 persons with normal gastric fundal and antral mucosa (mean $\text{MI} \pm 2$ standard deviations). MI from 0.68 to 1.14 for fundal antigen and from 0.71 to 1.13 for antral antigen were found to be of normal migration.

Based on these normal migration values, leucocyte migration inhibition or/and stimulation (enhancement) with gastric antigens were established in 32 out of 65 patients with chronic gastritis, whereas in patients with gastric ulcer only migration stimulation was observed (in 7 out of 18 patients). Leucocyte migration was inhibited or enhanced by fundal antigen on 17 occasions and by antral antigen in 20 cases. Leucocyte migration inhibition with both antigens simultaneously was observed in a patient with pangastritis, whereas leucocyte migration stimulation with both antigens was established in a patient with fundal gastritis and in two persons with pangastritis.

PCAs were observed in 22 persons — in 20 out of 65 patients with chronic gastritis and in 2 out of 18 patients with gastric ulcer. In these 22 persons leucocyte migration inhibition with fundal or antral antigen was found on 6 occasions, leucocyte migration stimulation in 8 cases.

PCA was absent in 45 patients with chronic gastritis and in 16 patients with gastric ulcer. In these patients leucocyte migration inhibition and stimulation with gastric antigens were established on 9 and 18 occasions respectively. Comparing the LMAT results in patients with and without antibodies no significant differences were found (Table).

Discussion

The present study reveals that gastric fundal and antral extracts inhibit or/and stimulate leucocyte migration in a rather high proportion of patients with chronic gastritis. Antigen-induced inhibition of human leukocyte migration is considered to be a valid *in vitro* representative of CMI [15—17]. And yet, the significance of antigen-induced leucocyte migration stimulation is understood by investigators differently. Most frequently it is regarded as evidence of low degree of sensitization of the cells studied or as evidence of low concentration of the antigen used [18—21]. But A. J. Cochran et al. [22] considered leucocyte migration stimulation as an artefact of leucocyte migration testing in allogeneic systems. Therefore, at present only migration inhibition could be interpreted as a trustworthy measure of CMI in leucocyte migration assays.

As regards gastric ulcer, CMI to gastric fundal and antral antigens has not been studied as far as literature data are concerned. Nevertheless, the absence of migration inhibition of leucocytes by gastric antigens in patients with gastric ulcer is not surprising, if we take into consideration the infrequent occurrence of immune reactions in this disease [2, 23].

Therefore, it may be concluded that the determination of CMI to gastric antigens is necessary for immunological characterization

of chronic gastritis. This is particularly warranted, if we take into account the possibility of the occurrence of cellular immune reactions as the only immunological feature in some patients with chronic gastritis. In our study 9 patients had cellular but not humoral immune reactions to gastric antigens. Moreover, in our opinion, the data on CMI must be included in the immunological classification of chronic gastritis, since both arms of the immune response may be involved in the production of stomach mucosa injury [24]. Our experience shows that in this case the LMAT is a convenient method for assessing CMI to gastric antigens.

REFERENCES

1. Glass, G. B. J. Immunology of atrophic gastritis. New York, State J. Med., 1977, 77, 1697—1706.
2. Strickland, R. G., Mackay, I. R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Amer. J. Dig. Dis., 1973, 18, 426—440.
3. Glass, G. B. J., Pitchumoni, C. S. Atrophic gastritis: structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequela. Hum. Pathol., 1975, 6, 219—250.
4. Clausen, J. E. Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium. Acta Allergol., 1971, 26, 56—80.
5. Bartnik, W., Swarbrick, E. T., Williams, C. A study of peripheral leucocyte migration in agarose medium in inflammatory bowel disease. Gut, 1974, 15, 294—300.
6. Bergstrand, H., Källén, B., Nilsson, O. Leukocyte migration in agarose. A study on multiple sclerosis. Acta Allergol., 1975, 30, 150—166.
7. Ikekubo, K. Clinical studies on autoimmune mechanisms of the thyroid. II Leucocyte migration inhibition studies in Hashimoto's thyroiditis and in Graves' disease. Folia Endocrinol. Jap., 1975, 51, 840—855.
8. DeMoura, M. C., Vernace, S. J., Paronetto, F. Cell-mediated immune reactivity to hepatitis B surface antigen in liver diseases. Gastroenterology, 1975, 69, 310—317.
9. Döwes, F. R., Lippmann-Nielsen, I., Hanke, R. Gliadin-induzierte Migrationshemmung peripherer Leukozyten in der Agaroseplatten-technik bei Patienten mit Coeliakie. Dtsch. med. Wschr., 1977, 102, 721—724.
10. Astrup, L., Rasmussen, S. N., Binder, V. Leucocyte migration test with autologous colonic mucosa as antigen in patients with ulcerative colitis. Scand. J. Gastroenterol., 1977, 12, 765—768.
11. Budtz-Jørgensen, E. Inhibition of leukocyte migration by the agarose plate technique. Acta Allergol., 1977, 32, 15—26.
12. Salupere, V., Viirsalu, V., Maaroos, H. Chronic antral and fundal gastritis: the problem of gastritis distribution. Acta et commentat. Univers. Tartuensis, 1972, 297, 51—56.
13. Salupere, V., Maaroos, H.-I. Distribution of mucosal changes in chronic gastritis, peptic ulcer and polyposis of the stomach (In Czech). Čs. Gastroent. Vys., 1977, 31, 217—223.
14. Coons, A. H., Kaplan, M. H. Localization of antigen in tissue cells. II. Improvement in a method for the detection and titration of antigen by means of fluorescent antibody. J. Exp. Med., 1950, 91, 1—13.

15. Bloom, B., Ceppellini, R., Cerottini, J. C., David, J., Kunkel, H., Landy, M., Lawrence, H., Maini, R., Naussenzweig, V., Perlmann, P., Spitler, L., Rosen, F., Zabriskie, J. In vitro methods in cell-mediated immunity. A progress report. *Cell. Immunol.*, 1973, 6, 331—347.
16. Clausen, J. E. The agarose migration inhibition technique for in vitro demonstration of cell-mediated immunity in man, A review. *Dan. Med. Bull.*, 1975, 22, 181—194.
17. Rocklin, R. E., Inhibition of cell migration as a correlate of cell-mediated immunity. In: *Laboratory Diagnosis of Immunologic Disorders*. Ed. by Vyas, F. N., Stites, D. P., Brecher, G. New-York — San Fransisco — London, 1975, 111—126.
18. Švejcár, J., Johanovsky, J., Pekárek, J. Studies on the mechanism of delayed type hypersensitivity in tissue cultures. VI. Effect of endotoxin on the course and result of spleen cell migration in normal and tuberculin hypersensitive guinea pigs. *Z. Immunitätsforsch.*, 1967, 132, 165—181.
19. Söborg, M. In vitro migration of peripheral human leucocytes in cellular hypersensitivity. *Acta. Med. Scand.*, 1968, 184, 135—139.
20. Bergstrand, H., Källén, B., Nilsson, O. On the reactivity of human leukocytes to PPD in Clausen's agarose migration technique. *Acta Allergol.*, 1974, 29, 117—135.
21. Kjaer, M. Tumor-directed, cell-mediated hypersensitivity in man. A critical review with special reference to leucocyte migration assays. *Acta Allergol.*, 1976, 31, 373—415.
22. Cochran, A. J., Grant, R. M., Spilg, W. G., Mackie, R. M., Ross, C. E., Hogle, D. E., Russell, J. M. Sensitization to tumor-associated antigens in human breast carcinoma. *Int. J. Cancer*, 1974, 14, 19—25.
23. Vorobyova, T., Uibo, R., Salupere, V. The occurrence of parietal cell antibodies in patients with peptic ulcer (In Russian). *Acta et commentat. Univers. Tartuensis*, 1979, v. 485, pp. 41—46.
24. Taylor, K. B. Immune aspects of pernicious anaemia and atrophic gastritis. *Clin. Haematol.*, 1976, 5, 497—519.

ТЕСТ МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ В АГАРОЗЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Р. М. Уйбо

Резюме

Иммунофлуоресцентный тест антител к обкладочным клеткам желудка и тест миграции лейкоцитов в агарозе с антральным и фундальным антигенами изучались у 21 больного фундальным гастритом, у 20 больных антральным гастритом, у 24 больных пангастритом, у 18 больных язвой желудка и у 13 человек с нормальной слизистой желудка. Поставленные диагнозы у обследованных людей основывались на данных фибергастроскопии и прицельной гастробиопсии из антрума и тела желудка.

Положительный тест миграции лейкоцитов (т. е. торможение миграции лейкоцитов) с антральным и фундальным антигенами наблюдался у 15 из 65 больных хроническим гастритом и не был обнаружен ни у одного лица с нормальной слизистой желудка, а также ни у одного больного язвой желудка. В 6 случаях из 15 наряду с положительным результатом теста миграции лейкоцитов в агарозе были выявлены и антитела к обкладочным клеткам желудка. У 9 больных хроническим гастритом торможение миграции лейкоцитов с антральным и/или фундальным антигенами было единственным показателем присутствия иммунологических реакций. Полученные результаты показывают, что для иммунологической характеристики хронического гастрита одного лишь определения антител к обкладочным клеткам желудка еще недостаточно, необходимо учитывать также и наличие клеточных иммунологических реакций. При этом вполне подходящим методом выявления клеточных иммунологических реакций у больных хроническим гастритом является тест миграции лейкоцитов в агарозе.

CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN SIMPLE ATROPHIC GASTRITIS AND PERNICIOUS ANAEMIA

B. Fixa, O. Komárková, Z. Hrnčír, M. Tichý

Charles University Medical Faculty, Hradec Králové

For some time past attention has been given to the significance of immune complexes for the development of various diseases. In atrophic gastritis where experimental as well as clinical studies support the participation of immune pathogenetic mechanisms no studies on circulating immune complexes have been published till now. We present our first results evaluating the circulating immune complexes and serum immunoglobulins in simple atrophic gastritis (SAG) and pernicious anaemia (PA).

Materials and methods

There were 23 PA patients (9 men and 14 women) in whom, according to the basic accepted criteria, PA was diagnosed (AG with true achlorhydria, megaloblastic anaemia, malabsorption of vitamin B₁₂ estimated by the Schilling test, the evidence of hematological response to injected vitamin B₁₂). The mean age of the group was 65 years (range 43—77).

The second group consisted of 16 SAG patients (8 men and 8 women) with atrophic changes of the gastric body mucosa and with achlorhydria on maximal stimulation with pentagastrin. The mean age of the patients was 50 years (range 32—69).

Three control groups were formed. One with duodenal ulcer patients in whom normal gastric mucosa could be anticipated, as in all persons a high HCL output (over 25 meq/hour) was established. For the second and the third control group healthy subjects were chosen whose gastric mucosa was not examined.

The duodenal ulcer group consisted of 19 patients (16 men and 3 women) whose duodenal ulcer was diagnosed by X ray and endoscopy. The mean age of the patients was 40 years (range 19—59).

The second control group for the study of circulating immune complexes included 21 healthy persons, mostly from the clinical staff (17 men and 4 women). The mean age was 40 years (range 29—57).

Healthy subjects forming the third control group (for the study of serum immunoglobulins) were chosen on the principles indicated by the study of non-specific humoral immunity during ageing by Z. Hrnčíř and M. Tichý [1]. The persons were from the same district, of the same age and the examination was conducted by the same technique thus enabling the comparison.

Soluble circulating immune complexes were detected by precipitation in polyethylenglycol [2]. The method correlated well with the more complicated C1q binding assay, generally accepted as a good method for detection of soluble circulating immune complexes [3]. The method is based on the selective precipitation of otherwise soluble antigen-antibody complexes at a 3.75% concentration of high molecular polyethylenglycol, and on the direct photometric estimation of the degree of the reaction. The results were expressed in extinctions as $E_{1\text{cm}}^{450}$.

Serum immunoglobulin levels, IgA, IgG and IgM, were determined in mg/100 ml by the method of radial immunodiffusion [4] in J. L. Fahey's and E. M. McKelvey's modification [5] using IDP commercial kits (product of Sevac).

The differences were statistically evaluated by the method of Student T-test.

Results

The results concerning circulating immune complexes are in Table 1.

The mean values of circulating immune complexes in patients with PA and SAG do not significantly differ from the control groups, only the difference between the SAG and PA group was significant ($P < 0.05$). If value 68 is taken as the upper limit of normality (mean ± 2 SD), higher values were found most frequently in PA patients (in 4—17.4%). In duodenal ulcer a positive result was found in 1 case (5.3%), but no cases in healthy subjects and SAG. The number of positive results in PA patients was higher than in the other groups.

The mean values of serum immunoglobulins are in Table 2. The most striking difference is obviously in the serum IgG values — in PA as well as in SAG patients the levels are higher. The IgM levels, contrary to those in SAG and PA, are somewhat lower than in the controls. As these results were correlated only with the literature data the statistical significance was not calculated.

No correlation between circulating immune complexes and the single immunoglobulin levels was found.

Table 1
Immune complexes in pernicious anaemia and simple atrophic gastritis

Group	n	$\bar{x}$ E 1 cm	S. D.	% of positivity
duodenal ulcer healthy subjects	19	45	11	10.5
PA	21	42	13	9.5
SAG	23	50	16	34.8
	16	40	8	0

Significant difference only between PA and SAG. ($P < 0.05$)

Table 2
Serum immunoglobulins in pernicious anaemia and simple atrophic gastritis

Group	n	mean age	Ig A	Ig G (mg/100 ml $\pm$ S. D.)	Ig M
PA	23	65	421 $\pm$ 67 (310-544)	1790 $\pm$ 517 (1104-2430)	105 $\pm$ 32 (73-194)
Controls	50	65	450 $\pm$ 208 (160-1200)	1140 $\pm$ 335 (800-2050)	135 $\pm$ 106 (30-550)
SAG	16	50	408 $\pm$ 106 (228-540)	1560 $\pm$ 370 (900-2080)	116 $\pm$ 28 (80-180)
Controls	100	50	393 $\pm$ 163 (20-1200)	1298 $\pm$ 358 (100-2050)	130 $\pm$ 55 (20-305)

Discussion

The character of gastric mucosa changes in SAG and PA, the proof of specific gastric antibody, i. e. parietal cell antibody (PCAb) and intrinsic factor antibody (IFAb), as well as of cell mediated hypersensitivity to gastric antigens lead to the consideration of autoimmune injury of gastric mucosa [i. e. 6, 7, 8, 9]. This is supported by the experimental results with induced gastric atrophy in dogs and monkeys by immunization with gastric mucosa extracts [10, 11, 12] and the transfer of those changes by thoracic duct lymphocytes to a normal animal [13]. The virtual mechanisms of mucosal damage is not clear. IgG from patients with PCAb and IFAb given to rats induced gastric atrophy, but no inflammatory changes [14]. In PA and SAG the slow release of gastric antigens during the inflammatory process might bring about antibody responses and development of immune complexes. Our results give no explicit answer. But the more frequent incidence of the higher level of circulating immune complexes in PA patients supports this conception in certain cases. Indirect evidence is given by the low level of complement reported in PA [15, 16]. Immune complexes are to be studied also in the gastric mucosa. For the time being we know only that in chronic gastritis the ratio between immunoglobulin-containing cells is altered. The number of IgG- and IgM-containing cells rises and that of IgA-containing cells drops [17, 18].

Serum immunoglobulin changes found in our patients, above all in PA, are not reported as a rule, though some trend to higher levels of IgG has been observed [16, 19, 20].

The variations of immunoglobulin levels were not accompanied by changes in circulating immune complexes. Some earlier studies reported the association of PA with decreased serum globulin values, especially with IgA deficiency [21]. We have not found any IgA deficiency in PA patients. Perhaps the PA patients with hypogammaglobulinemia or IgA deficiency represent a distinct and genetically different type of PA.

Our results give further proof of a different pathogenesis in PA and most cases of SAG. Further study of the participation of immune complexes in the development of AG is necessary to elucidate not only circulating, but also local immune complexes.

REFERENCES

1. Hrnčíř, Z., Tichý, M. Organ non-specific humoral immunity during ageing. Sborník vědeckých prací Lékařské fakulty University Karlovy v Hradci Králové, 1975, 18, 1/2.
2. Hašková, V., Kašlík, J., Matl, I., Matějísková, M. Nové způsoby stanovení cirkulujících imunokomplexů v lidských sérech. Cas. lek. čes., 1977, 116, 436—437.
3. Ríha, I., Hašková, V., Kašlík, J., Maierová, M., Stránský, J. Precipitation of human sera in the presence of 3.75% polyethylene glycol. Evidence of immune complexes. J. Immunology, in press.
4. Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immune diffusion Immunochemistry, 1965, 2, 235—246.
5. Fahey, J. L., McKalvey, E. M. Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody agar plates. J. Immunology, 1965, 94, 84—90.
6. Fixa, B., Komárková, O. Imunologické pojetí atrofické gastritidy a perniciózní anémie. Thomayerova sbírka, Nr. 470, Avicenum Zdravotnické nakladatelství, 1974.
7. Glass, G. B. J., Pitchumoni, C. S. Atrophic gastritis. Structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes and clinical associations and sequelae. Human Pathology, 1975, 6, 219—250.
8. Salupere, V., Nutt, H., Järve, E. Lymphocytes blast-transformation test in vitro in cases of chronic gastritis. Scand. J. Gastroenterol., 1972, 7, 215—220.
9. Uibo, R., Salupere, V., Vanajuur, T., Kupits, M. Humoral and cell-mediated antibodies to gastric antigens in chronic gastritis. Acta et commentat. Univers. Tartuensis, 1976, 385, 50—58.
10. Hennes, A. R., Sevelius, H., Lewellyn, T., Joel, W., Woods, A. H., Wolf, S. Atrophic gastritis in dogs. Arch. Pathol., 1962, 73, 281—287.
11. Fixa, B., Vejborna, O., Komárková, O., Langr, F., Pařízek, J. On the immunologically induced gastric atrophy in dogs. Gastroenterologia (Basel), 1964, 102, 331—338.
12. Andrada, J. A., Rose, N. R., Andrada, E. C. Experimental autoimmune gastritis in the rhesus monkey. Clin. Exp. Immunology, 1969, 4, 293—310.
13. Fixa, B., Komárková, O., Vejborna, O., Langr, F., Brzek, V. Transfer of experimental gastric lesions in dogs by means of thoracic duct cells. Suppl. Sborník vědeckých prací Lékařské fakulty University Karlovy, 1970, 13, 169—174.
14. Tanaka, N., Glass, G. B. J. Effect of prolonged administration of parietal cell antibodies from patients with atrophic gastritis and pernicious anemia on the parietal cell mass and hydrochloric acid output in rats. Gastroenterology, 1970, 58, 482—494.
15. Jacob, E., Glass, G. B. J. The participation of complement in the parietal cell antigen-antibody reaction in pernicious anemia and atrophic gastritis. Clin. Exp. Immunology, 1969, 5, 141—153.
16. Pöttgen, W., Kindler, U. Immunoglobuline bei perniziöser Anämie. Dtsche med. Wschr., 1972, 97, 682—686.
17. Schmidt-Wilcke, H. A., Lapp, M., Lorenz-Meyer, H. Immunoglobulingehalt des Magensaftes von Patienten mit chronischatrophischer Gastritis und Leberzirrhose. Z. Gastroenterologie, 1974, 12, 459—466.
18. Odgers, R. J., Wangel, A. G. Abnormalities in IgA-containing mononuclear cells in the gastric lesions of pernicious anaemia. Lancet, 1968, 2, 846—849.

19. Selroos, O., von Knorring, J. Immunoglobulins in pernicious anaemia. *Acta Med. Scand.*, 1973, 194, 571—574.
20. Zimmermann, S., Kratzsch, K.-H., Lewicki, I., Bittner, W. Das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei chronischer Gastritis. *Z. ges. Inn. Medizin*, 1970, 25, 709—712.
21. Twomey, J. J., Jordan, P. H., Jarrold, T., Trubowitz, S., Ritz, N. D., Conn, H. O. The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. *Amer. J. Med.*, 1969, 47, 340—350.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ И ПЕРНИЦИОЗНОЙ АНЕМИИ

Б. Фикса, О. Комаркова, З. Хрнчирж, М. Тихий

Резюме

Циркулирующие растворимые иммунные комплексы и сывороточные иммуноглобулины исследовали у 23 больных пернициозной анемией и у 16 больных атрофическим гастритом. Средние показатели циркулирующих иммунных комплексов в этих группах больных достоверно не отличались от контрольной группы, однако при пернициозной анемии они были достоверно выше, чем при атрофическом гастрите ($p < 0,05$). Тем самым пернициозная анемия отличается от атрофического гастрита.

Уровень IgG был при пернициозной анемии и атрофическом гастрите выше, чем у лиц контрольной группы. Между циркулирующими иммунными комплексами и уровнем сывороточных иммуноглобулинов не было выявлено корреляции.

ЧАСТОТА АНТИТЕЛ К ОБКЛАДОЧНЫМ КЛЕТКАМ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т. А. Воробьева, Р. М. Уйбо, В. П. Салупере

ЦМНИЛ и кафедра факультетской терапии
Тартуского государственного университета

Доступные литературные источники приводят противоречивые данные о частоте положительных иммунологических реакций к слизистой желудка при язвенной болезни [1—19]. Кроме того, для определения циркулирующих антител к обкладочным клеткам желудка нередко использовалась различная методика и антигены (таблица 1). Ряд авторов, например, О. Я. Гриншпун и соавт. [2, 3, 4], Л. И. Геллер и Э. А. Светачева [7], Т. С. Сильченко и соавт. [10] диагноз язвенной болезни ставили на основании преимущественно рентгенологического исследования, не подтверждая его эндоскопически.

Исходя из этого, целью нашей работы было выявление частоты антител к обкладочным клеткам желудка у больных язвенной болезнью и установление зависимости между наличием или отсутствием антител к желудку и сопутствующим гастритом у этих больных.

Материал и методика

Антитела к обкладочным клеткам желудка определялись у 186 больных. Среди них было 98 больных язвой желудка (66 мужчин и 32 женщины в возрасте от 26 до 74 лет), 83 больных язвой двенадцатиперстной кишки (67 мужчин и 16 женщин в возрасте от 20 до 71 года), двое больных комбинированной язвой (мужчина 38 лет и женщина 61 год) и три — после резекции желудка (двое мужчин 32 и 72 лет и одна женщина 58 лет).

Диагноз язвы желудка или двенадцатиперстной кишки был подтвержден при помощи фибергастроскопии. 55 больным, среди которых был 51 больной язвой желудка (34 мужчин и 17 жен-

Т а б л и ц а 1

Результаты определения циркулирующих антител к обкладочным клеткам
желудка у больных язвенной болезнью

Автор	Год иссле- дования	Больные язвой желудка			Больные язвой двенадцати- перстной кишки		
		Число боль- ных	Положительные результаты		Число боль- ных	Положительные результаты	
			Абсолют- ное число	Процент		Абсолют- ное число	Процент
W. J. Irvine и соавт. [1]	1965	20	0	0	35	1	3
R. E. Kravetz и соавт. [6]	1967	17	3	17	79	2	2,5
G. B. J. Glass и соавт. [8]	1968	—	—	—	15	0	0
B. P. Caluцере [9]	1969	40	13	28	54	7	12
U. Serafini и соавт. [11]	1970	35	2	5,6	23	2	8,6
B. Fixa и соавт. [13]	1972	23	4	17,4	34	4	11,7
P. Reitzig и соавт. [14]	1973	124	21	16,9	—	—	—
O. B. Киреева [16]	1975	15	3	20	55	3	5,4
B. M. Pullimood и соавт. [17]	1975	4	0	0	40	2	5
B. Ungar и соавт. [18]	1976	—	—	—	200	10	5
I. Balanzo и соавт. [19]	1977	75	4	5	75	1	1,3

щин в возрасте от 26 до 74 лет), одна больная комбинированной язвой и три лица после резекции желудка, наряду с гастроскопией была произведена прицельная гастробиопсия для установления зависимости между наличием или отсутствием антител к желудку и сопутствующим гастритом. Гистологическая картина была при этом классифицирована на нормальную слизистую, на гастрит без атрофии и на атрофический гастрит (В. П. Салупере [9]).

Антитела к обкладочным клеткам определялись методом прямой иммунофлюоресценции (В. П. Салупере [9]). Антигеном служили криостатные срезы из слизистой тела желудка белой крысы. Для проверки клеточно- и органспецифичности флюоресценции антигеном служили срезы из почки и печени белой крысы. В качестве люминисцирующей сыворотки использовалась кроличья сыворотка против глобулинов человека (Институт эпидемиологии и микробиологии им. И. Ф. Гамалеи). Положительными считались те реакции, которые выражались светло-зеленой флюоресценцией цитоплазмы обкладочных клеток. Результаты оценивались по системе плюсов.

Полученные данные обрабатывались статистически при помощи критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Антитела к обкладочным клеткам желудка были найдены у 9 из 98 больных язвой желудка (9,1%), у 5 из 83 больных язвой двенадцатиперстной кишки (6%) и у одного лица после резекции желудка.

Наши данные трудно сопоставить с результатами, полученными теми авторами, которые использовали для выявления антител к слизистой оболочке желудка другую методику — реакцию связывания комплемента (РСК) и другой антиген — слизистую частично резецированных желудков и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 4, 7, 10, 15].

Если же сопоставить наши данные и результаты тех авторов, которые использовали метод иммунофлюоресценции и в качестве антигена применяли срезы из фундальной части желудка белой крысы, то видно, что нами получена меньшая частота (9,1%) антител к обкладочным клеткам у больных язвой желудка, чем по данным R. E. Kravetz и соавт. [6], В. Fixa и соавт. [13], P. Reitzig и соавт. [14], О. В. Киреевой [16] — 17%; 17,4%; 16,9% и 20% соответственно. По-видимому, здесь могло сыграть роль свойство флюоресцирующей антисыворотки, а, возможно, и то, что мы учитывали только явноположительные реакции (которые оценивались двумя и большим числом плюсов). Приблизительно такую же частоту антител, как и мы (5,6% и 5% соответственно), обнаружили U. Serafini и соавт. [11] и J. Balanzo и соавт. [19].

Однако W. J. Irvine и соавт. [1], исследуя 20 больных язвой желудка, ни у одного не обнаружили антител к обкладочным клеткам желудка.

Что касается частоты наличия антител к обкладочным клеткам у больных язвой двенадцатиперстной кишки, то наши результаты мало отличаются от результатов W. J. Irvine и соавт. [1], R. E. Kravetz и соавт. [6], U. Serafini и соавт. [11], B. Fixa и соавт. [13], О. В. Киреевой [16] и В. М. Pulimood и соавт. [17].

Одной из задач нашего исследования было выяснить, имеется ли корреляция между наличием или отсутствием антител к желудку с сопутствующим гастритом у больных язвенной болезнью.

Исследуя слизистую оболочку фундальной части желудка у 55 больных, были получены следующие данные: нормальную слизистую имели 27 человек, гастрит без атрофии — 10 и атрофический гастрит — 18. Среди обследованных 55 человек атрофический гастрит тела желудка и антитела к обкладочным клеткам желудка наблюдались одновременно только у одного лица, причем у него 2 года назад был резецирован желудок по поводу язвы желудка. По данным W. J. Irvine и соавт. [1], I. M. Fischer и соавт. [5], В. П. Салупере [9], В. М. Pulimood и соавт. [17], I. Balanzo и соавт. [19] у лиц с резецированным желудком антитела к обкладочным клеткам обнаруживаются весьма редко или совсем отсутствуют, несмотря на очень частое наличие гастрита культи желудка. P. Reitzig и соавт. [14] считают, что ограниченные поражения слизистой желудка, обусловленные язвой или резекцией желудка, не являются причиной повышенного образования антител к обкладочным клеткам. Авторы обнаружили у 20% лиц с резецированным желудком антитела к обкладочным клеткам. Однако, по их мнению, это не отличается от частоты этих антител у лиц с неизменной слизистой желудка.

Между тем, S. Aukee и K. Krohn [12], исследуя 31 больного язвой желудка и язвой двенадцатиперстной кишки, обнаружили до операции антитела к обкладочным клеткам у одного больного, а после операции — у шести. Было замечено, что титр антител к обкладочным клеткам в некоторых случаях после операции повышается. Авторы предполагают, что повреждение ткани после операции приводит к высвобождению антигенов в циркуляцию, что оказывает действие на иммунную систему организма и приводит к образованию антител. Возможно, что такой процесс имел место и в нашем случае. Однако не исключено, что у этого человека с резецированным желудком антитела к обкладочным клеткам были до резекции и сохранились после нее.

Что касается сопоставления наличия антител к обкладочным клеткам и морфологической структуры слизистой оболочки фундальной части желудка, то, по данным P. Reitzig и соавт. [14], О. В. Киреевой [16], I. Balanzo и соавт. [19], U. Serafini и C. Ma-

sala [20], антитела к обкладочным клеткам у больных язвенной болезнью находятся в определенной зависимости от сопутствующего хронического гастрита. Однако в результате нашего исследования у 16 больных язвой желудка, у которых гистологически был доказан атрофический гастрит, антитела к обкладочным клеткам не были обнаружены. На подобное явление указывают также и U. Serafini и C. Masala [20]. Возможно, что наличие атрофического гастрита не является еще основой для образования противожелудочных антител при язвенной болезни.

Таким образом, антитела к обкладочным клеткам желудка у больных как язвой желудка, так и язвой двенадцатиперстной кишки встречаются относительно редко, практически с той же частотой, что и в популяции в целом. Поэтому весьма вероятно, что антитела к обкладочным клеткам не являются причиной возникновения язвы, следствием язвы или также следствием гастрита, сопутствующего язве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Irvine, W. J., Davies, S. H., Teitelbaum, S., Delamore, I. W., Williams, A. W. The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 124, 657—691.
2. Гриншпун О. Я. Обнаружение у больных язвенной болезнью антител к антигену, приготовленному из слизистой оболочки и двенадцатиперстной кишки человека. — *Тер. арх.*, 1966, 6, 30—32.
3. Гриншпун О. Я., Гриншпун О. Г. К вопросу о патогенезе язвенной болезни. — *Врач. дело*, 1966, 1, 139—140.
4. Гриншпун О. Я., Подкопаева А. М. Выявление антител как дополнительный метод диагностики язвенной болезни. — *Врач. дело*, 1966, 9, 32—34.
5. Fischer, J. M., Mackay, I. R., Taylor, K. B., Ungar, B. An immunological study of categories of gastritis. *Lancet*, 1967, 1, 176—180.
6. Kravetz, R. E., Van Noorden, S., Spiro, H. M. Parietal-cell antibodies in patients with duodenal ulcer and gastric cancer. *Lancet*, 1967, 1, 235—237.
7. Геллер Л. И., Светачева Э. А. Об одном дискуссионном механизме развития язвенной болезни. — *Врач. дело*, 1968, 9, 147—148.
8. Glass, G. B. J., Brus, I., Jacob, E., Siegel, H. J., Tanaka, N., Weisberg, H., Jamaguchi, N. Immunological differentiation of etiologic types of atrophic gastritis. *Trans. Assoc. Ann. Physicians*, 1968, 81, 288—301.
9. Салупере В. П. Хронический гастрит при язвенной болезни (патогенетические особенности хронического гастрита). Дисс. докт. Тарту, 1969.
10. Сильченко Т. С., Канишев П. А., Вчерашняя И. Н. Иммунологические показатели у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом. — *Врач. дело*, 1969, 2, 48—50.
11. Serafini, U., Masala, C., Pala, A. M. Studies on gastric autoimmunity. *Excerpta Medica Int. Congr. Ser.* No 232, 1970, 339—349.
12. Auken, S., Krohn, K. Occurrence and progression of gastritis in patients operated on for peptic ulcer. *Scand. J. Gastroent.*, 1972, 7, 541—546.
13. Fixa, B., Komárková, O., Nožička, Z. Clinical significance of gastric antibodies. *Acta et commentat. Univers. Tartuensis*, 1972, 297, 65—72.

14. Reitzig, P., Lisewski, G., Apostoloff, S. Schulz, J., Fezeu-Barry, P. Belegzellantikörper bei Ulcus ventriculi und Zustand nach Magenresektion. Dtsch. Gesundh.-Wesen, 1973, 22, 1033—1034.
15. Иноземцева Э. С. Гиперчувствительность немедленного и замедленного типа при хронических гастритах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дисс. канд., Ташкент, 1974.
16. Киреева О. В. Клинико-морфологические исследования хронического гастрита с циркулирующими антителами к обкладочным клеткам. Дисс. докт. Л., 1975.
17. Pulimood, B. M., Knudsen, A., Coghill, N. F. Gastric mucosa after partial gastrectomy. Gut, 1976, 17, 463—470.
18. Ungar, B., Francis, C. M., Counting, D. Y. Antibody to parietal cells in patients with duodenal ulcer, and relations to pernicious anaemia. Med. J. Aust., 1976, 2, 900—902.
19. Balanzo, J., Robilotta Zeitune, I. M., Vilardell, F. Significado de los anticuerpos anticelulas parietales en la historia natural de los gastritis. Rev. Clin. Esp., 1977, 144, 173—175.
20. Serafini, U., Masala, C., Diagnostic significance of gastric parietal cell antibodies. Folia Allergol. Immunol. Clin., 1975, 22, 450—457.

THE OCCURRENCE OF PARIETAL CELL ANTIBODIES IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

T. Vorobyova, R. Uiibo, V. Salupere

Summary

A total of 98 patients with gastric ulcer, 83 patients with duodenal ulcer, two patients with simultaneous gastric and duodenal ulcer and three gastrectomized patients were studied. The presence of parietal cell antibodies (PCA) was determined by indirect immunofluorescence test, using rat gastric mucosa as antigen.

PCA were revealed in 9 (9.1 per cent) patients with gastric ulcer, in 5 (6.0 per cent) patients with duodenal ulcer and in one gastrectomized patient. In 55 patients (51 patients with gastric ulcer) the state of gastric fundal mucosa, assessed by histological examination of gastrobiopsy specimens, was compared with PCA incidence. Atrophic fundal gastritis and PCA were simultaneously revealed only in a patient who had undergone gastrectomy two years before. Our results support the opinion that PCA are rarely observed in patients with gastric or duodenal ulcer and are not correlated with atrophic fundal gastritis in these patients.

АНТИТЕЛА К ОБКЛАДОЧНЫМ КЛЕТКАМ ЖЕЛУДКА У КРОВНЫХ РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА И ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

У. Я. Вальдя, Р. М. Уйбо

Центральная больница Харьюского района
и ЦМНИЛ Тартуского государственного университета

Многими авторами, как К. L. Becker [1], В. Schyrga [2], С. Слипчак [3], Е. Greagan и J. F. Fraumeni [4] отмечено семейное распространение рака желудка. При этом и гастритические изменения у кровных родственников больных раком желудка также считаются генетически обусловленными [5—7].

В последние годы стали уделять все больше и больше внимания иммунологическим процессам у больных раком желудка и хроническим гастритом. Однако меньше изучены иммунологические реакции у кровных родственников больных раком желудка и хроническим гастритом [4, 7, 8—11].

В связи с этим на наличие антител к обкладочным клеткам желудка нами обследованы кровные родственники больных хроническим гастритом и раком желудка, а также лица из медицинской популяции.

Материал и методика

Нами обследованы 48 кровных родственников первой и второй степени родства (76,2%) 11 больных раком желудка и 48 кровных родственников (73,8%) 12 больных хроническим гастритом. Диагнозы хронического гастрита и рака желудка были гистологически подтверждены. К обеим группам кровных родственников были составлены соответствующие по полу и возрасту контрольные группы из 48 лиц, находящихся на лечении по поводу других болезней в Центральной больнице Харьюского района Эстонской ССР.

Среди 48 кровных родственников больных раком желудка было 19 мужчин и 29 женщин (средний возраст — 42,2 года).

Средний возраст лиц соответствующей контрольной группы был 39,5 лет. Среди 48 кровных родственников больных хроническим гастритом было 13 мужчин и 35 женщин (средний возраст — 36,9 года). Средний возраст соответствующей контрольной группы был 36,3 года.

У всех 192 обследованных были определены антитела к обкладочным клеткам желудка по методу непрямой иммунофлюоресценции [12, 13] и произведена аспирационная гастробиопсия по общепринятой методике [14]. Гистологическая картина слизистой оболочки желудка оценивалась по общеизвестным критериям [15, 16]. Всем кровным родственникам больных раком желудка и хроническим гастритом было сделано рентгенологическое исследование желудка для исключения язвы, полипов или рака желудка. Полученные данные обрабатывались статистически по методу регрессионного анализа (И. Петерсен [17]).

Результаты

Антитела к обкладочным клеткам желудка не были обнаружены ни у одного кровного родственника больных раком желудка. Зато 7 (14,5%) кровных родственников больных хроническим гастритом и по одному лицу (2,1%) в контрольных группах имели антитела. Разница в наличии антител к обкладочным клеткам желудка у кровных родственников больных хроническим гастритом и раком желудка статистически достоверна ($p < 0,05$). Статистически достоверно чаще выявлены антитела к обкладочным клеткам желудка среди родственников больных хроническим гастритом по сравнению с лицами соответствующей контрольной группы ($p < 0,05$). В то же время статистически достоверной разницы между наличием антител к обкладочным клеткам желудка у кровных родственников больных раком желудка и лиц контрольной группы выявлено не было ($p > 0,05$).

Хронический фундальный гастрит обнаружили у 30 (62,5%) кровных родственников больных раком желудка, что статистически не отличается от частоты наличия (27 случаев) хронического гастрита среди кровных родственников больных хроническим гастритом ($p < 0,05$).

В контрольной группе хронический гастрит был обнаружен у 17 лиц (34,8%), что достоверно реже, чем у кровных родственников больных хроническим гастритом ($p < 0,05$). Также в достоверно меньшем числе случаев ($p < 0,05$), чем у кровных родственников больных раком желудка, хронический гастрит был обнаружен у лиц соответствующей контрольной группы (19 случаев (39,5%)).

У двух больных из контрольных групп и у трех кровных род-

Т а б л и ц а

**Распределение антител к обкладочным клеткам желудка
по обследованным группам и по гистологической картине
слизистой оболочки желудка**

Группа		Родственники больных хро- ническим гастритом	Родственники больных раком желудка	Контрольная группа род- ственников больных раком желудка	Контрольная группа родст- венников боль- ных хрониче- ским гастритом	Всего					
Состояние фундальной слизистой оболочки желудка	Антитела к обкладочным клеткам желудка	+	+	+	+	+					
Нормальная слизистая оболочка		3	18	—	18	1	28	1	30	5	94
Поверхностный гастрит		—	5	—	13	—	6	—	6	—	30
Атрофический гастрит		4	16	—	12	—	11	—	10	4	49
Атрофический гастрит с кишечной метаплазией		—	2	—	5	—	2	—	1	—	10
Всего:		7	41	—	48	1	47	1	47	9	183

ственников больных хроническим гастритом имелись антитела к обкладочным клеткам желудка при наличии нормальной фундальной слизистой оболочки. У четырех родственников больных хроническим гастритом, у которых обнаружены антитела к обкладочным клеткам желудка, был хронический фундальный гастрит. Среди остальных 41 кровного родственника больных хроническим гастритом, у которых антител к обкладочным клеткам желудка обнаружено не было, у 18 слизистая фундальной части желудка была гистологически нормальной, у пяти был поверхностный гастрит и у 18 — атрофический фундальный гастрит, при этом в двух случаях имела место кишечная метapлазия. Среди 47 лиц соответствующей контрольной группы, у которых не обнаружили антител к обкладочным клеткам желудка, 30 человек имели гистологически нормальную слизистую фундальной части желудка, 6 — поверхностный гастрит, 11 — атрофический гастрит, притом один из них с кишечной метapлазией.

Из 48 кровных родственников больных раком желудка у 18 слизистая фундальной части желудка была нормальной, у 13 имел место поверхностный гастрит и у 15 — атрофический гастрит тела желудка. Среди последних у 5 была кишечная метapлазия, у одного резецирован желудок по поводу язвы двенадцатиперстной кишки и у одного рак желудка. Из 47 лиц соответствующей контрольной группы, у которых антител к обкладочным клеткам желудка не обнаружили, гистологически нормальную слизистую тела желудка имели 28 человек, у 6 был поверхностный фундальный гастрит и у 13 был атрофический фундальный гастрит, в том числе у двух с кишечной метapлазией (табл.).

Обсуждение результатов

Хронический гастрит у кровных родственников больных хроническим гастритом и кровных родственников больных раком желудка наблюдается с одинаковой частотой. Однако антитела к обкладочным клеткам были найдены только у кровных родственников больных хроническим гастритом — всего у 7 из 48 (14,5%) обследованных лиц.

Как и K. Varis [8], мы нашли антитела к обкладочным клеткам желудка и при гистологически нормальной фундальной слизистой оболочке. Все эти 5 человек были моложе 30 лет. Можно предположить, что у этих лиц в будущем возникнет хронический гастрит. Как считает G. B. J. Glass и соавт. [18], с углублением поражения слизистой оболочки желудка, частота наличия антител к обкладочным клеткам желудка увеличивается.

Несмотря на большую частоту хронического гастрита среди кровных родственников больных раком желудка, антител к

обкладочным клеткам желудка мы у них не нашли. В. П. Салупере и В. М. Катаева [7], обследуя родственников больных раком желудка, также редко обнаруживали у них антитела к обкладочным клеткам желудка. Лица контрольных групп болели хроническим гастритом относительно редко, но в единичных случаях у них выявлены антитела к обкладочным клеткам желудка. Наши 2,1% в медицинской популяции соответствуют нижнему пределу, полученному у здоровых Р. Ashurt [19] (2—9%) и В. Салупере [12] (2—8%).

Таким образом, следует предположить, что хронический гастрит у кровных родственников больных раком желудка, как и у самих больных раком желудка, не связан с иммунологическими сдвигами, так как антитела к обкладочным клеткам желудка обнаруживаются очень редко. R. E. Krawetz и соавт. [20], Р. Ashurt [19] и В. Ungar [21] выявляли антитела к обкладочным клеткам у больных раком желудка не чаще, чем у здоровых людей. Вероятно, способность иммунологических систем реагировать выработкой желудочных антител в какой-то степени передается по наследству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Becker, K. L. Genetical aspects of gastrointestinal disease. *Med. Clin. North Am.*, 1968, 52, 1273—1285.
2. Schyra, B. *Präkanzerosen der Verdauungstrakt*. Dresden, 1971.
3. Слипчак С. М. Рак желудка. Киев, 1972.
4. Greagan, E. T., Fraumeni, J. F. Familial gastric cancer and immunological abnormalities. *Cancer*, 1973, 32, 1325—1331.
5. Kekki, M., Ihamäki, T., Varis, K., Isokoski, M., Lehtola, J., Heinonen, G., Siurala, M. Age of gastric cancer patients and susceptibility to chronic gastritis in their relatives. *Scand. J. Gastroent.*, 1973, 8, 673—679.
6. Kekki, M., Ihamäki, T., Sipponen, P., Hovinen, E. Heterogeneity in susceptibility to chronic gastritis in relatives of gastric cancer patients with different histology of carcinoma. *Scand. J. Gastroent.*, 1975, 10, 737—745.
7. Салупере В. П., Катаева В. М. Частота и особенности хронического гастрита у родственников больных раком желудка. — *Тер. арх.*, 1976, № 3, 86—88.
8. Varis, K. A family study of chronic gastritis. Histological, immunological and functional aspects. *Scand. J. Gastroent.*, 1975, 6, Suppl. 13.
9. Салупере В. П., Уйбо Р. М. Аутоиммунные реакции к желудочным антигенам при хроническом гастрите в связи с семейной предрасположенностью к раку желудка. — В сб.: *Аспекты иммунодиагностики злокачественных опухолей*. Таллин, 1976, 57—59.
10. Ihamäki, T., Kekki, M., Varis, K., Siurala, M. Family patterns of antro-fundal gastritis. *Acta Hepato-gastroenterol.*, 1976, 23, 345—350.
11. Varis, K., Stenman, U.-H., Lehtola, J., Siurala, M. Gastric lesion and pernicious anemia: a family study. *Acta Hepato-gastroenterol.*, 1978, 25, 62—67.
12. Салупере В. П. Хронический гастрит при язвенной болезни (патогенетические особенности хронического гастрита). Дисс. докт., Тарту, 1969.

13. Уйбо Р. М., Салупере В. П., Ванаюур Т. О., Купитс М. Ю. Гуморальные и клеточные антитела к желудочным антигенам при хроническом гастрите. — Уч. зап. Тартуского гос. ун-та, 1976, 385, 50—58.
14. Салупере В. П. О гастробиопсии. — Клин. мед., 1961, 125—127.
15. Elster, K., Reiss, S., Heinkel, K. Histotopographische Untersuchung über die intestinal Metaplasia in Karzinom und Ulkusmagen. Z. Ges. inn. Med., 1960, 15, 1053—1058.
16. Wolff, G. Chronische Gastritis. Leipzig, 1974.
17. Петерсон И. Программа для ЭЦВМ «Минск-2» вып. 2. Таллин, 1966.
18. Glass, G. B. J., Brus, I., Jacob, E., Siegel, H. I., Tanaka, N., Weisberg, H., Yamaguchi, N. Immunological differentiation of etiological types of atrophic gastritis. Trans. Assoc. Am. Physicians, 1968, 81, 288—301.
19. Ashurst, P. M. Parietal-cell antibodies in patients undergoing gastric surgery. Brit. Med. J., 1968, 2, 647—649.
20. Kravetz, R. E., Van Noorden, S., Spiro, H. M. Parietal cell antibodies in patients with duodenal ulcer and gastric cancer. Lancet, 1967, 1, 235—237.
21. Ungar, B., Strickland, R. G., Francis, C. M. The prevalence and significance of circulating antibodies to gastric intrinsic factor and parietal cells in gastric carcinoma. Gut, 1971, 12, 903—905.

PARIETAL CELL ANTIBODIES IN THE RELATIVES OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER AND CHRONIC GASTRITIS

U. Valdja, R. Uibo

S u m m a r y

48 first- and second-degree relatives of patients with gastric cancer, 48 first- and second-degree relatives of patients with chronic gastritis and control hospital patients corresponding to them by sex and age were studied. The state of the gastric body mucosa was assessed in these persons by means of the histological examination of suction biopsy specimens. Serum parietal cell antibodies (PCA) were determined by means of the indirect immunofluorescence test.

PCA had a significantly higher incidence in the group of relatives of patients with chronic gastritis than in the corresponding control group. In the group of relatives of patients with gastric cancer PCAs were not detected, although the occurrence of chronic gastritis in this group had the same frequency as in the group of relatives of patients with chronic gastritis.

It is supposed that chronic gastritis in relatives of patients with gastric cancer, like chronic gastritis in patients with gastric cancer, is not associated with immunological reactions to the gastric mucosa, and therefore differs immunologically from chronic gastritis in relatives of patients with chronic gastritis.

HUMORAL IMMUNITY AND CHRONIC GASTRITIS IN FAMILIES OF PATIENTS WITH ADULT PERNICIOUS ANAEMIA

K. Varis, T. Ihamäki, P. Sipponen

Gastroenterological Unit, Second Department of Medicine,
University of Helsinki.

The gastric mucosal lesion in idiopathic chronic gastritis is characterized by increased round cell infiltration. These "inflammatory cells", lymphocytes and plasma cells, are regarded as immunologically competent cells [1, 2]. This suggests that immunological phenomena may participate in the pathogenesis of chronic gastritis. The pathogenetic significance of immunological factors is, however, still obscure. Both cell mediated and humoral immunity seem to be related to severe atrophic body gastritis with or without pernicious anaemia [3, 4, 5], in which round cell infiltration is usually minimal or absent. The examination of this "burnt out" end stage of chronic gastritis will reveal only partial information on the pathogenesis of this disease because the immunological status may vary during the progression of gastritis. This makes it necessary to examine and follow up earlier stages of the process. Pernicious anaemia is to some degree genetically determined [6, 7, 8]. Accordingly, it is probable that different stages of chronic gastritis promoting the development of severe atrophic body gastritis can be found best in families of patients with pernicious anaemia.

Material and methods

68 probands with adult pernicious anaemia were consecutive patients treated at the Medical Outpatient Clinic of the Meilahti Hospital, Helsinki. The mean age of the probands was 62.5 years (range 22—88) and the male/female ratio 0.39.

Of all first-degree relatives of the pernicious anaemia probands

183 (72%) accepted the invitation. Their mean age was 46.2 years (range 16—87) and the male/female ratio 0.80.

The controls were 354 first-degree relatives of 78 probands who had been computer matched with 78 subjects with gastric carcinoma and they could well be regarded as representing the Finnish general population. The mean age of controls was 46.3 years (range 16—86) and the male/female ratio 0.87. A close description of the series and controls is given elsewhere [9].

The gastric biopsies were obtained by the Olympus GIF gastro-scope. At least 4 specimens were obtained from the middle of the antrum and 6 specimens were taken from the anterior wall and greater curvature of the midbody. In controls 10 to 14 biopsies were taken from the gastric body. The specimens were processed in the usual way, and the classification of gastritis is given elsewhere [10].

Parietal cell antibodies were determined by the indirect immunofluorescence method, using bivalent rabbit-antihuman-IgG-IgM-globulin conjugated with fluorescein isothiocyanate [11]. A titer of 1:1 was considered positive.

Blocking antibodies against intrinsic factor were demonstrated and titrated by the charcoal method of Ardeman-Chanarin [12].

Results

Morphological state of the gastric mucosa

Biopsies from 59 pernicious anaemia probands were studied and all had total or almost total loss of normal body glands. 75% of them had normal antral mucosa in all specimens, 9% had superficial gastritis and 16% had atrophic gastritis. Round cell infiltration was minimal or absent in the body in 73% and in the antrum in 83%.

In the pernicious anaemia relatives the total prevalence of chronic body gastritis was 63% and that of antral gastritis 47%. In the body area 13% had severe atrophic gastritis, 13% slighter forms of atrophic gastritis, 37% superficial gastritis and 37% normal mucosa. 70% of relatives with severe atrophic body gastritis had minimal or absent round cell infiltration in the body mucosa. In these relatives the antral mucosa was normal in 78%, superficial gastritis was detected in 13% and only 9% had atrophic gastritis.

Total prevalence of chronic gastritis in the body was 59% in controls but only 1% had severe atrophic body gastritis. Some degree of antral gastritis was found in 63% of controls.

Table 1

Occurrence of parietal cell antibodies in relation to the gastric mucosal status

	Normal	Superficial gastritis	Slight & moderate atrophic gastritis	Severe atrophic gastritis	Pernicious anaemia probands
Number of cases	64	65	23	23	63
Percentage of PCA-positive cases	13%	11%	12%	65%	40%
Mean age of PCA-positive cases	55.6	46.6	48.0	57.1	64.7

Parietal cell antibodies

Parietal cell antibodies were found in 40% of the pernicious anaemia probands, in 19% of their relatives and in 7% of the controls. The difference between the relatives and controls was statistically significant (<0.01). 65% of relatives with severe atrophic body gastritis had parietal cell antibodies (Table 1). 13% of relatives with normal body mucosa had these antibodies but only 3% of control subjects without body gastritis had them. The mean age of relatives with normal body mucosa and parietal cell antibodies was 55.6 years and that of relatives with normal body mucosa and without parietal cell antibodies 38.2 years. The mean age of relatives with some degree of chronic gastric and parietal cell antibodies was 52.9 years. High titers, above 1:1000, were found mainly in pernicious anaemia probands and in relatives with severe atrophic body gastritis.

Intrinsic factor antibodies

Circulating intrinsic factor antibodies were found only in connection with overt pernicious anaemia or severe atrophic body gastritis. These antibodies were found in 44% of probands with overt adult pernicious anaemia, in 3.3% of their relatives and in 1.7% of the controls.

Family aggregation of abnormalities

Severe atrophic body gastritis with normal or almost normal antrum tended to be aggregated in certain families who also showed aggregation of parietal cell antibodies (Tables 2—3). Two families had an aggregation of parietal cell antibodies without aggregation of severe atrophic body gastritis (Table 4).

Table 2

Aggregation of severe atrophic body gastritis and parietal cell antibodies in the family of a proband with overt pernicious anaemia

Subject	Age	Histology of the gastric mucosa		Parietal cell antibodies
		Body	Antrum	
Proband	48	A3	N	
Mother	74	*		
Sister	46	S	A1	1 : 100
Brother	43	S	A1	no
Sister	40	A3	N	no
Brother	38	S	S	1 : 100
Sister	35	S	S	no
Daughter	20	N	N	no
Daughter	18	A3	N	no
				1 : 100

*) no biopsies, achlorhydria

N=Normal mucosa

S=Superficial gastritis

A1=Slight atrophic gastritis

A3=Severe atrophic gastritis

Table 3

Aggregation of severe atrophic body gastritis and parietal cell antibodies in the family of a proband with overt pernicious anaemia

Subject	Age	Histology of the gastric mucosa		Parietal cell antibodies
		Body	Antrum	
Proband	53	A3	N	1 : 10
Mother	77	A3	N	1 : 1000
Sister	49	N	N	1 : 100
Sister	48	A3	N	1 : 100
Daughter	29	S	S	no
Daughter	29	S	S	no
Daughter	27	N	N	no

N=Normal mucosa

S=Superficial gastritis

A3=Severe atrophic gastritis

Table 4

Aggregation of parietal cell antibodies without aggregation of severe atrophic body gastritis in the family of a proband with overt pernicious anaemia

Subject	Age	Histology of the gastric mucosa		Parietal cell antibodies
		Body	Antrum	
Proband	62	A3	A1	1:100
Brother	53	S	A1	1:100
Brother	50	N	A1	1:10
Son	24	S	S	1:10

N=Normal mucosa

S=Superficial gastritis

A1=Slight atrophic gastritis

A3=Severe atrophic gastritis

Discussion

Chronic gastritis can be classified into subgroups with different biological behaviour [10, 13, 14, 15, 16] according to morphological, functional and immunological alterations. Severe atrophic body gastritis with hypofunction of the fundal area and associated with circulating autoantibodies forms a pattern called type A gastritis (16). One single major inherited factor, the "A-factor", seems to participate in the development of the mucosal lesion in type A gastritis and is possibly the main cause of it [9, 17]. What then is the significance of parietal cell and intrinsic factor antibodies in the pathogenesis of the mucosal lesion in type A gastritis and what is their relationship to the A factor? Some animal experiments indicate that parietal cell antibodies may damage the function and morphology of parietal cells [18, 19, 20]. However, there is no conclusive evidence for a cytotoxic effect of parietal cell antibodies in man. In this study, 13% of relatives of probands with pernicious anaemia who had normal gastric body mucosa had parietal cell antibodies. Their mean age (55.6 years) was higher than that in all pernicious anaemia relatives (46.6 years) and in parietal cell antibody positive relatives with chronic gastritis (52.9 years). This indicates that people in the first group with a rather high mean age had no liability to chronic body gastritis despite the presence of parietal cell antibodies. However, this does not exclude the possibility that high titers of parietal cell antibodies could act as a cofactor in the development of the gastric mucosal lesion. In this study, people with a normal body mucosa had only low titers of parietal cell antibodies (1:10) and high titers above

1:1000 were found mainly in association with severe forms of atrophic gastritis. It is also possible that parietal cell antibodies can have a damaging effect only against gastric mucosa which is first altered and made vulnerable by other factors. In this study we could find parietal cell antibody negative subjects in all the different stages of chronic gastritis which indicates that atrophy of parietal cells can develop without the presence of circulating parietal cell antibodies.

Earlier family studies reveal that although severe atrophic body gastritis and parietal cell antibodies are often aggregated in the same families, parietal cell antibodies also can alone be aggregated in families [21]. The results in this study confirm this finding. It indicates that although the factors causing the development of severe atrophic body gastritis and parietal cell antibodies are closely linked, they are not identical.

Circulating intrinsic factor antibodies occurred only with severe atrophic body gastritis with or without pernicious anaemia. Accordingly, they cannot be considered a causative factor in the pathogenesis of chronic gastritis. Long term follow-up studies reveal that people with these antibodies may retain normal absorption of vitamin B₁₂ for years [14, 15, 22]. All these findings indicate that circulating intrinsic factor antibodies may be of limited significance. On the other hand, intrinsic factor antibodies in the gastric juice may have a direct neutralizing effect on the small amount of intrinsic factors present [23]. Recently, intrinsic factor antibodies were detected in the gastric juice of subjects with severe atrophic body gastritis but without signs of vitamin B₁₂ malabsorption [24]. This again indicates that intrinsic factor antibodies even when in the gastric juice may have only limited significance, though these findings must be evaluated more closely.

Conclusions

Humoral immunity is related first of all to severe atrophic body gastritis with or without pernicious anaemia. This type of gastric mucosal lesion is mainly caused by a single major inherited factor, called the "A-factor". The factors causing the development of parietal cell antibodies are closely linked with this factor although they are not identical. Parietal cell antibodies have no significant cytotoxic effect in man. Rather they are merely an indication of an altered immuneresponse. Circulating intrinsic factor antibodies have no significant role in the development of the mucosal lesion in chronic gastritis. Their significance in the development of overt pernicious anaemia is also limited.

REFERENCES

1. Baur, S., Koo, N. and Taylor, K. B.: The immunoglobulin class of autoantibody-containing cells in the gastric mucosa. *Immunology* 1970, 19, 891—894.
2. Crabbé, P. A. and Heremans, J. F.: The distribution of immunoglobulin-containing cells along the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1966, 51, 305—316.
3. Finlayson, N. D. C., Fauconnet, M. H. and Krohn, K.: in vitro demonstration of delayed hypersensitivity to gastric antigens in pernicious anemia. *Am. J. Dig. Dis.* 1972, 17, 631—638.
4. Fixa, B., Thiele, H. G., Komarkova, O. and Nozick, A. Z.: Gastric autoantibodies and cell-mediated immunity in pernicious anemia: a comparative study. *Scand. J. Gastroent.* 1972, 7, 237—240.
5. Tai, C. and McGuigan, J. E.: Immunologic studies in pernicious anemia. *Blood* 1969, 34, 63—71.
6. Callender, S. T. and Denborough, M. A.: A family study of pernicious anemia. *Brit. J. Haemat.* 1957, 3, 88—106.
7. McIntyre, P. A., Hahn, R., Conley, C. L. and Glass, B.: Genetic factors in predisposition to pernicious anemia. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 1959, 104, 309—342.
8. Mosbech, J.: Heredity in pernicious anemia. Thesis. Munksgaard, Copenhagen, 1953.
9. Varis, K., Ihmäki, T., Härkönen, M., Samloff, I. M. and Siurala, M.: Gastric morphology, function and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand. J. Gastroent.* in print.
10. Siurala, M., Isokoski, M., Varis, K. and Kekki, M.: Prevalence of gastritis in a rural population. Bioptic study of subjects selected at random. *Scand. J. Gastroent.* 1968, 3, 211—223.
11. Coons, A. H. and Kaplan, M. H.: Localization of antigens in tissue cells. II. Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J. Exp. Med.* 1950, 9, 1—13.
12. Ardeman, S. and Chanarin, I.: A method for the assay of human gastric intrinsic factor and for the detection and titration of antibodies against intrinsic factor. *Lancet* 1963, 2, 1350—1354.
13. Pitchumoni, C. S. and Glass, G. B. J.: Patterns of gastritis in alcoholics. *Biol. Gastroenterol. (Paris)* 1976, 9, 11—16.
14. Rose, M. S., Chanarin, I., Doniach, D., Brostoff, J. and Ardeman, S.: Intrinsic factor antibodies in absence of pernicious anemia. 3—7 year follow-up. *Lancet* 1970, 2, 9—12.
15. Siurala, M., Varis, K. and Wiljasalo, M.: Studies of patients with atrophic gastritis: a 10—15 year follow-up. *Scand. J. Gastroent.* 1966, 1, 40—48.
16. Strickland, R. G. and Mackay, I. R.: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am. J. Dig. Dis.* 1973, 18, 426—440.
17. Varis, K., Lehtola, J., Sipponen, P., Kekki, M., Ihmäki, T. and Siurala, M.: Genetic aspects of gastric carcinoma, gastritis and pernicious anemia. 10th Int. Congr. Gastroent., Budapest 1976. In *Current Views in Gastroenterology*, Budapest 1977.
18. Hausamen, T. U., Halcrow, D. A. and Taylor, K. B.: Biological effects of gastrointestinal antibodies. II. Histological changes in the stomach induced by injection of specific heterologous antibodies. *Gastroenterology*, 1969, 65, 1062—1070.
19. Tanaka, N. and Glass, G. B. J.: Effect of prolonged administration of parietal cell antibodies from patients with atrophic gastritis and pernicious

- anemia on the parietal cell mass and hydrochloric acid output in rats. *Gastroenterology* 1970, 58, 482—493.
20. Walder, A. I.: Experimental achlorhydria: Techniques of production with parietal cell antibody. *Surgery* 1968, 64, 175—184.
 21. Varis, K.: A family study of chronic gastritis: histological, immunological and functional aspects. *Scand. J. Gastroent.* 1971, 6, Suppl. 13.
 22. Wood, I. J., Ralston, M., Ungar, B. and Cowling, D. C.: Vitamin B₁₂ deficiency in chronic gastritis. *Gut* 1964, 5, 27—37.
 23. Doniach, D. and Roitt, I. M.: An evaluation of gastric and thyroid autoimmunity in relation to haematologic disorders. *Seminars. Haematology* 1964, 1, 313—343.
 24. Varis, K., Stenman, U.-H., Lehtola, J. and Siurala, M.: Gastric lesion and pernicious anemia: a family study. *Acta Hepato-gastroenterol.* 1978, 25, 62—67.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ И ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ ПЕРНИЦИОЗНОЙ АНЕМИЕЙ ВЗРОСЛЫХ

К. Варис, Т. Ихамяги, П. Сипонен

Резюме

Морфологию слизистой оболочки желудка и гуморальный иммунитет изучали у 68 больных пернициозной анемией взрослых, у 183 их родственников первой степени родства и у 354 контрольных лиц с целью исследования взаимоотношения этих феноменов при возникновении хронического гастрита. Пробные кусочки из слизистой оболочки тела желудка и антрума были взяты под визуальным контролем. Определяли циркулирующие антитела к обкладочным клеткам желудка и к внутреннему фактору.

Все пробанды с пернициозной анемией имели выраженные формы атрофического гастрита тела желудка. Такое же поражение было найдено у 13% родственников этих больных и только у 1% контрольных лиц. Антитела к обкладочным клеткам были обнаружены у 40% пробандов, у 19% их родственников и у 7% контрольных лиц. 65% родственников с выраженным атрофическим гастритом тела желудка имели в крови эти антитела. Зато у 13% родственников с нормальной слизистой тела желудка также обнаружены антитела к обкладочным клеткам желудка. Эти антитела часто встречались у членов семей с частым выраженным атрофическим гастритом, однако в некоторых семьях было обнаружено только скопление антител к обкладочным клеткам. Это обстоятельство указывает, что несмотря на то, что факторы, вызвавшие антитела к обкладочным клеткам, тесно связанные с факторами, обуславливающими развитие атрофического гастрита тела желудка, все же не идентичны. Антитела к внутреннему

фактору были найдены только при выраженном атрофическом гастрите тела желудка как одновременно с пернициозной анемией, так и без нее. Следовательно, эти атитела не имеют значения в патогенезе атрофического гастрита.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

В. А. Саарма

Кафедра госпитальной терапии
Тартуского государственного университета

За последнее десятилетие в связи с развитием экспериментальной и клинической иммунологии значительно углубились представления о иммунопатологических механизмах заболеваний гепатобилиарной системы. В настоящее время уже известно, что хронический активный гепатит и первичный билиарный цирроз печени являются аутоиммунными заболеваниями и что иммунопатологические процессы играют важную роль и при образовании различных других заболеваний печени [1—8]. Однако о значении роли иммунологических механизмов в течении хронических заболеваний желчных путей мало известно, хотя печень и желчные ходы составляют единую систему.

Большое внимание привлекает изучение аутоиммунных сдвигов при первичном билиарном циррозе (ПБЦ), но детальные механизмы патогенеза этой болезни остаются до сих пор неясными. Об аутоиммунной природе ПБЦ говорят сходство его гистологической картины с морфологией иммунологических реакций, гуморальные антитела к различным компонентам тканей и отсутствие этиологического фактора. У больных ПБЦ часто и в высоких титрах встречаются цитоплазматические [9, 10, 11], митохондриальные антитела [11, 12, 13, 14], а также антитела к гладкой мускулатуре [12, 15]. Однако эти антитела выявляются и у больных с другими хроническими заболеваниями печени и это явление не считают специфическим [11, 13]. F. Paronetto с соавт. [10] обнаружили антитела к ткани щитовидной железы и желудка у больных ПБЦ. Вполне возможно, что эти антитела являются показателями наличия сочетанных болезней, характерных для ПБЦ: синдрома Сьегрена, ревматоидного артрита, склеродермии, дерматомиозита, язвенного колита и тиреоидита Хашимото [16, 17]. Изменения иммуноглобулинов также не позво-

ляют характеризовать эту болезнь, так как при ПБЦ может быть одновременное повышение всех трех классов иммуноглобулинов [13, 16, 17].

Имеющаяся информация о клеточном иммунитете у больных ПБЦ недостаточна. Установлено изменение иммунореактивности: лимфоциты больных ПБЦ отвечают на стимуляцию фитогемагглютинином маловыраженной реакцией бласттрансформации [12, 13]. Результаты клеточных иммунных реакций с тканевыми антигенами свидетельствуют о сенсибилизации лимфоцитов больных ПБЦ к протеинам желчи [18] и к дуктулярным компонентам печени [19, 20].

Возможно, что гепетические факторы играют важную роль в патогенезе ПБЦ. На основе этого, можно объяснить малоэффективность лечения иммуносупрессантами этих больных [17, 21, 22]. Генеалогический анализ выявил случаи семейного заболевания ПБЦ среди ближайших родственников, особенно среди дочерей и сестер больных, а также то, что среди родственников больных (в частности, первой степени родства) встречается желчекаменная болезнь [23].

Эти данные наводят на мысль, что некоторые факторы, приводящие к развитию внутрипеченочного холестаза, должны быть общими с факторами, ответственными за развитие внепеченочного холестаза. Во-первых, начало повреждения как при внутрипеченочном, так и при внепеченочном холестазе связывается с нарушением метаболизма желчи [17, 24—29]. Во-вторых, длительный холестаз любого типа вызывает дегенерацию и некроз гепатоцитов, а также изменения в желчных ходах, таким образом, процесс может прогрессировать в биллиарный цирроз печени. Действительно, до настоящего времени еще нет ответа на вопрос, почему у одних больных хроническими заболеваниями желчных путей развивается вторичный биллиарный цирроз печени, а у других — нет. Возможно, что изменение иммунной реактивности организма имеет решающее значение в прогрессировании болезни.

Сенсибилизация организма больных хроническими заболеваниями желчных путей к условно патогенной микрофлоре, наряду с ослаблением защитных иммунных механизмов, может способствовать затяжному течению заболевания [30]. О роли бактериальных аллергических механизмов в патогенезе этих заболеваний говорят многие исследования [30—33].

В дальнейшем было выяснено, что изменения иммунной реактивности организма обусловлены не только действием микробных, но и тканевых антигенов. Результаты исследования А. А. Аскарова [34] показали, что у 58% больных хроническими холециститами имеются циркулирующие антитела к тканям желчного пузыря, которые высокоспецифичны и обладают цитотоксическими свойствами. Многие исследователи [9, 35—39] при-

писывают антигенную специфичность дуктулярным антигенам печени. По данным F. Paronetto с соавт. [35], эти антитела являются характерными иммунными показателями при ПБЦ печени, однако они обнаруживаются и в крови больных другими заболеваниями печени, в том числе у больных вторичным билиарным циррозом [40]. Кроме того, у больных вторичным билиарным циррозом установлены и митохондриальные антитела [11, 12], а также повышение в крови иммуноглобулинов классов А и G [16].

Существует мнение, что некоторые компоненты желчи имеют антигенное действие [18, 41, 42, 43]. А. L. W. F. Eddleston с соавт. [18], которые изолировали одну фракцию протеина из желчи, сообщают о ингибции миграции лимфоцитов больных ПБЦ под воздействием этого протеина. А. Ю. Колдидс с соавт. [43], используя в качестве антигена указанный белок желчи, нашла в культуре лимфоцитов больных хроническим холециститом и холангитом оживленную бласттрансформацию. Эти данные свидетельствуют о наличии антигенных компонентов в желчи, которые вызывают целлюлярные иммунные реакции не только у больных хроническими воспалительными процессами желчных путей, но и при ПБЦ.

Из вышеуказанного следует, что выяснение роли иммунопатологических заболеваний желчных путей является важной задачей и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paronetto, F. Immunologic aspects of liver diseases. In: Progress in liver diseases. New York—London, 1970, 299—302.
2. Meyer zum Büschenfelde K. H. Immunopathogenese chronischentzündlicher Lebererkrankungen. *Ergeb. inn. Med. Kinderheilkunde*, 1972, 32, 31—68.
3. Saarma, V. Cellular immunity in fatty liver by in vitro stimulation of lymphocytes. *Arch. Franc. mal. appar. digest.* Paris 1972, 61, 6.
4. Подымова С. Д., Насонов Е. Л. Иммунные механизмы развития хронических заболеваний печени. — *Тер. арх.*, 1973, 4, 50—57.
5. Leevy, C. M., Chen, T., Zettermann, R. K. Alcoholic hepatitis, cirrhosis and immunologic reactivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1975, 252, 101—105.
6. Тареев Е. М., Семендяева М. Е., Мухин А. С., Розанова Л. Б., Блинков И. Л., Безпрозванный Б. К. Патология печени и лекарства. — *Тер. арх.*, 1975, 5, 58—65.
7. Saarma, V. Humoral und zelluläre Immunreaktionen bei chronischer toxischer Hepatitis 10. Intern. Congress of Gastroenterology. Budapest, 1976, 2, 611.
8. Sherlock, S. Chronic hepatitis. Quadrennial Reviews of 10. Intern. Congress of Gastroenterology. Budapest, 1976, 7—28.
9. Renger, F. Immunologische Probleme bei Lebererkrankungen. *Zschr. inn. Med.* 1969, 8, 120—121.
10. Paronetto, F., Schaffner, F., Popper, H. Antibodies to cytoplasmic antigens in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *J. Lab. Clin. Med.* 1967, 69, 979—988.
11. Walker, J. G., Doniach, D., Roitt, I. M., Sherlock, S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965, 1, 827—831.

12. Бондар З. А., Подымова С. Д., Насонова Е. Л. Иммунологические нарушения при хронических заболеваниях печени. Тезисы 17-ого Всесоюзного съезда терапевтов. М., 1974, 20—21.
13. Логинов А. С. Новое в проблеме хронических гепатитов. — Тер. арх., 1975, 9, 4, 11.
14. Lehmann, H. Immunpathologische Phänomene bei Leberkrankheiten. *Zschr. inn. Med.* 1975, 23, 258—260.
15. Бондар З. А., Сперанский А. И., Подымова С. Д., Насонов Е. Л. Антитела к гладкой мускулатуре при хронических заболеваниях печени. — Тер. арх., 1975, 9, 15—19.
16. Логинов А. С., Ярцева А. М., Крюкова Л. В., Кутчак С. Н. Особенности клинического течения первичного билиарного цирроза печени. — Тер. арх., 1976, 9, 12—20.
17. Логинов А. С. Внутрпеченочный холестаз-кардинальная проблема современной гепатологии. — В кн.: Заболевания органов пищеварения. М., 1977, 3—12.
18. Eddleston, A. L. W. F., McFarlane F. G., Mitchell, C. G. Cell-mediated immune response in primary biliary cirrhosis to a protein fraction from human bile. *Brit. Med. J.*, 1973, 2, 274—279.
19. Saarma, V. Delayed type of hypersensitivity reactions in chronic liver diseases, 4-th World Congress of Gastroenterology. *Advance Abstracts.* Copenhagen, 1970, 298.
20. Smith, M. G. M., Golding, P. L., Eddleston, A. L. W. J., Mitchell, C. G., Kemp, A., Williams, R. Cell-mediated immune responses in chronic liver diseases. *Brit. Med. J.*, 1972, 1, 527—530.
21. Логинов А. С., Магницкий Г. С., Сперанский М. Д., Блок Ю. Е., Купало Е. Е. О холестатическом варианте хронического агрессивного гепатита. — Тер. арх., 1974, 12, 78—74.
22. Подымова С. Д., Насонов Е. Л. Иммунодепрессанты при хронических заболеваниях печени. — Тер. арх., 1976, 3, 40—48.
23. П. Е. Крель, реф. по А. С. Логинов [17].
24. Галкин В. А., Линденбратен Л. Д., Логинов А. С. Распознавание и лечение холецистита. М., 1972, 24—32.
25. Галкин В. А., Сторожук Г. И. Диагностическое значение биохимического исследования желчи, полученной при хроматическом дуоденальном зондировании у больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. — Тер. арх., 1973, 12, 116—121.
26. Arnesjö, B., Bodval, B., Stahl, E. Bile acid pattern of gallbladder and hepatic bile in patients with and without cholesterol gallstones. *Acta Chir. Scand.* 1975, 141, 135—138.
27. Мансурова И. Д., Шоджонов М. М. Реакция на литогенность желчи. — Лаб. дело, 1975, 10, 616—618.
28. Карбач Я. И., Сливка О. Я., Шевченко Л. Т. Холатообразование и конъюгация желчных кислот при хроническом каменном и хроническом бескаменном холециститах. — Тер. арх., 1975, 2, 104—107.
29. Галкин В. А., Мальцева Г. В., Ведрова Н. Н. Клинико-биохимические и генеалогические исследования при патологии билиарной системы. — Тер. арх., 1976, 3, 82—84.
30. Толпегина Т. Б., Бурнашева Р. Х. О роли аллергического фактора в развитии хронического холецистита. — Тер. арх., 1968, 7, 37—41.
31. Аكوпова В. Л., Пономарева Е. П. Лимфоцитарная реакция как показатель реактивности организма при холецистоангиохолитах. — Тезисы докл. I-ого Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1973, 394.
32. Макаревич Я. А., Фирсова Л. И. Реакция непрямой геммагглютинации в диагностике бактериальной аллергии при хронических холециститах. — Тезисы докл. I-го Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1973, 439.

33. Шапошников А. В. Роль аллергии в патогенезе острого и хронического холецистита. — Тезисы докл. 17. Всесоюзного съезда терапевтов. М., 1974, 109—110.
34. Аскарлов А. А. Иммунологические сдвиги при хронических холециститах. — Тезисы докл. I-ого Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1973, 392.
35. Paronetto, F., Schaffner, F., Mutter, R. D., Kniffen, J. C., Popper, H. Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases. J. Amer. Med. Ass., 1964, 187, 503—506.
36. Kühn, H. A., Weinreich, J. Immunologische Probleme bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. 1964, 15, 722—727.
37. Саарма В. А., Нутт Х. Р. Иммунологическая реакция лимфоцитов крови при ангиохолецистите. — В кн.: Новые методы исследования в гастроэнтерологии. Новосибирск, 1969, 102—103.
38. Саарма В. А. Реакция гиперчувствительности замедленного типа к ткани печени у больных хроническим ангиохолециститом. — Тезисы докл. I-ого Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1973, 460.
39. Саарма В. А., Кольдитс А. Ю. О реакции бласттрансформации лимфоцитов у больных с хроническими заболеваниями желчевыводящих путей. — Клини. мед. 1975, 8, 31—34.
40. Faber, V., Iverson, K., Norup, G. Serology of hepatic cirrhosis. Gastroenterology 1964, 7, 245—248.
41. Díaz-Rubio, M., Díaz-Rubio, E. Study of bile proteins in diffuse chronic hepatopathies. Rev. Esp. fisiol. 1973, 29, 97—101.
42. Terho, T., Lailio, M. Polysaccharides in human gallbladder wall and bile. Biochim. Biophys. Acta 1974, 338, 135—150.
43. Кольдитс А. Ю., Саарма В. А. Реакции гиперчувствительности замедленного типа к тканевым антигенам у больных хроническими заболеваниями желчных путей. — Уч. зап. Тартуского ун-та, 1979, 485, 76—80.

IMMUNOPATHOLOGY OF CHRONIC HEPATOBILIARY DISEASES

V. Saarma

Summary

The paper deals with the results of humoral and cellular immunologic reactions, which give some information on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and chronic bile duct diseases. A number of immunologic phenomena are known, but their significance is not clear and their explanation therefore often uncertain.

LYMPHOCYTE SENSITIZATION IN CHRONIC LIVER DISEASE

V. Saarma, A. Javois

Chair of Hospital Therapy and Central Medical Research Laboratory,
State University of Tartu

It is generally accepted that cellular immunoreactivity plays the most important role in the pathogenesis of chronic active hepatitis and its sequels [1—5]. At the same time, mechanisms responsible for the development of hepatitis and cirrhosis induced by toxic chemical agents, drugs or alcohol, are still unknown. Only recently attention has been focused on the immunological aspect of these diseases [6—20]. According to the postulated mechanism, a toxic agent brings about the active liver disease indirectly, inducing the formation of "neoantigens" or "autoantigens" [19, 21, 22]. Obviously, sensitized lymphocytes occupy an important place in the chain of immunoreaction.

Material and methods

In order to examine the role of immunopathological mechanisms a study was carried out in a group of 189 patients with different liver diseases (Table 1). The experimental sample consisted of 31 patients with chronic active hepatitis (CAH), 73 patients with toxic (chemical- or drug-induced) hepatitis (TH) and 85 patients with alcoholic hepatitis (AH). The control group consisted of 34 healthy persons. The diagnosis was based on etiological factors and clinical picture before liver biopsy findings. No patient with AH or TH had a history of prior acute viral hepatitis and HBsAg positive patients were excluded. But 17 patients with TH had also a history of alcohol abuse.

In addition to standard liver function tests sera were also tested for Australia antigen. Liver biopsies were assessed for the following features: liver cell necrosis, inflammatory cell infiltrate, fatty changes, cholestasis, fibrosis and regenerative nodules.

Table 1

Frequency of lymphocyte sensitization

Study group	№ of cases	Lymphocyte sensitization									
		to PHA		to liver subcellular fractions							
		№	Percent	Mitochondrial		Microsomal		Nuclear		Cytoplasmatic	
				№	Percent	№	Percent	№	Percent	№	Percent
Chronic active hepatitis (CAH)	31	22	71	12	39	3	10	7	22	11	35
Alcoholic hepatitis (AH)	85	83	98	26	31	9	11	8	9	10	12
Toxic hepatitis (TH)	73	69	95	30	41	12	16	8	11	12	16
Total	189	174	92	68	36	24	13	23	12	33	17
Healthy persons	34	34	100	2	6	0		0		0	

The activity of immunoreactivity has been investigated by means of the lymphocyte blast transformation test (LBT). Lymphocyte transformation has been examined in a short-time (72 hr) culture under stimulation by means of liver subcellular fractions: mitochondrial, microsomal, nuclear and cytoplasmatic. In order to check the level of immunological competence of lymphocytes Phytohaemagglutinine (PHA) stimulation has been used. Lymphocytes were prepared from heparinized peripheral blood. The final concentration of lymphocytes was adjusted to 1×10^6 cells per ml in Eagle's minimal essential medium. The subcellular fractions derived from the normal human postmortem liver obtained 6 hr after death were prepared by ultracentrifugation and each fraction was examined electron-microscopically. LBT with the number of blast-like lymphocytes exceeding six percent was regarded as positive.

Results

In 15 cultures, mainly obtained from patients with CAH, an impaired immunologic competence associated with a reduced lymphocyte response to PHA was found.

Altogether, in 82 patients sensitization of lymphocytes to one or more liver subcellular antigens has been encountered (Fig. 1). In patients with CAH sensitized lymphocytes were found in 71 percent, in patients with AH in 33 percent, in TH sample in 44 percent of cases.

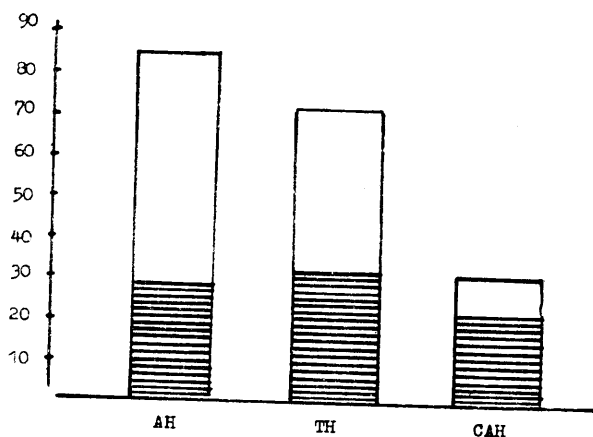


Fig. 1. Positive LBT reactions to liver antigens (in percents) CAH — chronic active hepatitis
AH — alcoholic hepatitis TH — toxic hepatitis

Most frequently, i. e. in a total of 68 cases, a positive LBT was induced by mitochondrial antigen. Lymphocyte sensitization to the mitochondrial fraction was found also in two healthy persons. The cytoplasmatic fraction caused a positive LBT in 33 patients. The microsomal fraction induced a positive LBT in 24 patients and the nuclear fraction in 23 patients.

Histological examination of the liver from patients with CAH showed widely varying pictures. Eleven of them had a moderate cell necrosis, four had classical "piecemeal necrosis" and all others severe necrosis. The inflammatory cell infiltrate was characterized as mononuclear. Cholestasis was present in four cases.

Morphologically the changes of the liver from patients with AH showed fatty metamorphosis in 64 cases, in nine cases it was minimal. Inflammatory cell infiltrate was mononuclear in 27 cases, in 33 polymorphonuclear or both. In nine cases with AH a histological picture characteristic of CAH was found. Regenerative nodules and fibrosis were observed in 45 cases. Cholestasis was present on five cases, its presence did not correlate with the degree of hyperbilirubinemia. Varying histological pictures of the liver were observed also in the patients with TH. The most severe liver damage was found in patients in whom, besides chemical agents or drugs, also ethanol might be taken into account as an etiological factor. Severe hepatocyte necrosis surrounded by mononuclear infiltrate was present in 13 cases, cholestasis in ten cases. In 31 cases mild fibrosis and the transition of hepatitis into "early" cirrhosis was observed. In the rest of the patients hepatocyte necrosis was mild and inflammatory infiltrate moderate, in 17 cases cholestasis was observed.

Discussion

Impaired immunologic competence associated with a reduced response to PHA was found in patients with CAH and also in several cases of AH and TH.

Sensitized lymphocytes after incubation with liver antigens were observed in patients of all the investigated groups with liver disease. These findings indicate that immunopathological mechanisms play a certain role even in the pathogenesis of AH and TH. While lymphocyte sensitization to several liver antigens was found namely in the cases of the transition of hepatitis into cirrhosis (Fig. 2), one may suggest that immunological hyperactivity to liver components is responsible for progressive alterations of the liver and the development of cirrhosis.

A comparison of the results of the immunological and histological investigation of biopsy specimens reveals that the sensi-

zation of lymphocytes to mitochondrial antigen is characteristic of the initial stage of liver damage. In 26 of 30 patients with lymphocytes sensitized only to mitochondrial antigen histological findings were moderate: some fatty metamorphosis, mild to moderate inflammatory infiltrates and in a few cases slight necrosis (Fig. 3). On the basis of experimental and clinical observations it has been stated that toxic agents produce early marked mitochondrial changes in hepatocytes, and antibody response to mitochondria is regarded as the most sensitive diagnostic para-

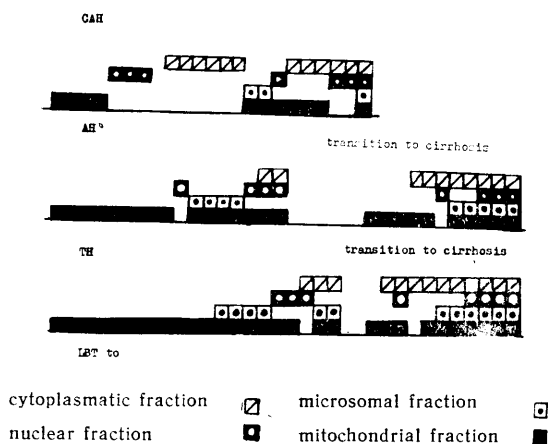


Fig. 2. Lymphocyte sensitization to subcellular fractions of liver homogenate in patients with CAH, AH and TH with "early" cirrhosis.

meter of early liver damage [6, 14, 23—29]. Mitochondrial antibodies were found in subclinical liver disease [30, 31].

A similar histological picture was found in patients with TH and AH with lymphocytes sensitized to both mitochondrial and microsomal antigens. By means of the electron-microscopical examination it was established that the microsomal fraction contained some mitochondric elements (Figure 4). Thus, the morphological findings in the liver biopsy as well as the electron-microscopical picture of antigen allow to suggest that the antigenic action of the microsomal fraction is mainly due to mitochondrial elements. This explains also why microsomal antigen exercised a stimulation effect upon lymphocytes of patients who were all sensitized also to mitochondrial antigen. Finally, the possibility is not excluded that both (mitochondrial and microsomal) antigens include similar antigenic components. H. C. Pitot [32] reports

similar immunologic features of ribosomal and mitochondrial RNA.

Contrary to the LBT reaction to mitochondrial antigen, the lymphocyte stimulation of the nuclear fraction was not in correlation with the severity of hepatocyte damage. The nuclear antigen brought about a marked LB in patients with CAH, AH and TH independently of the stage of necrosis or fibrosis in the liver. In seven of these cases the histological picture of the liver demonstrated destructive changes of bile ductuli (often surrounded by mononuclear infiltration) and cholestasis (Fig. 5). As according to the electron-microscopical findings the nuclear fraction contained ductular components, one may suggest that namely the ductular fragments were responsible for the lymphocyte sensitization. The possible mechanism has been postulated, in which bile ductular cells as "autoantigen" initiate active biliary disease [33, 34].

Cytoplasmatic antigen stimulated lymphocytes in patients with CAH and in many cases of cirrhosis developing on the basis of AH and TH. In these cases, the histological picture was indistinguishable from that seen in the chronic liver disease that follows viral hepatitis or associates with an immunological abnormality. The inflammatory infiltrate was moderate to severe, in some cases forming lymph follicles. Necrosis was found in all cases, in five of them it was considered severe. Necrosis was mainly periportal, sometimes diffuse within the lobule. Small early regenerative nodules were observed in some cases, collagen surrounded hepatocytes (Fig. 6). Cholestasis was present in a few cases. These findings, indicating that lymphocyte sensitization to cytoplasmatic antigen is characteristic of severe damage, are in accordance with the data provided by several investigators [34—42]. Humoral and cellular immunoreactions to cytoplasmatic liver antigen are regarded as a specific indicator of serious liver damage.

Several mechanisms may possibly explain the association between alcohol, drugs and chronic hepatitis. Toxic agents (chemicals, drugs), as well as alcohol may be direct initiators of liver injury, but cannot unleash the development of a progressive process. However, the probable mechanism of chronic progressive liver disease may be explained by humoral and cellular immunoreactions through the formation of liver proteins released by the influence of toxic agents. Results of this study testify to the participation of the immunopathological mechanism in the pathogenesis of TH and AH, being, obviously, especially responsible for progressive destruction of hepatocytes and development of cirrhosis.

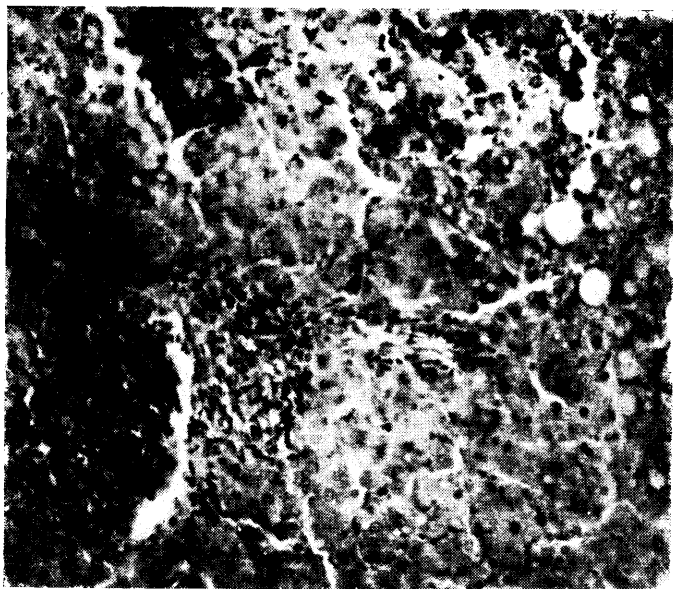


Fig. 3. Microscopic picture of liver biopsy specimen: mild fatty metamorphosis, moderate inflammatory infiltrate and necrosis of hepatocytes

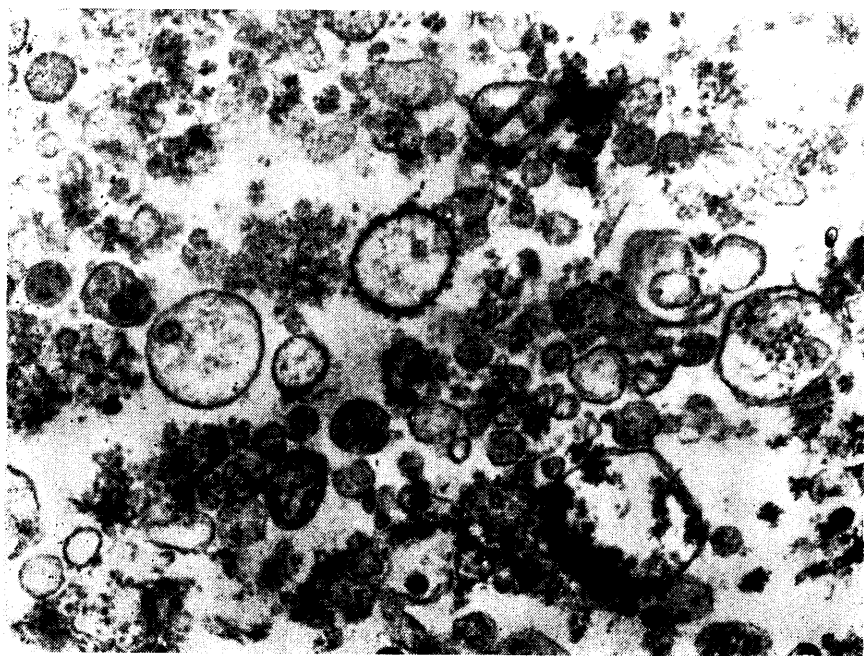


Fig. 4. Electron micrograph of microsomal fraction, mitochondria (26 650 $\times$)

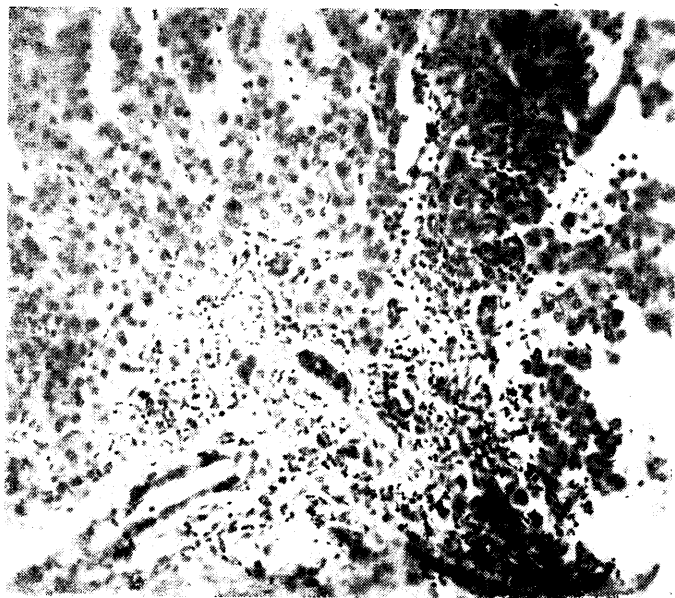


Fig. 5. Microscopic picture of liver biopsy specimen: destructive changes of bile ductuli surrounded by mononuclear infiltration

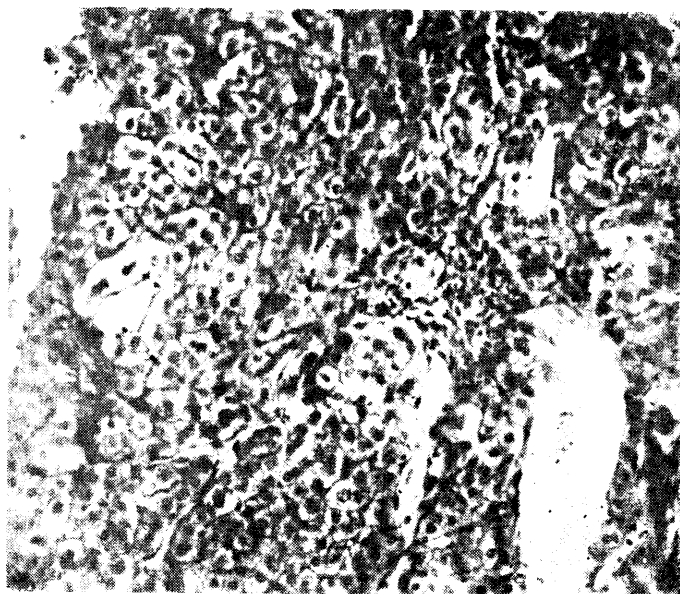


Fig. 6. Microscopic picture of liver biopsy specimen: small regenerative nodules, mild inflammatory infiltration

REFERENCES

1. Miller, J., Smith, M. G., Mitchell, C. G., Reed, W. D., Eddleston, A. L. W. F., Williams, R. Cell-mediated immunity to a human liver-specific antigen in patients with active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 1972, 2, 296—297.
2. Блюгер А. Ф. Значение иммунологических, генетических и ферментатических факторов в патогенезе болезней печени. Тезисы 17-ого Всесоюзного съезда терапевтов. М., 1974, 16—19.
3. Логинов А. С. Роль аутоиммунных сдвигов, наследственной предрасположенности, вируса и энзимных нарушений при хронических заболеваниях печени. — *Тер. арх.* 1975, 9, 4—11.
4. Paronetto, F., Popper, H. Two immunologic reactions in the pathogenesis of hepatitis. *New Engl. J. Med.* 1976, 294, 606—607.
5. Sherlock, S. Chronic hepatitis. In: *Quadrennial Reviews of 10. International Congress of Gastroenterology*. Budapest, 1976, 7—28.
6. Sherlock, S. Drugs and liver. *Brit. Med. J.* 1968, 1, 227—236.
7. Бурштейн Ч. И. Экспериментальная модель аутоиммунного гепатита. — Тезисы докладов I-ого Всесоюзного конгресса гастроэнтерологов. М., 1971, 19—20.
8. Reynolds, T. B., Peters, R. L., Yamada, S. Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin. *News Engl. J. Med.* 1971, 285, 813—819.
9. Sorell, M. F., Carrol, M., Leevy, C. M. Lymphocyte transformation and alcoholic liver injury. *Gastroenterology*, 1972, 63, 1020—1025.
10. Левин Г. С. Роль аутоиммунных механизмов в прогрессировании цирроза печени. — *Сов. мед.*, 1973, 2, 37—43.
11. Goldstein, G. B., Lam, K. C., Mistilis, S. P. Drug-induced active chronic hepatitis. *Am. J. Dig. Dis.* 1973, 18, 177—184.
12. Russel, R. J., Allan, J. G., Patrick, R. Active chronic hepatitis after chlorpromazine ingestion. *Brit. Med. J.* 1973, 1, 655—656.
13. Thomas, F. B. Chronic aggressive hepatitis induced by halothane. *Ann. Int. Med.*, 1974, 84, 487—489.
14. Тареев Е. М., Семендяева М. Е., Мухин А. С., Розанова Л. Б., Блинков И. Л., Безпрозванный Б. К. Патология печени и лекарства. — *Тер. арх.*, 1975, 5, 58—65.
15. Leevy, C. M., Chen, T., Zettermann, R. K. Alcoholic hepatitis, cirrhosis and immunologic reactivity. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 1975, 252, 106—105.
16. Серов В. В., Лебедев С. П., Мухин А. С. Динамика морфологических изменений печени при хроническом алкоголизме. — *Тер. арх.*, 1976, 9, 42—48.
17. Stromberg, A., Wengle, B. Chronic hepatitis induced by nitrofurantoin. *Brit. Med. J.*, 1976, 3, 174—175.
18. Cochrane, A. M. G., Moussours, A., Portmann, B., McFarlane, I. G., Thomson, A. D., Eddleston, A. L. W. F., Williams, R. Lymphocyte cytotoxicity for isolated hepatocytes in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 1977, 72, 918—923.
19. Goldberg, S. J., Mendenhall, C. L., Connell, A. M., Chedid, A. "Nonalcoholic" chronic hepatitis in the alcoholic. *Gastroenterology*, 1977, 72, 598—604.
20. Kakumu, S., Leevy, C. M. Lymphocyte cytotoxicity in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1977, 72, 594—597.
21. Zetterman, R. K., Luisada-Opper, A., Leevy, C. M. Cell-mediated immunological response to alcoholic hyalin. *Gastroenterology* 1976, 70, 382—384.

22. Maddrey, W. C., Boitnott, J. K. Drug-induced chronic liver disease. *Gastroenterology*, 1977, 72, 1378—1353.
23. Sherlock, Sh., Turner, M. D. Liver disease. *Gastroenterology*, 1962, 42, 475—478.
24. Berg, P. A., Doniach, D., Roitt, I. M. Immunologische Phänomene bei Leberkrankheiten. Die Bedeutung mitochondrialer Antikörper. *Klin. Wschr.* 1969, 24, 1302—1307.
25. Chordi, A., Lledias, T., Santamaria, P., Alvarez-Moreno, C., Ortiz de Landazuri, E. Antigens of human liver-cells; cytoplasmic, mitochondrial and microsomal fractions. *Path. Europ.* 1969, 4, 209—221.
26. Krustev, L., Tashev, T., Brailski, H., Stoianov, S. Ultrastructure of the liver in chronic hepatitis. 14-th Czechoslovak Congress of Gastroenterology, Prague 1972, 208.
27. Безпрозванный Б. К., Семендяева М. Е., Доронин П. П. Морфологические обоснования некоторых иммунологических феноменов при заболевании печени. — *Тер. арх.*, 1973, 4, 41—49.
28. Tandler, B., Hoppel, Ch. L. Division of giant mitochondria during recovery from cuprizone intoxication. *J. Cell Biol.*, 1973, 56, 266—272.
29. Biagini, G., Dal Monte, P. R., Dimperio, N., Giuliani, G., Lashi, R., Soffriti, M., Spongano, P. Ultrastructural changes of toxic hepatitis. Abstracts of 10. International Congress of Gastroenterology. Budapest, 1976, 476.
30. Walker, J. G., Doniach, D., Doniach, I. Mitochondrial antibodies and subclinical liver disease. *Quart. J. Med.*, 1970, 39, 31—48.
31. Walker, J. G., Doniach, D. Mitochondrial antibodies and subclinical liver disease. Advance Abstracts of the 4-th World Congress of Gastroenterology, Copenhagen 1970, 295.
32. Pitot, H. C., Roodyn, D. B. Enzyme cytology. N. York, London 1968.
33. Саарма В. А., Кольдич А. Ю. О реакции бласттрансформации лимфоцитов у больных с хроническими заболеваниями желчевыводящих путей. — *Клин. мед.*, 1975, 8, 31—34.
34. Paronetto, F., Schaffner, F., Mutter, R. D., Kniffen, J. C., Popper, H. Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases. *J. Amer. Med. Ass.*, 1964, 187, 503—506.
35. Meyer zum Büschenfelde, K. H., Schrank, Ch. Untersuchungen zur Frage organspezifischer Antigene der Leber. *Klin. Wschr.*, 1966, 44, 654—656.
36. Paronetto, F., Antibodies to cytoplasmic antigens in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1967, 69, 979—981.
37. Tobias, H., Safran, A. P., Schaffner, F. Lymphocyte stimulation and chronic liver disease. *Lancet*, 1967, 1, 193—194.
38. Schumacher, K., Koch, W. Untersuchungen zur Spezifität anti-zytoplasmatischer Antikörper bei chronisch progressiver Hepatitis. *Klin. Wschr.*, 1968, 46, 925—929.
39. Warnatz, H. Das Phänomen der Lymphozytentransformation in der Pathogenese und Diagnostik von Autoimmunerkrankungen. *Zsch. ges exp. Med.*, 1969, 149, 64—90.
40. Kössling, F. K., Meyer zum Büschenfelde, K. H. Zur Pathogenese der aktiven chronischen Hepatitis. *Zsch. ges. exp. Med.* 1970, 153, 150—161.
41. Meyer zum Büschenfelde, K. M., Miescher, P. A. Liver specific antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 1972, 10, 89—102.
42. Sherlock, S. Chronic hepatitis. *Gut*. 1974, 15, 581—597.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

В. А. Саарма, А. Ю. Явойшс

Резюме

У 189 больных хроническими заболеваниями печени (31 больной хроническим активным гепатитом, 85 — алкогольным гепатитом, 73 — токсическим гепатитом) и у 34 здоровых лиц исследовались реакции бласттрансформации лимфоцитов с четырьмя субцеллюлярными фракциями ткани печени и фитогемагглютинином.

Выяснилось, что лимфоциты 82-х больных отвечали выраженной реакцией бласттрансформации на стимуляции тем или другим компонентом ткани печени. Сенсибилизация лимфоцитов к митохондриальному антигену отмечалась у многих обследованных больных с умеренным повреждением печени независимо от этиологии болезни. Вероятно, что эта реакция является чувствительным показателем начинающихся повреждений печени. Однако оживленная бласттрансформация под воздействием цитоплазматического антигена, которая наблюдалась у больных активным гепатитом или циррозом печени, свидетельствует о тяжелом повреждении гепатоцитов и прогрессировании болезни.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА К ТКАНЕВЫМ АНТИГЕНАМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

А. Ю. Кольдитс, В. А. Саарма

Ныммская больница и кафедра госпитальной терапии
Тартуского государственного университета

Больные хроническими заболеваниями желчевыводящих путей составляют значительную часть среди лиц, страдающих болезнями пищеварительных органов [1, 2]. Распространенность заболеваний желчевыводящих путей, большая потеря дней трудоспособности, а также относительная малоэффективность консервативного лечения этих больных свидетельствует о том, что дальнейшее изучение патогенеза заболеваний желчевыводящих путей не утратило своей актуальности и в настоящее время.

Имеются данные, что иммунологическая реактивность организма при хронических заболеваниях желчного пузыря снижена и что хронический холецистит с аллергическим компонентом характеризуется длительным и тяжелым течением [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Однако в то же время еще недостаточно изучены вопросы сенсibilизации организма к тканевым антигенам при хронических холециститах и холангитах. Некоторые работы по этому вопросу посвящены изучению гиперчувствительности немедленного типа, меньше имеется данных о клеточном иммунитете при этих заболеваниях. А. А. Аскаров и соавт. [3] показали, что у большинства больных хроническими холециститами имеются циркулирующие аутоантитела к тканям желчного пузыря, которые высоко специфичны и обладают цитотоксическими свойствами. По данным Г. И. Гребенко [10], во многих случаях холециститов выявлены иммунопатологические сдвиги против антигенов тканей желчного пузыря. В нашей предыдущей работе мы пришли к выводу, что у больных с хроническими заболеваниями желчевыводящих путей наблюдается сенсibilизация и к дуктулярным компонентам печени [11]. Именно дуктулярным компонентам приписывают антигенные свойства и другие авторы [12,

13, 14]. Предполагается, что у больных хроническим холангитом измененные дуктулярные клетки, встречающиеся в большом количестве в просвете желчных протоков, обладают антигенными свойствами и вызывают аутоенсибилизацию. Возможно, что сходным действием обладают ткани желчного пузыря, так как желчный пузырь онтогенетически относится к билиарному тракту.

В последнее время уделяется внимание изучению антигенных свойств желчи [15, 16]. Так например, A. L. W. Eddleston и соавт. [15] сообщают об ингибции миграции лимфоцитов больных первичным билиарным циррозом под действием протеина, изолированного из желчи. Однако в доступной нам литературе мы не нашли данных о реакции лимфоцитов больных хроническим холециститом и холангитом на составные компоненты желчи. Таким образом, имеющуюся информацию о реакциях гиперчувствительности замедленного типа у больных хроническими заболеваниями желчевыводящих путей следует считать недостаточной.

Исходя из этого, мы поставили перед собой задачу исследовать у больных хроническими заболеваниями желчевыводящих путей сенсибилизацию лимфоцитов к ткани желчного пузыря и к протеину желчи, изолированному по методу A. L. W. F. Eddleston и соавт. [15].

Материал и методика

Обследовано 32 больных хроническими заболеваниями желчевыводящих путей (26 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 28 до 75 лет. Из 32 больных у 22-х был диагностирован хронический холецистит (в большинстве случаев калькулезной формы), а у 8-и хронический холангит. У двух больных была желчекаменная болезнь без воспалительных изменений желчного пузыря. Контрольную группу составили 8 здоровых людей (2 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 22 до 56 лет.

Гиперчувствительность замедленного типа изучалась с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБЛ) периферической крови по методу Elves при инкубации культуры лимфоцитов в течение 72 часов в присутствии антигена. Реакцию считали положительной, если количество лимфобластов и митозов в препарате превышало 6%. Контролем для каждого опыта служила культура тех же лимфоцитов, но без антигена, а также культура с неспецифическим стимулятором митозов — фитогемагглютинином.

Результаты работы и обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, фитогемагглютинин вызвал оживленную транс-

**Частота положительных реакций бласттрансформации
лимфоцитов у больных с заболеваниями желчевыводящих путей**

Реакция бласттрансформации лимфоцитов	Число больных	Число здоровых
Положительная под действием фитогемагглю- тинина	32	8
Положительная под действием ткани желчного пузыря и белковой фракции желчи	9	0
Положительная под действием ткани желчного пузыря и отрицательная под действием бел- ковой фракции желчи	5	0
Отрицательная под действием ткани желчного пузыря и положительная под действием бел- ковой фракции желчи	7	0
Отрицательная под действием ткани желчного пузыря и белковой фракции желчи.	11	8

формацию лимфоцитов во всех культурах, что свидетельствует о жизнеспособности культивируемых клеток и их способности к иммунным реакциям. Спонтанная трансформация лимфоцитов не наблюдалась ни в одной культуре. Положительная РБЛ под действием ткани желчного пузыря и белковой фракции желчи отмечена у 9 больных. Лимфоциты 5 больных реагировали лишь на антиген желчного пузыря, а лимфоциты 7 больных лишь на белковую фракцию желчи. По диагнозам положительные РБЛ распределились следующим образом: из восьми больных хроническим холангитом и холециститом положительная РБЛ наблюдалась у 6 больных: у 3 больных была положительная РБЛ на оба антигена, у 2 — на белковую фракцию желчи и у одного лишь на ткань желчного пузыря. Из 22 больных хроническим холециститом положительная РБЛ была у 14 больных: у 6 — на оба антигена, у 4 — на белковую фракцию желчи и у 4 — на ткань желчного пузыря.

Из приведенных результатов следует, что лимфоциты больных с заболеваниями желчевыводящих путей часто сенсibilизированы к ткани желчного пузыря или к белковой фракции желчи или к обоим антигенам, причем сенсibilизация лимфоцитов встречается только среди больных хроническими воспалительными процессами желчных путей, но не у больных желчекаменной болезнью без холецистита. Частая встречаемость сенсibilизации лимфоцитов к тканевым антигенам у больных хроническими воспалениями желчных путей указывает на возможное участие аутоиммунологических факторов в патогенезе этих болезней. В этом отношении наши результаты согласуются с данными некоторых других исследователей [3, 17], считающих, что хронические заболевания желчевыводящих путей, протекаю-

щие с воспалительными изменениями, основаны на аутоиммунных повреждениях. По мнению В. Л. Аконова и сотр. [17], иммунопатологические изменения встречаются у больных рецидивирующим холециститом и вовлечением в процесс печени. Поэтому представление о соотношении воспалительного и иммунологического компонентов патологического процесса у больных холангитом и холециститом позволяет более дифференцировано подходить к оценке прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глоуцал Л. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Прага, 1967.
2. Мардна У. Б. Вопросы эпидемиологии и диагностики заболеваний желчевыводящих путей. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1974.
3. Аскаров А. А., Ташовская А. В., Пилосов Р. М., Пальянц Т. Г. Иммунологические сдвиги при хронических холециститах. — Тез. докл. I-ого Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1973, 392—393.
4. Куренева М. М. К диагностике и лечению хронических холециститов в условиях измененной реактивности организма. Автореф. канд. дисс., Казань, 1974.
5. Мельник А. К. Показатели неспецифической реактивности организма при аппендиците и холецистите. Автореф. канд. дисс., Львов, 1968.
6. Мельник А. К. Неспецифическая иммунологическая реактивность организма при остром и хроническом холецистите. — Клин. хир., 1972, 70—71.
7. Мамраева Л. Т. Характеристика некоторых микробиологических и иммунологических показателей у больных хроническим холециститом. Автореф. канд. дисс., Львов, 1968.
8. Ногаллер А. М. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М., 1969.
9. Ногаллер А. М. К характеристике иммунологической реактивности и микробной сенсибилизации больных хроническим холециститом. — Тер. арх., 1970, 1, 64—67.
10. Гребенко Г. И. Иммунологические реакции у больных при холециститах. — Науч. тр., Харьковского мед. ин-та, 1974, 115, 65—66.
11. Саарма В. А., Кольдита А. Ю. О реакции бласттрансформации лимфоцитов у больных с хроническими заболеваниями желчевыводящих путей. — Клин. мед., 1975, 8, 31—34.
12. Безпрозванный Б. К., Семендяева М. Е., Доронин П. П. Морфологические обоснования некоторых феноменов при заболеваниях печени. — Тер. арх., 1973, 41—48.
13. Berg, P. A., Doniach, D., Roitt, I. M. Immunologische Phänomene bei Leberkrankheiten. — Klin. Wschr., 1969, 47, 1297—1304.
14. Bouchier, I. D., Rhodes, K., Sherlock, S. Serological abnormalities in patients with liver disease. Brit. Med. J., 1964, 1, 502—509.
15. Eddleston, A. L. W. F., Mcfarlane, J. G., Mitchell, C. G., Reed, W. D., Williams, Roger. Cell mediated immune response in primary biliary cirrhosis to a protein from humane bile. Brit. Med. J., 1973, 2, 274—276.
16. Diaz-Rubio, M., Diaz-Rubio, E. Study of bile proteins in diffuse chronic hepatopathies. — Rev. Esp. Fisiol. 1973, 29, 97—101.
17. Аконова В. Л., Пономарева Е. П. Лимфоцитарная реакция как показатель реактивности организма при холецистоангиохолитах. — Тез. докл. I-ого Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1973, 391.

DELAYED HYPERSENSITIVITY TO TISSUE ANTIGENS IN PATIENTS WITH CHRONIC BILIARY DISEASE

A. Koldits, V. Saarma

S u m m a r y

In 32 patients with chronic biliary disease the lymphocyte blast-transformation with bile protein, the homogenate of gallbladder tissue and PHA was investigated. PHA stimulated a marked blast-transformation in all cases. Positive lymphocyte blast-transformation test with bile protein was found in 7 cases, with gallbladder tissue in 5 cases and with both antigens in 9 cases.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

I. Участие гуморального иммунитета

В. А. Саарма, Н. С. Асфандиярова

Кафедра госпитальной терапии
Тартуского государственного университета

Со времени первого описания алкогольного цирроза печени Лаеннес взгляд на патогенез развития алкогольных поражений печени претерпел значительную эволюцию. 15—20 лет назад поражения печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, объясняли дисбалансом питательных веществ, дефицитом белка в питании. Затем было установлено непосредственное токсическое действие этанола на клетки печени животных и человека даже в условиях обеспечения соответствующей диетой [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, патогенез алкогольных поражений печени остается неясным. Лишь в последнее время, учитывая трансформацию алкогольного гепатита в цирроз и дальнейшее его прогрессирование в условиях полной абстиненции и обеспечения полноценного питания, было высказано предположение об участии иммунологических процессов в патогенезе алкогольных поражений печени. И, вероятно, в далеко зашедших случаях иммунным механизмам принадлежит ведущая роль, а токсическое действие этанола после включения иммунных реакций отступает на второй план. Так, J. Sotekakis с соавт. [7] и N. V. Pande с соавт. [8] не нашли различия в выживаемости и заболеваемости между лицами, прекратившими и продолжающими злоупотреблять алкоголем, что может указывать на приобретение заболеванием самопрогрессирующего характера и на то, что этанол (или его производные) уже не оказывает решающего влияния на течение процесса.

Свидетельством участия иммунологических процессов могут служить сообщения о трансформации алкогольных поражений печени в люпоидный гепатит, хронический активный гепатит [9, 10, 11], где иммунологические явления играют несомненную роль [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Косвенным признаком участия иммунных механизмов в развитии заболевания может служить эффект от применения кортикостероидов и цитостатических препаратов. Результаты, полученные при их применении в лечении алкогольных поражений печени, весьма противоречивы. Возможно это объясняется различием в используемых препаратах, их дозе, длительности лечения, тяжести заболевания, малочисленностью исследуемых групп. Некоторые авторы отмечают улучшение клинических, биохимических и морфологических показателей, а также снижение смертности среди больных с активным поражением печени, получавших кортикостероиды [18, 19, 20]. Но имеются сообщения и об отсутствии эффекта при лечении острых алкогольных поражений печени преднизолом [21], Д-пеницилламином [22]. И хотя в последнем случае авторы не отмечают влияния Д-пеницилламина на процент выживания или на биохимические сдвиги, все же наблюдается снижение признаков фиброза и клеточного повреждения у лиц, получавших Д-пеницилламин. Создается впечатление, что положительный эффект от применения кортикостероидов и цитостатических препаратов наблюдается в случаях назначения их при развитии иммунопатологических реакций. На основании собственного опыта А. С. Мухин с соавт. (1976) предлагают назначать иммунодепрессанты при острых алкогольных гепатитах с явлениями вовлечения иммунных механизмов, а также при тяжелом течении.

Таким образом, детальные иммунологические исследования больных с алкогольным поражением печени, должны бы быть перспективными для изучения патологических механизмов этого заболевания. Однако предварительные результаты наших собственных исследований гуморального иммунитета при развитии алкогольного поражения печени и литературные данные противоречивы.

Участие гуморального иммунитета

Определение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови является важным критерием для оценки состояния гуморального иммунитета при различных заболеваниях печени, так как в состав иммуноглобулинов входят антитела, оказывающие патогенетическое действие в развитии процесса.

О повышении уровня иммуноглобулинов и антител к пищевым, бактериальным, вирусным и другим антигенам в сыворотке крови при различных заболеваниях печени сообщается многими авторами [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38]. Тем не менее, по поводу механизмов нарушения образования иммуноглобулинов нет единого мнения. Предполагают следующие возможные пути увеличения синтеза антител при повреждении печени:

1. Гиперреактивное состояние лимфоидной системы, когда на обычную антигенную стимуляцию организм отвечает повышенной продукцией антител.

2. Усиленная антигенная стимуляция селезенки и костного мозга, наступившая в результате нарушения функциональной активности ретикуло-эндотелиальной системы печени в отношении элиминации антигена, а также по причине развития анастомозов, по которым антиген, минуя печень, попадает в селезенку или костный мозг.

При алкогольных поражениях печени наблюдается преимущественное повышение уровня иммуноглобулина А (IgA), хотя встречаются повышение уровня иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина М (IgM) [39, 40, 41, 42, 43]. Н. Н. Zinneman [44] обнаружил, что IgM чаще проявляет антиядерную активность, IgA связывается с алкогольным гиалином, а функцию IgG выяснить не удалось. Большинство данных, в том числе и предварительные результаты наших исследований, выявляют повышение IgA у лиц с алкогольным гепатитом или циррозом печени. Однако более широкое изучение с вовлечением в исследование лиц с хроническим алкоголизмом и неизменной печенью, выявило повышение IgA также и у них. Этим можно объяснить преимущественное повышение IgA у лиц с алкогольным поражением печени. А так как наблюдается обратная зависимость между временем последнего злоупотребления алкоголем и уровнем IgA в сыворотке, то подъем IgA в данном случае можно объяснить действием алкоголя на иммунциты желудочно-кишечного тракта [42].

В состав IgA входят антитела к алкогольному гиалину [44], который обладает антигенными свойствами и способен вызывать образование антител при попадании в кровоток [45]. N. Kapagundagam и соавт. [46, 47] показали наличие антигена алкогольного гиалина и антител к нему у лиц с алкогольным поражением печени и предположили о возможной роли комплекса антиген-антитело в развитии некоторых проявлений алкогольного гепатита [47].

R. J. Bailey с соавт. [48], В. В. Scott с соавт. [49] сообщают об обнаружении антител к гладкой мускулатуре и антинуклеарного фактора у лиц с алкогольным поражением печени. Хотя они обнаружены и в низких титрах, это также может служить свидетельством нарушения гуморального иммунитета у данных лиц.

Роль вируса гепатита В в развитии алкогольных поражений печени

Об участии вируса гепатита В в развитии алкогольных поражений печени можно судить по выявлению Австралийского анти-

гена (AuAg), являющегося маркером этого вируса. Большинство авторов отрицает значение вируса в развитии алкогольных поражений печени и приводят в подтверждение низкий процент обнаружения AuAg в сыворотке пациентов. Чаще всего AuAg или вообще не обнаруживается, или выявляется в небольшом проценте случаев [50, 51, 52, 53, 54, 55]. С этими данными согласуются и результаты наших исследований. А. С. Мухин с соавт. [23] предполагают, что наличие AuAg в сыворотке таких пациентов скорее свидетельствует о предшествующем пребывании их в инфекционном отделении, чем о сывороточном гепатите. Однако N. M. Pettigrew с соавт. [56] при помощи метода бласттрансформации лимфоцитов показал сенсibilизацию к AuAg лиц с алкогольным поражением печени (при отсутствии данного антигена в сыворотке) и высказал предположение о возможной этиологической роли вируса гепатита В в развитии алкогольных поражений печени. М. J. Gerber с соавт. [57] при помощи другого метода исследования клеточного иммунитета (реакции торможения миграции лейкоцитов) не смогли выявить данной сенсibilизации, и расхождение в результатах объяснили использованием различных методов и ссылкой на то, что реакция торможения миграции лейкоцитов является более близким к *in vivo* методом определения гиперчувствительности замедленного типа, чем бласттрансформация лимфоцитов.

Все же создается впечатление, что вирус гепатита В не является ведущим фактором в развитии алкогольных поражений печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dobbins, W. O., Rollins, E. L., Brooks, S. G., Fallon, H. J. A quantitative morphological analysis of ethanol effect upon rat liver. *Gastroenterology*, 1972, 62, 1020—1033.
2. Reubner, B. H., Kanayama, R., Freedland, R., Tsao, M., Brayton, M. A. Production of fatty liver by ethanol in rhesus monkeys (abstr). *Gastroenterology*, 1973, 64, 194.
3. Shinozuka, C. W. Y., Escoffery, M., Yoshimori, R. Effects of chronic administration of ethanol on the liver of dogs (abstr). *Gastroenterology*, 1973, 65, 533.
4. Rubin, E., Lieber, C. S. Experimental alcoholic hepatitis: a new primate model. *Science*, 1973, 182, 712—713.
5. Федоров И. И., Рудык Б. И. Влияние алкоголя на печень. (обзор литературы). — *Врач. дело*, 1973, 3, 69—73.
6. Rubin, E., Lieber, C. S. Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. *N. Engl. J. Med.* 1974, 290, 128—135.
7. Soterakis, J., Resnick, R., Iber, F. L. Effect of alcohol abstinence on survival in cirrhotic portal hypertension. *Lancet*, 1973, 2, 65—67.
8. Pande, N. V., Resnick, R. H., Yee, W., Eckardt, V. F., Shurberg, J. L. Does continued alcoholism influence morbidity in cirrhotic portal hypertension? (abstr.). *Gastroenterology*, 1976, 71, 923.
9. Mackay, I. R., Taft, L. I., Cowling, D. C. Lupoid hepatitis. *Lancet*, 1956, 2, 1323—1326.

10. Goldberg, S., Mendenhall, C. L., Connell, A. Chronic active liver disease (CALD) in association with chronic alcoholism (CA) (abstr). *Gastroenterology*, 1975, 68, 1080.
11. Серов В. В., Лебедев С. П., Мухин А. С. Динамика морфологических изменений печени при хроническом алкоголизме. — *Тер. арх.*, 1976, 9, 42—48.
12. Smith, M. G. M., Golding, P. L., Eddleston, A. L. W. F., Mitchell, C. G., Kemp, A. Cell-mediated immune responses in chronic liver diseases. *Brit. Med. J.* 1972, 1, 527—530.
13. Подымова С. Д., Насонов Е. Л. Иммунные механизмы развития хронических заболеваний печени (обзор литературы). — *Тер. арх.*, 1973, 4, 50—57.
14. Блюгер А. Ф., Векслер Х. М., Гичев Ю. П., Тиможенко Ж. П., Соловей Д. Я., Кушак А. Г., Бондарь Д. К. Имунокомпетентность лимфоцитов при вирусном гепатите и хронических поражениях печени. — *Сов. мед.*, 1976, 7, 83—87.
15. Sherlock, S. Chronic hepatitis. In: 10 International Congress of Gastroenterology. June 23—29. Budapest 1976, 7—28.
16. Траянова Т. Г. Клеточная гиперчувствительность при аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанке, хроническом активном гепатите, хроническом гломерулонефрите). Автореф. дис. докт., М., 1977.
17. Северов М. В. Некоторые показатели клеточного иммунитета при хроническом активном гепатите. Автореф. дис. канд., М., 1977.
18. Maddrey, W. C., Boitnott, J. K., Weber, F. L., Bedine, M. S., Harrington, D. P., White, R. I., Mezey, E. Corticosteroid treatment of active alcoholic liver disease: a controlled trial (abstr). *Gastroenterology*, 1975, 69, 843.
19. Maddrey, W. C., Boitnott, J. K., Bedine, M. S., Weber, F. L., J. R. and E. Mezey. Corticosteroid treatment of alcoholic liver disease: a controlled trial. (abstr). *Gastroenterology*, 1977, 72, 1171.
20. Lesesne, H. R., Bozymski, E. M., Fallon, H. J. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology*, 1978, 74, 169—173.
21. Campra, J., Hamlin, E., Kirshbaum, R., Olivier, M., Redeker, A., Reynolds, T. Controlled trial of prednisone therapy in acute alcoholic liver disease (abstr). *Gastroenterology*, 1973, 64, 155.
22. Resnick, R. H., Boitnott, J., Cerda, J. J., Iber, F. L. A controlled study of d-penicillamine in acute alcoholic liver disease (abstr). *Gastroenterology*, 1973, 64, 193.
23. Мухин А. С., Семендяева М. Е., Виноградова Л. Г., Лебедев С. П. Острый алкогольный гепатит (диагностические критерии, прогноз, лечение). — *Тер. арх.*, 1976, 9, 36—42.
24. Jonson, G. D., Holborow, J. J., Glynn, L. E. Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet*, 1965, 2, 878—879.
25. Альперин П. М., Замчий А. А., Жеребцов Л. А. Исследования сывороточных белков методом радиальной иммунодиффузии у больных циррозом печени. — *Клин. мед.*, 1974, 2, 42—45.
26. Миоги́на Н. А., Волкославская В. Н. Исследование иммуноглобулинов при хронических заболеваниях печени. — *Врач. дело*, 1974, 12, 82—85.
27. Бондарь З. А., Сперанский А. И., Подымова С. Д., Насонов Е. Л. Антитела к гладкой мускулатуре при хронических заболеваниях печени. — *Тер. арх.*, 1975, 9, 15—19.
28. Епишин А. В. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови при циррозах печени и хронических гепатитах. — *Врач. дело*, 1976, 1, 55—57.
29. Нога́ллер А. М., Низов А. А., Стефани Д. В. Сывороточные и

- секреторные иммуноглобулины при хронических заболеваниях печени, желчного пузыря и кишечника. — Тер. арх., 1977, 5, 93—98.
30. Protell, R. L., Soloway, R. D., Martin, W. J., Schoenfield, L. J., Summerskill, W. H. J. Anti-salmonella agglutinins in chronic active liver disease. *Lancet*, 1971, 2, 330—331.
 31. Closs, O., Haukenes, G., Gjone, E., Blomhoff, J. P. Raised antibody titres in chronic liver disease. *Lancet*, 1971, 2, 1202—1203.
 32. Bjørnebone, M., Prytz, H., Ørskov, F. Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver. *Lancet*, 1972, 1, 58—60.
 33. Trigger, D. R., Alp, M. H., Wright, R. Bacterial and dietary antibodies in liver disease. *Lancet*, 1972, 1, 60—63.
 34. Souhami, R. L. Bacterial antibodies in liver disease. *Lancet*, 1972, 1, 384—385.
 35. Trigger, D. R., Kurtz, J. B., MacCallum, F. O., Wright, R. Raised antibody titres to measles and rubella viruses in chronic active hepatitis. *Lancet*, 1972, 1, 665—667.
 36. Thomas, H., McSyeen, R. N. M., White, R. G. Role of the liver in controlling the immunogenicity of commensal bacteria in the gut. (Hypothesis). *Lancet*, 1973, 1, 1288—1290.
 37. Trigger, D. R., Wright, R. Hyperglobulinemia in liver disease. (Occasional survey). *Lancet*, 1973, 1, 1494—1496.
 38. Bjørnebone, M., Prytz, H. Failure of diseased liver to inhibit immunogens. *Lancet*, 1973, 1, 1521—1522.
 39. Lee, F. I. Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver disease. *Lancet*, 1965, 2, 1043—1046.
 40. Andrejevič, M., Popović, O., Stanković, S., Paljm, A. Changes in immunoglobulin M level in the course of alcohol induced fatty liver. В кн. — Arch. Franc. mal. appar. digestif. 9 Congress International de Gastro-Enterologie. Paris 5—12 Juillet 1972.
 41. Нилиус Р., Буссе Х.-И., Рат Ф. В. Дискриминантные исследования иммуноглобулинов при заболеваниях печени и желчных путей. — Ж. микробиол. эпидемиол. иммунобиол., 1976, 3, 120—126.
 42. Bogdat, J., Cichecka, K., Kirchmayer, S., Mika, M., Tarnawski, A. Immunoglobulins in chronic alcoholics. Relation to liver histology and effect of 2-month abstinence therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1976, 24, 799—805.
 43. Maddrey, W. C., Boitnott, J. K. Serum immunoglobulins in alcoholic liver disease: correlations with portal hypertension, hepatic histology and therapy. (abstr). *Gastroenterology*, 1977, 73, 1232.
 44. Zinneman, H. H. Autoimmune phenomena in alcoholic cirrhosis. *Am. J. Dig. Dis.* 1975, 20, 337—345.
 45. Chen, T., Kanagasundaram, N., Kakumu, S., Luisada-Opper, A., Leevy, C. M. Serum autoantibodies to alcoholic hyalin in alcoholic hepatitis (abstr). *Gastroenterology*, 1975, 69, 813.
 46. Kanagasundaram, N., Kakumu, S., Chen, T., Leevy, C. M. Alcoholic hyalin antigen (AHAg) and antibody (AHAb) in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1977, 73, 1368—1373.
 47. Kanagasundaram, N., Chen, T., Leevy, C. M. Autoimmunity in alcoholic hepatitis (abstr). *Gastroenterology* 1977, 73, 1227.
 48. Bailey, R. J., Krasner, N., Eddleston, A. L. W. F., Williams, R. Tee, D. E. H., Doniach, D., Kennedy, L. A., Batchelor, J. R. Histocompatibility antigens, autoantibodies, and immunoglobulins in alcoholic liver disease. *Brit. Med. J.*, 1976, 2, 727—729.
 49. Scott, B. B., Rajah, S. M., Losowsky, M. S. Histocompatibility antigens in chronic liver disease. *Gastroenterology*, 1977, 72, 122—125.
 50. Takeuchi, J., Kato, J. Cell-mediated immune response to ethanol in

- chronic liver diseases. В кн. — 10 International Congress of Gastroenterology, June, 23—29, Budapest, 1976, 606.
51. Wright, R., McCollum, R. W., Klatzkin, G. Australia antigen in acute and chronic liver disease. *Lancet*, 1969, 2, 117—121.
 52. Fox, R. A., Niasi, S. P., Sherlock, S. Hepatitis associated antigen in chronic liver disease. *Lancet*, 1969, 2, 609—612.
 53. Teres, J., Guardia, J., Bruguera, M., Rodes, J. Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 1971, 2, 215.
 54. Carniero de Moura, M., de Abreu, M. B. O. Hepatitis associated antigen in chronic liver disease in Portugal (abstr). *Gastroenterology*, 1973, 64, 1.
 55. Лорие Н. Ю., Островская А. И., Семендяева М. Е. Австралийский антиген и α -фетопроtein при хронических заболеваниях печени. — *Сов. мед.*, 1976, 5, 91—95.
 56. Pettigrew, N. M., Goudie, R. B., Russel, R. I., Chaudhuri, A. K. R. Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease. *Lancet*, 1972, 2, 724—725.
 57. Gerber, M. J., Vittal, S. B. V. Cloydus, B. F. Hepatitis virus B and chronic alcoholic liver disease. *Lancet*, 1972, 2, 1034—1035.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

II. Участие клеточного иммунитета

В. А. Саарма, Н. С. Асфандиярова

Кафедра госпитальной терапии
Тартуского государственного университета

В литературе встречаются многочисленные сообщения о снижении ответа лимфоцитов на фитогемагглютинин (ФГА) и на конканавалин А у лиц с алкогольным поражением печени [1, 3, 5, 9, 10], что можно объяснить либо снижением количества циркулирующих клеток, либо снижением пролиферативного потенциала клетки. При алкогольном поражении печени наблюдается снижение количества Т-клеток в циркуляции [1, 2, 3, 5, 11, 12] при одновременном повышении их количества в ткани печени [2, 4]. Содержание В-лимфоцитов существенно не меняется. Снижение ответа на ФГА также можно объяснить нарушением пролиферативных процессов в результате дефицита цинка, витамина В₆, фолиевой кислоты, часто встречаемых у лиц с хроническим алкоголизмом [3], депрессивным действием самого этанола, циркулирующей в крови ингибирующего фактора. Встречаются сообщения и о неизменной реактивности лимфоцитов на ФГА [13], что возможно связано с различием в исследуемых группах.

Наши предварительные исследования с фитогемагглютинином показывают, что у части обследованных больных с алкогольным поражением печени наблюдается слабая реакция лимфоцитов в культуре под действием этого митогена.

О нарушении клеточного иммунитета свидетельствует также снижение ответа на внутрикожное введение различных антигенов [5].

Как известно, в реакциях гиперчувствительности замедленного типа наблюдается изменение лимфоцитов при повторном контакте с антигеном. Это проявляется либо в том, что сам лим-

фоцит оказывает действие на клетку-мишень, либо в том, что он вырабатывает биологически активные вещества — лимфокины, которые влияют на окружающие клетки. При алкогольных поражениях печени наблюдается цитотоксическое действие лимфоцитов на клетки печени и Chang-клетки, что указывает на специфическое вовлечение клеточного иммунитета [6, 7, 8]. Причем при добавлении ацетальдегида в культуру, цитотоксичность лимфоцитов увеличивается [7]. При добавлении ряда веществ (очищенного алкогольного гиалина, экстрактов из ткани печени, этанола или ацетальдегида) в культуру лимфоцитов, наблюдается образование ряда факторов: цитотоксического [7], бластогенного [1, 3, 9, 10], тормозящего миграцию лейкоцитов [1, 3, 9, 14, 15, 16, 17, 18], фиброгенного [1, 19], transfer-фактора [20]. Образование лимфокинов указывает на возможную сенсibilизацию лимфоцитов *in vivo* к данным веществам. Однако маловероятно, чтобы алкоголь или его производные могли выступать в роли антигена ввиду небольших размеров молекул. Возможно ацетальдегид деполимеризует белки печени, которые и оказывают сенсibilизирующий эффект [3].

Ключевую роль в патогенезе алкогольных поражений печени многие авторы отводят алкогольному гиалину. И действительно, имеются сведения о том, что при наличии телец Маллори, течение алкогольных поражений печени более тяжелое, чем при их отсутствии [21, 22, 23, 24, 25]. Однако следует учесть и роль измененных в результате действия этанола белков печени в сенсibilизации лимфоцитов, так как хронизация острых алкогольных гепатитов и прогрессирование цирроза печени наблюдается и у лиц с отсутствием алкогольного гиалина.

Последнее время имеются сообщения о так называемом анти-телозависимом клеточном иммунитете, когда К-клетки лизируют клетки-мишени, покрытые антителами [26, 27]. Об участии этого механизма в развитии хронического активного гепатита сообщают А. М. J. Cochrane с соавт. [28]. Аналогичная ситуация наблюдается и при алкогольном поражении печени, когда цитотоксическое действие на гепатоциты оказывала популяция клеток, истощенная на Т-лимфоциты [29]. Возможно что и К-клетки участвуют в развитии алкогольных поражений печени.

Давно отмечено, что алкогольный цирроз печени развивается лишь у 10—30% лиц, злоупотребляющих алкоголем в течение трех лет и у 80% — пьющих более двадцати лет [30]. Хотя в развитии алкогольных циррозов печени имеет значение доза и длительность приема этанола, однако не последнее место занимает и индивидуальная чувствительность к нему. Встречаются лица, длительное время злоупотребляющие алкоголем и имеющие нормальную печень. Это указывает на наличие генетической предрасположенности к развитию цирроза.

Патогенез алкогольных поражений печени

Большинством авторов отвергается участие иммунологических механизмов в начальной стадии алкогольных поражений печени (стеатозе). В этом случае патологические изменения появляются в результате токсического действия этанола или его производных. При остром алкогольном гепатите уже наблюдается подключение иммунологических реакций [1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 17], однако они носят скорее защитный характер, чем патологический. По нашему мнению, в начальной стадии алкогольного гепатита, алкоголь играет еще важную роль в развитии заболевания и при отказе от алкоголя будет наблюдаться стабилизация процесса или обратное его развитие. В далеко зашедших случаях наблюдается уже патологический тип иммунных реакций, когда при гиперреактивности иммунной системы, в результате генетической предрасположенности и/или нарушения функции Т-супрессоров (под влиянием токсического и депрессивного действия этанола), сенсibilизация лимфоцитов и образование антител наблюдается не только к измененным, но и к нормальным клеткам. И тогда уже роли алкоголя отводится второе место, а на первый план выступают иммунологические нарушения, ведущие к гибели клеток и развитию порочного круга, когда гибель клеток ведет к дальнейшей сенсibilизации, а та, в свою очередь, увеличивает повреждение гепатоцитов.

На основании вышеизложенных данных участие иммунологических реакций в патогенезе развития алкогольных поражений печени можно представить следующим образом. Этанол или его производные, оказывая токсическое действие на гепатоциты, вызывают повреждение клеток печени, изменение белков, образование алкогольного гиалина, выход измененных органелл из гепатоцитов, что ведет к сенсibilизации Т-лимфоцитов. Следует учесть, что в условиях нарушения питания наблюдается не только изменение иммунологических реакций, но и усиление токсического действия этанола. Сенсibilизация Т-клеток ведет к тому, что при повторном контакте с антигеном они оказывают или непосредственное цитотоксическое действие на клетку, или высвобождают биологически активные факторы: митогенный фактор, вызывающий неспецифическую стимуляцию лимфоцитов; фактор, ингибирующий миграцию лейкоцитов, ведущий к скоплению лейкоцитов в очаге поражения; фиброгенный фактор, повышающий образование коллагена; transfer-фактор, специфически вовлекающий интактные лимфоциты; цитотоксический фактор, оказывающий непосредственный цитотоксический эффект на клетки-мишени и т. д. Другая часть Т-клеток оказывает воздействие на В-лимфоциты, что вызывает образование антител к алкогольному гиалину, измененным белкам печени, липо-

протеину, входящему в состав мембраны гепатоцита. Антитела соединяются с антигенами на поверхности гепатоцита и тогда в действие вступают К-клетки, имеющие на своей поверхности рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов. Они лизируют гепатоциты, покрытые антителами. Также в ряде случаев, при условии выхода алкогольного гиалина в циркуляцию, наблюдается образование комплексов антиген алкогольного гиалина — антитела к нему, которые также могут принимать участие в развитии некоторых проявлений алкогольных поражений печени. Таким образом, нарушением гуморального и клеточного иммунитета можно объяснить хронизацию острых алкогольных гепатитов, а также прогрессирование циррозов в условиях полной абстиненции.

Исследования в иммунологии алкогольных поражений печени продолжаются и, возможно, последующие данные подтвердят данную гипотезу или внесут свои коррективы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zetterman, R. K., Chen, T., Leevy, C. M. Role of altered lymphocyte function in alcoholic liver disease (abstr). *Gastroenterology*, 1974, 67, 837.
2. Husby, G., Strickland, R. G., Caldwell, J. L., Williams, R. C. Localization of T and B cells and alpha fetoprotein in hepatic biopsies from patients with liver disease. *J. Clin. Invest.*, 1975, 56, 1198—1209.
3. Zetterman, R. K., Leevy, C. M. Immunologic reactivity and alcoholic liver disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1975, 51, 533—544.
4. Burdige, E. J., Tarder, J., Denton, T., Harkin, C., Luehrs, D., Bourke, E., French, S. W. Predominantly T-cell infiltrate in the liver in alcoholic hepatitis (abstr). *Gastroenterology*, 1976, 71, 900.
5. Snyder, N., Bessoff, J., Dwyer, J., Conn, H. H. Depressed cutaneous delayed hypersensitivity in alcoholic hepatitis (abstr). *Gastroenterology*, 1976, 71, 929.
6. Kakumu, S., Leevy, C. M. Lymphocyte mediated cytotoxicity in alcoholic liver disease (abstr). *Gastroenterology*, 1975, 69, 833.
7. Kakumu, S., Leevy, C. M. Cytotoxicity of acetaldehyde and lymphocytes against isolated liver cells (abstr). *Gastroenterology*, 1976, 70, 985.
8. Kakumu, S., Leevy, C. M. Lymphocyte cytotoxicity in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1977, 72, 594—597.
9. Leevy, C. M., Zetterman, R., Sorrel, M., Luisada-Opper, A. Immunologic reactivity in alcoholic hepatitis (abstr). *Clin. Res. Proc.*, 1973, 21, 723.
10. Sorrel, M. F., Leevy, C. M. Lymphocyte transformation and alcoholic liver injury. *Gastroenterology*, 1972, 63, 1020—1025.
11. Северов М. В. Некоторые показатели клеточного иммунитета при хроническом активном гепатите. Автореф. дис. канд. М., 1977.
12. Bernstein, I. M., Webster, K. H., Williams, R. C., G. Strickland, J. R. Reduction in circulating T-lymphocytes in alcoholic liver disease. *Lancet*, 1974, 2, 488—490.
13. Pettigrew, N. M., Goudie, R. B., Russel, R. I., Ghaudhuri, A. K. R. Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease. *Lancet*, 1972, 2, 724—725.
14. Zetterman, R., Luisada-Opper, A., Leevy, C. M. Alcoholic hyalin and cellular immune reactivity (abstr). *Gastroenterology*, 1973, 65, 578.

15. Mihas, A. A., Bull, D. M., Davidson, C. S. Cellular immune reactivity to liver tissue in alcoholic hepatitis (abstr). *Gastroenterology*, 1974, 67, 816.
16. Mihas, A. A., Bull, D. M., Davidson, C. S. Cell-mediated immunity to liver in patient with alcoholic hepatitis. *Lancet*, 1975, 1, 951—952.
17. Zetterman, R. K., Luisada-Opper, A., Leevy, C. M. Alcoholic hepatitis. Cell-mediated immunological response to alcoholic hyalin. *Gastroenterology*, 1976, 70, 382—384.
18. Takeuchi, J. Kato, J. Cell-mediated immune response to ethanol in chronic liver diseases. In: — 10 International Congress of Gastroenterology, June 23—29, Budapest, 1976, 606.
19. Chen, T., Zetterman, R., Leevy, C. M. Sensitized lymphocyte and hepatic fibrogenesis (abstr). *Gastroenterology*, 1973, 65, 532.
20. Kanagasundaram, N., Leevy, C. M. Transfer factor in alcoholic hepatitis: its occurrence and significance (abstr). *Gastroenterology*, 1975, 69, 833.
21. Harinasuta, U., Zimmerman, H. J. Alcoholic steatonecrosis. 1. Relationship between severity of hepatic disease and presence of Mallory bodies in the liver. *Gastroenterology*, 1971, 60, 1036—1046.
22. Birschbach, H. R., Harinasuta, U., Zimmerman, H. J. Alcoholic steatonecrosis. 2. Prospective study of prevalence of Mallory bodies in biopsy specimens and comparison of severity of hepatic disease in patients with and without this histological feature. *Gastroenterology*, 1974, 66, 1195—1202.
23. Мансуров Х. Х. Гепато-целлюлярный гиалин и его клиническое значение. — *Тер. арх.*, 1976, 3, 48—56.
24. Мансуров Х. Х. Алкогольный гиалин и его значение. — В кн. *Актуальные вопросы патологии печени*, выпуск 7. (Алкоголь и печень). Душанбе, 1976, 9—20.
25. Мироджов Г. К., Ищенко И. П. О природе и значении алкогольного гиалина (телец Маллори). — *Арх. патол.*, 1976, 38, 1, 62—68.
26. Brier, A. M., Chess, L., Schlossman, S. F. Human antibody-dependent cellular cytotoxicity. Isolation and identification of a subpopulation of peripheral blood lymphocytes which kill antibody-coated autologous target cells. *J. Clin. Invest.*, 1975, 56, 1580—1586.
27. Kagnoff, M. F., Campbell, S. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. Comparative ability of murine Peyer's patch and spleen cells to lyse lipopolysaccharide-coated and uncoated erythrocytes. *Gastroenterology*, 1976, 70, 341—346.
28. Cochrane, A. M. G., Moussouros, A., Thomson, A. D. Eddleston, A. L. W. F., Williams, R. Antibody-dependent cell-mediated (K-sell) cytotoxicity against isolated hepatocytes in chronic active hepatitis. *Lancet*, 1976, 1, 441—444.
29. Cochrane, A. M. G., Moussoures, A., Portmann, B., McFarlane, I. G., Thomson, A. D., Eddleston, A. L. W. F., Williams, R. Lymphocyte cytotoxicity for isolated hepatocytes in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 1977, 72, 918—923.
30. Мухин А. С., Виноградова Л. Г., Блинков И. Л., Лебедев С. П. Диагностика острого алкогольного гепатита. *Клин. мед.*, 1978, 4, 113—117.

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF ALCOHOLIC LIVER INJURY

V. Saarma, N. Asfandiyarova

Summary

The pathologic mechanism of chronic alcoholic liver injury is still unknown. Acute alcohol hepatitis may develop in chronic active hepatitis and in cirrhosis in chronic alcoholic patients, even under conditions of absolute abstinence and full value food. The possible immunologic mechanisms are discussed. Alterations of humoral immunity (elevation of immunoglobulin levels, high titres of smooth muscle antibodies and antinuclear factor) are reported in patients with alcoholic liver injury. The cell-mediated immunologic mechanism can be considered to explain the association between chronic alcoholism and liver cirrhosis: lymphocyte cytotoxicity for isolated hepatocytes are found in patients with alcoholic cirrhosis. Genetic factors may promote the immunopathologic mechanism. One may postulate that ethanol indirectly initiates chronic liver disease through the formation of altered liver proteins which, becoming antigenic in character, release immunopathologic reactions.

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ПАНКРЕАТИТА

С. К. Вельбри, Ю. Э. Мяннисте, Р. Я. Оро

Отделение клинической онкологии Института экспериментальной
и клинической медицины МЗ ЭССР и отделение торако-абдоминальной
хирургии Таллинской республиканской больницы

Наши предыдущие исследования показали, что острые стадии панкреатита характеризуются панкреатическими антителами и циркуляцией в крови антигена, специфичного для ткани поджелудочной железы [1, 2]. В настоящем сообщении представляем данные о применении иммунологических тестов наряду с другими методами исследования для определения поражения поджелудочной железы при комбинированных формах болезней.

Материал и методика

Исследовали 80 больных с различными формами и стадиями панкреатита:

1. 15 больных с некротическим и гнойным панкреатитом. У этих больных бесспорно достоверный диагноз был поставлен на операции.

2. 25 больных с обострением хронического панкреатита.

3. 33 больных с обострением хронического холепанкреатита*; из них у 12 больных превалировали явления поражения желчевыделительной системы.

* Одновременное, сочетанное поражение поджелудочной железы и желчевыделительной системы называют обычно холецистопанкреатитом [3, 4]. На наш взгляд, для обозначения особой формы поражения поджелудочной железы, где значимым этиопатогенетическим звеном являются болезни желчных путей (холангит, гипертензия желчи, постхолецистэктомический синдром, функциональная недостаточность большого дуоденального соска и др.), правильнее применять термин «холепанкреатит», согласно рекомендации В. И. Соколова [5]. В случаях комбинированной патологии следует определить превалирующий патогенетический очаг и удельный вес нарушения функции того или другого органа.

4. 7 больных панкреатитом в сочетании с язвенной болезнью.

Данные об отрицательных результатах используемых иммунологических тестов у здоровых изложены в предыдущем сообщении [2].

У больных исследовали наличие антигена поджелудочной железы и соответствующих антител в сыворотке крови. Исследования проводили как в активной фазе болезни (в течение первых 5 дней), так и в более поздние сроки (при улучшении состояния).

Антиген поджелудочной железы определяли с помощью реакции преципитации в агаре, применяя иммунсыворотки как к цельному экстракту поджелудочной железы человека, так и к его фракциям, полученным разделением экстракта через сефадекс Г-200. Как показали наши предыдущие исследования, упомянутые фракции различаются по содержанию антигенных компонентов и ферментов [6]. Все используемые иммунсыворотки истошались предварительно нормальной человеческой сывороткой. Циркулирующие антитела к ткани поджелудочной железы определяли также реакцией преципитации в агаре.

Результаты

В разных группах больных панкреатитом антиген поджелудочной железы был выявлен в 66% случаев, причем обычно с помощью иммунсыворотки к цельному экстракту поджелудочной железы (табл. 1). Использование иммунсывороток против различных фракций поджелудочной железы позволяло выявить антиген реже (42%), но все же в 11 сыворотках у больных панкреатитом обнаружен антиген только с антифракционными иммунсыворотками. Панкреатические антитела выявлены с помощью реакции преципитации у $\frac{1}{3}$ больных, причем обычно одновременно с антигеном поджелудочной железы.

Частота выявления антигена поджелудочной железы и соответствующих антител в разных группах больных панкреатитом различалась (табл. 1). При некротическом и гнойном панкреатите, где диагноз не вызывал сомнения, наблюдали положительные иммунологические показатели у всех исследованных.

У больных с обострением хронического панкреатита, т. е. при наличии повторного процесса поджелудочной железы, специфический антиген железы обнаружили у 14 из 25 обследованных, а панкреатические антитела — только у 4 больных.

При холепанкреатите с преобладанием патологического процесса желчевыводящих путей, но клинически выявленной гиперамилазурией и -амилаземией антиген поджелудочной железы нашли у 6 и антипанкреатические антитела у 3 из 12 больных. При холепанкреатите, где клиническая картина позволила трактовать преобладание патологического процесса в поджелудочной

Т а б л и ц а 1

Иммунологические показатели в разных группах больных панкреатитом

Больные панкреатитом	Число обследованных	Иммунологические реакции отрицательные	Иммунологические реакции положительные			
			всего	выявление антигена	обнаружение антител	одновременно выявление антигена и антител
Некротический и гнойный панкреатит	15	0	15	15	15	15
Обострение хронического панкреатита	25	11	14	14	4	4
Обострение хронического панкреатита с преобладанием поражения поджелудочной железы	21	2	19	17	10	8
Обострение хронического панкреатита с преобладанием поражения гепатобилиарной системы	12	5	7	6	3	2
Панкреатит в сочетании с язвенной болезнью	7	6	1	1	0	0
Всего	80	24	56	53	32	29

железе, выявили антиген у 17 и антитела у 10 из 21 обследованного. Отрицательные иммунологические реакции наблюдали у 2 больных.

У больных панкреатитом в сочетании с язвенной болезнью антиген поджелудочной железы обнаружили только у одного из 7. В этих случаях у больных был индуративный панкреатит, установленный на операции. У больного с положительной реакцией была язва желудка, пенетрирующая в поджелудочную железу.

В группе больных с тяжелыми стадиями панкреатита умерло 3. У упомянутых больных удалось исследовать антитела не только в отношении гомологичной ткани поджелудочной железы, но и аутологичной. У всех трех больных с летальным исходом выявили антиген поджелудочной железы и антитела, реагирующие с антигеном из гомологичной и аутологичной поджелудочной железы. Последнее указывает на то, что выявленные у больных панкреатитом антитела нельзя считать изоантителами, как это полагают А. Р. Thal, М. J. Muggay и W. Egner [7] и N. R. Rose [8].

У 7 больных с некротическим и гнойным панкреатитом иммунологические показатели исследовали в течение всего времени пребывания в клинике. У 4 из них антиген поджелудочной железы наблюдался постоянно, он исчез только при выздоровлении больного. У 3 остальных больных наблюдали волнообразную кривую антигена: в некоторых пробах антигена обнаружить не удалось, но впоследствии были получены положительные реакции. Последнее соответствовало периодам ухудшения болезни. Антитела к ткани поджелудочной железы были найдены у 11 из 15 больных некротическим и гнойным панкреатитом в самом начале болезни. У остальных больных антитела появились на второй-третьей неделе болезни.

Исследование у больных с обострением хронического панкреатита и холепанкреатита циркуляции антигена поджелудочной железы и соответствующих антител в остром периоде болезни (в течение первых 5 дней) и при более поздних сроках показало, что выявление антигена поджелудочной железы более характерно для острого периода холепанкреатита ($\chi^2=15,1$; $p<0,01$). Антитела обнаруживались чаще в начале болезни, причем обычно одновременно с циркуляцией антигена в крови (табл. 2).

Обсуждение результатов

Проведенные исследования показали, что при выраженной деструкции поджелудочной железы — при некротическом и гнойном панкреатите — антиген поджелудочной железы выявляется в крови у всех больных. Достоверность диагноза в этих случаях не вызывает сомнения, поскольку диагноз подтвердился на опе-

Т а б л и ц а 2

**Иммунологические показатели при обострении хронического панкреатита
и холепанкреатита в зависимости от срока болезни**

Больные панкреатитом	Срок исследо- вания от нача- ла обостре- ния (в днях)	Число обсле- дован- ных	Иммунологи- ческие пока- затели отри- цательные	Иммунологические показатели положительные		
				Выявление антигена	Обнаружение антител	Одновременное выявление антигена и антител
Обострение хрониче- ского панкреатита	1—5	14	4	9	3	2
	6—15	17	10	6	3	1
Обострение холепанк- реатита	1—5	27	3	23	11	11
	6—15	16	9	4	3	0

рации и при гистологическом исследовании. При обострении хронического панкреатита диагноз был установлен на основе характерной клинической картины и гиперамилаземии и -амилазурии. Можно предполагать, что в тех 11 случаях, где антигена поджелудочной железы не обнаружили, появление жалоб и гиперамилаземии и -амилазурия свидетельствует о том, что деструктивные изменения мало выражены или отсутствуют вообще. Возможно также, что у части исследованных отрицательные результаты обусловлены неоптимальным сроком исследования, и проведение иммунологических исследований в более ранней фазе болезни могло бы у них выявить антиген в крови.

Такие же предположения можно отнести и к группе больных холепанкреатитом. При этом антиген поджелудочной железы чаще находим в группе больных холепанкреатитом, где преобладала картина поражения поджелудочной железы, чем при преобладании патологического процесса в гепатобилиарной системе. Возможно, что в случаях комбинированной болезни упомянутый иммунологический тест может служить вспомогательным методом для установления вовлечения поджелудочной железы в патологический процесс. Однако следует учитывать, что выявление антигена характерно для острой фазы болезни и при стихании патологического процесса антиген обычно не обнаруживается в крови.

Выводы

1. Антиген поджелудочной железы выявляется при деструктивном процессе поджелудочной железы.
2. При холепанкреатитах обнаружение антигена поджелудочной железы совместно с другими критериями показывает степень поражения поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нутт Х. Р., Вельбри С. К. Роль клеточных и гуморальных иммунологических показателей при панкреатитах. — Тер. арх., 1970, 7, 51—54.
2. Вельбри С. К., Нутт Х. Р., Мяннисте Ю. Э., Оро Р. Я. Некоторые аспекты диагностики различных стадий воспалительного процесса поджелудочной железы. — В кн.: Вопросы практической гастроэнтерологии. Таллин, 1977, 56—59.
3. Güllow, M. Erkrankungen des exkretorischen Pankreas. Jena, 1975.
4. Логинов А. С., Матвеев Н. К., Тимошина И. В., Исакова З. С., Неугодов В. А. К вопросу о патогенезе холецистопанкреатитов. — В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, М., 1977, 10, 71—76.
5. Соколов В. И. Холепанкреатит. М., 1976.
6. Вельбри С., Фримель Х., Цастров Р. Некоторые гуморальные и клеточные иммунологические показатели при разных формах панкреатита. — Тер. арх., 1976, 10, 112—116.

7. Thal, A. P., Murray, M. J., Egner, W. Isoantibody formation in chronic pancreatic disease. *Lancet*, 1959, 1, 7083, 1128—1129.
8. Rose, N. R. Immunological specificity of the pancreas. *Immunopathology..* IV intern. symp. Basel, 1966, 325—438.

POSSIBILITIES OF IMMUNOLOGIC DIAGNOSIS OF PANCREATITIS

S. Velbri, J. Männiste, R. Oro

Summary

In the blood of 80 patients with different forms of pancreatitis pancreatic antigen and antibodies were studied by means of agar precipitation reaction. Pancreatic antigen and antibodies were found during a long time in all 15 patients with necrotic and purulent pancreatitis. Detection of pancreatic antigen in the blood is a sign of the destruction of the pancreas.

Detection of pancreatic antigen in the blood of patients with exacerbation of chronic pancreatitis with or without damage of the biliary system was less frequent: antigen was observed in 50—80 per cent of patients depending on the stage of the disease. It is supposed that detection of pancreatic antigen in the blood can facilitate determining the extent of damage in the pancreas.

КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Х. Р. Нутт

ЦМНИЛ Тартуского государственного университета

В настоящее время интенсивно обсуждается вопрос о присутствии аутоиммунных механизмов в патогенезе хронических болезней желудочно-кишечного тракта, в том числе и при панкреатите. Имеется основание предполагать, что антитела не играют решающей роли при аутоиммунных процессах и что наиболее существенным является гиперчувствительность замедленного типа. Однако изучение реакций гиперчувствительности замедленного типа при панкреатитах начаты нами в 1970 году [1] и в течение последних лет, кроме наших [1—5], вышло уже несколько работ по этому вопросу [6—12]. Но тем не менее, об использовании антигенов субцеллюлярных фракций поджелудочной железы свидетельствуют только единичные работы [4, 5, 7].

Материал и методика

Всего нами было обследовано 110 лиц. 65 из них (27 мужчин и 38 женщин в возрасте от 21 до 71 года) составили группу больных хроническим панкреатитом. 34 из этих 65 больных имели хронический панкреатит в фазе минимального обострения, и у 31 был диагностирован хронический панкреатит в фазе ремиссий. Хронический рецидивирующий панкреатит у всех больных был диагностирован во время острого приступа, но их исследовали иммунологически спустя один год после атаки. При диагностике острого приступа болезни учитывались клиническая картина, лабораторные данные (повышение активности амилазы в крови и моче, временное повышение сахара крови) и активность воспалительного процесса (повышение температуры, ускорение РОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лейкоцитоз, повышение α_2 - и γ -глобулинов в сыворотке крови). При этом у

25 больных из 65 диагноз подтвердился и во время операции. Критериями минимального обострения спустя год служили боли с типичной локализацией, данные РОЭ, лейкоцитоз, данные уровня амилазы в моче, сахара в крови и протейнограммы. Хронический панкреатит в фазе ремиссии был диагностирован, когда у больных не было жалоб, и все анализы были в норме. Учитывались и показатели экскреторной и инкреторной функции поджелудочной железы (активность ферментов в дуоденальном содержимом после стимуляции соляной кислотой, данные копрограммы после диеты Смита и сахарная кривая).

Контрольную группу составили 33 здоровых лица, которые раньше не болели болезнями желудочно-кишечного тракта (в возрасте от 21 до 59 лет) и 12 больных другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (дефицитом лактазы — 2, неспецифическим язвенным колитом — 4, холециститом — 6 больных).

Гиперчувствительность замедленного типа к антигенам поджелудочной железы определялась при помощи реакции бласттрансформации. Методика описана нами ранее [1, 3]. Антигеном служили цельный экстракт и 5 субцеллюлярных фракций ткани поджелудочной железы, полученные у человека, умершего от инфаркта миокарда: ядерная, митохондриальная, микросомальная, рибосомальная и цитоплазматическая. Субцеллюлярные антигены были получены путем дифференциального центрифугирования и были проверены электронно-микроскопически в секторе морфологии ЦМНИЛ Ю. Кярнером и А. Пийрсоо. Лимфоциты, осажденные из периферической крови гепарином, культивировали с каждой субцеллюлярной фракцией в течение 72 часов в среде 199, затем приготавливали мазки, которые красили по Папенгейму. Исследовали 500 клеток. Реакцию считали положительной, когда процент бласттрансформированных лимфоцитов превышал 3% и если в контрольных культурах их содержание было ниже 1%. В контрольных культурах выращивали лимфоциты без прибавления антигена или с прибавлением универсального неспецифического стимулятора — фитогемагглютинаина М или Р («Difco»).

Результаты

Основные результаты исследования приводятся в таблице, из которой видно, что спонтанную бласттрансформацию нашли в культурах у 11 больных, при этом чаще в фазе обострения панкреатита ($p < 0,01$). Фитогемагглютинин вызывал оживленную бласттрансформацию лимфоцитов у всех обследуемых, что указывает на способность культивированных клеток всех лиц иммунологически реагировать. Лимфоциты 21 больного не реагировали ни на какие антигены поджелудочной железы и у них

Т а б л и ц а
Частота выявления бласттрансформации в культурах лимфоцитов

Контингент обследованных	Число обследо- ванных	Без антигена	ФГА	Положительные результаты бласттрансформации с антигеном					
				цельный экстракт	ядра	мито- хондрии	микро- сомы	рибо- сомы	цито- плазма
1. Хронический панкреатит в фазе обострения	34	10	34	17	0	0	7	10	13
2. Хронический панкреатит в фазе ремиссии	31	1	31	16	4	2	10	14	11
Всего:	65	11	65	33	4	2	17	24	24
3. Здоровые	33	0	33	0	0	0	1	0	0
4. Больные с другими забо- леваниями желудочно- кишечного тракта	12	0	12	1	1	3	1	1	1
Всего:	45	0	45	1	1	3	2	1	1

отсутствовала и спонтанная бласттрансформация. Лимфоциты 33 больных подвергались бласттрансформации в присутствии антигенов поджелудочной железы следующим образом: чаще всего была выявлена бласттрансформация под влиянием рибосомального, цитоплазматического и микросомального антигена и редко — ядерного и митохондриального ($p < 0,01$). С общим экстрактом поджелудочной железы лимфоциты больных панкреатитом подвергались бласттрансформации точно с такой же частотой, как и с субцеллюлярными фракциями (у 33 из 65 обследованных). Реже, по сравнению с группой больных панкреатитом, выявлялась бласттрансформация под воздействием субцеллюлярных антигенов поджелудочной железы в контрольной группе (у 3 больных из 12 и у 1 здорового из 33, $p < 0,01$). У трех этих людей был диагностирован холецистит и у одного в анамнезе был нефрит.

Обсуждение результатов

Результаты настоящей работы показывают, что организм больных хроническим панкреатитом часто (у 33 из 65 больных) сенсibilизирован к субцеллюлярным фракциям ткани поджелудочной железы. Частота сенсibilизации к субцеллюлярным фракциям в общем не отличается от частоты сенсibilизации к цельному экстракту поджелудочной железы (в обоих случаях у 33 больных из 65). Наши данные отличаются от данных Schütt, Ch. и соавт. [7], которые у всех больных хроническим панкреатитом нашли бласттрансформацию к антигенам поджелудочной железы. Но, сравнивая свои данные с результатами С. К. Вельбри и соавт. [12], мы почти с той же частотой обнаружили бласттрансформацию в фазе ремиссии хронического панкреатита. Бласттрансформация лимфоцитов к субцеллюлярным фракциям показывает сенсibilизацию организма к антигенам разных клеточных структур ткани поджелудочной железы.

Есть основание предполагать, что в цитоплазме, рибосомальной и микросомальной фракциях находятся специфические данному органу антигены. Поэтому бласттрансформация к цитоплазме, рибосомальному и микросомальному антигену поджелудочной железы имеет диагностическую ценность при хронических панкреатитах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нутт Х. Р., Вельбри С. К. Роль клеточных и гуморальных иммунологических показателей при панкреатитах. — Тер. арх., 1970, 7, 51—54.
2. Вельбри С. К., Нутт Х. Р., Касесалу Г. С. О специфичности иммунологических реакций при поражениях поджелудочной железы. — В сб.: Исследования по гастроэнтерологии. Таллин, 1972, 152—161.
3. Velbri, S., Nutt, H., Kasesalu, G. Über die Rolle immunologischer

Mechanismen bei Pankreserkrankungen. Z. Ges. inn. Med., 1973, 28, 222—226.

4. Нутт Х. Р. О роли клеточных и гуморальных иммунологических показателей в комплексе диагностики и при оценке активности панкреатитов. — В сб.: Проблемы современной терапии. Таллин, 1975, 215—217.
5. Нутт Х. Р. О роли клеточных и гуморальных показателей в патогенезе острых и хронических панкреатитов. — В сб.: Проблема аутоаллергии в практической медицине. Таллин, 1975, 253—254.
6. Березка С. И. Иммунологические исследования в диагностике латентных форм хронического панкреатита у больных язвенной болезнью и хроническим холециститом. — В сб.: Иммунология, вып. 5, 1972, Киев, 176—172.
7. Schütt, Ch., Friemel, H., Schulze, H. A., Leithäusser, W. und Zubaïdi, G. Der Lymphozytentransformationstest in der Diagnostik der chronischen Pankreatitiden. Z. Ges. inn. Med., 1975, 30, 412—415.
8. Friemel, H., Brock, J., Schütt, Ch., Zastrov, R.-M. und Veltbri, S. Immunologische Untersuchungen am Pankreas. Z. Ges. inn. Med. 1975, 30, 415—419.
9. Schütt, Ch., Friemel, H., Schulze, H. A. und Zubaïdi, G. Specific lymphocyte sensitization in chronic pancreatitis. Digestion, 1975, 13, 308—311.
10. Геллер Л. И., Островский А. Б. Аллергия замедленного типа у больных хроническим панкреатитом. — Тер. арх., 1975, 9, 117—120.
11. Галушков Г. М. Возможности иммунологической диагностики хронического панкреатита. — В сб.: Современные вопросы патологии органов пищеварения. М., 1975, 134—135.
12. Вельбри С., Фримель Х., Цастров Р. Некоторые гуморальные и клеточные иммунологические показатели при разных формах панкреатита. — Тер. арх., 1976, 10, 112—116.

CELLULAR IMMUNITY REACTIONS IN CHRONIC PANCREATITIS

H. Nutt

Summary

Blood lymphocyte blast-transformation in vitro with pancreatic subcellular antigens was studied in 65 cases of chronic pancreatitis, in 12 cases with other gastrointestinal diseases and in 33 healthy persons. In the cases of pancreatitis 33 positive results with pancreas antigens were found (with cytoplasmal antigen — in 24 cases, with microsomal — in 17, with ribosomal — in 24, with mitochondrial — in 2, and with nuclear antigen — in 4 cases). In the patients with the other gastrointestinal diseases and in healthy persons the lymphocyte blast-transformation test with different pancreas antigens was mostly negative.

КОЛИЧЕСТВО ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ

Х. Р. Нутт, Т. П. Линнас

ЦМНИЛ Тартуского государственного университета
и Институт химии АН ЭССР

Многие авторы определяли наличие циркулирующих антител в сыворотке крови у больных панкреатитом [1—22]. С этой целью были употреблены качественные или полуколичественные методы. В своей работе мы пользуемся методикой аффинной хроматографии для определения количества антител в сыворотках больных. Методика описана нами ранее [23, 24].

Материал и методика

Нами обследовано 56 больных в различных фазах панкреатита, 7 больных раком поджелудочной железы, 12 больных с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и 12 доноров. Больные панкреатитом распределились на основании клинической картины, показателей активности воспалительного процесса (повышение температуры, ускорение РОЭ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение α_2 и γ фракции протеинограммы), повышения активности амилазы в крови и в моче, повышения сахара крови на две группы: I — Острый панкреатит или обострение хронического панкреатита (активная фаза заболевания). II — Хронический панкреатит в фазе ремиссии (инактивная фаза заболевания).

В качестве носителя антигенов поджелудочной железы при аффинной хроматографии был употреблен синтетический гидрогель сферон Р 1000 фирмы Лахема (Брно). Тканевой экстракт поджелудочной железы был связан со сфероном при помощи 2-амино-4-6-дихлортриазина. Определение количества антител осуществлялось в колонках размером $0,9 \times 5,0$ см. Антитела с колонки выделяются по их аффинности к связанному антигену. Для выделения антител был употреблен фосфатно-лимоннокис-

лый буфер с pH 3,2. Концентрацию белка измеряли в последовательно собранных фракциях элюата. Концентрацию оценивали по интенсивности поглощения при 280 нм на спектрофотометре «Spektromon 201» (ВНР). Чистый белок элюируется при такой методике в виде симметричного пика. В кроличьих иммуносыворотках к вышеупомянутому тканевому экстракту поджелудочной железы можно было обнаружить до 25 пиков (т. е. 25 различных видов антител), но в сыворотках больных панкреатитом 4—8 пиков. По литературным данным [25, 26], количество антител 0,12—0,17 мг/мл считается нормальным. Статистическая обработка полученных нами результатов проводилась по t-тесту.

Результаты исследования

Данные среднего количества антител в зависимости от фазы и дней заболевания и результаты исследования контрольной группы приведены в таблице. Наши результаты (табл.) показывают, что низкий уровень антител к ткани поджелудочной железы наблюдается у здоровых лиц, у больных хроническим панкреатитом в фазе ремиссии и раком поджелудочной железы. Только у двух больных раком поджелудочной железы количество антител было 0,5 мг/мл. Некоторое увеличение количества антител обнаружили и у больных другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, однако достоверного повышения уровня антител в группе в целом найдено не было ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а

Количество антител в мг/мл к ткани поджелудочной железы
в зависимости от фазы и дней заболевания

Обследованные лица	Число обследован- ных лиц	Средний уровень антител к ткани поджелудочной железы (мг/мл)
1. Больные острым панкреатитом или обострением хронического панкреатита		
на 1—3 день заболевания	27	$0,19 \pm 0,22$
на 2—3 неделе заболевания	20	$4,05 \pm 1,14$
2. Больные хроническим панкреатитом в фазе ремиссии	9	$0,11 \pm 0,03$
3. Больные раком поджелудочной железы	7	$0,14 \pm 0,03$
4. Больные другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта	12	$0,38 \pm 0,09$
5. Здоровые лица	12	$0,02 \pm 0,02$
Всего:	87	

В активной фазе панкреатита количество антител в первые дни заболевания не отличается от здоровых людей ($p > 0,05$), но достигает довольно высокого уровня на 2—3 неделе болезни. Это существенно отличается от количества антител здоровых лиц или у больных, у которых панкреатит был в фазе ремиссии ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Как показывают результаты наших исследований, у больных панкреатитом количество циркулирующих антител к ткани поджелудочной железы увеличивается на 2—3 неделе болезни. Наличие антител на 10—20 день при остром панкреатите [11] или при экспериментальном панкреатите [1] подчеркивают и другие авторы. В фазе полной ремиссии мы нашли уровень антител в пределах нормы.

Так как в аффинной хроматографии на сфероне связываются в основном цитоплазматические (ферментные) антигены, а не мембранные, можно полагать, что антитела, обнаруженные в крови обследованных больных, в основном против ферментного характера и синтезируются для того, чтобы обезвредить действие ферментов на ткани [27]. Какое значение имеет увеличение количества циркулирующих антител именно на 2—3 неделе заболевания, остается пока не выясненным. Можно лишь полагать, что в крови циркулирующие антигены в виде иммунных комплексов к тому времени уже выведены из организма и в крови больных циркулирует довольно высокое количество свободных антител. Вполне возможно, что они могут фиксироваться на ткани поджелудочной железы, как думают К. А. Сидоров и соавт. [16], и этим отягощать течение болезни. Однако этот вопрос требует еще дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thal, A. P., Murray, M. J., Egner, W. Isoantibody formation in chronic pancreatic disease. *Lancet*, 1959, 1, 1128—1129.
2. Thal, A. P., Egner, W., Murray, M. J. Circulating antibodies in chronic pancreatic disease. *Surg. Forum.*, 1959, 10, 240—243.
3. Murray, M. J., Thal, A. P. The clinical significance of circulating pancreatic antibodies. *Ann. Int. Med.* 1960, 53, 548—555.
4. Schwarzm ann, N., Julien, C. Mise en évidence d'anticorps anti-pancréas dans le serum de malades atteints de pancréatite chronique et d'affections pancréatiques diversus. *Acta gastroent. Belg.* 1960, 23, 1002—1009.
5. Fonkalsrud, E. W., Longmire, W. P. The occurrence of pancreatic antibodies and the experimental production of pancreatitis with pancreatic antiserum. *Surgery*, 1961, 50, 134—142.
6. Debray, Ch., Lods, J. Cl. Les anticorps antipancréas. *Path. Biol.* 1963, 11, 712—717.
7. Hillem and, B. Les anticorps en pathologie hépato-pancréatique. *Ann. pediat.* 1964, 40, 613—616.

8. Шелагурова А. А., Трушинский З. К. О некоторых аллергических факторах в клинике хронического панкреатита. — Матер. конф. по патогенезу, клинике и терапии заболеваний поджелудочной железы. М., 1965, 160—162.
9. Kimmel, Z., Kaleta, A. Wartość diagnostyczna wykrywania we krwi swoistych przeciwciał w przewlekłym zapaleniu trzustki. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1965, 35, 191—194.
10. Villavicencio, E., Thurnau, G., Goetz, F. C. Isoantibodies to human pancreas. *Diabetes*, 1965, 14, 226—228.
11. Herskovic, T., Alacón-Segovia, D., Bartholomew, K. G. Immune mechanisms in chronic pancreatic disease. II serum precipitins to pancreatic homogenates in patients with pancreatic disease. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1966, 11, 40—44.
12. Шелагуров А. А., Трушинский З. К. О диагностическом значении аутоантител при хроническом панкреатите. — В сб.: Вопросы панкреатологии. Вып. 2, М., 1967, 35—37.
13. Бугримов В. Г. Изучение антипанкреатических антител методом связывания антиглобулина при острых и хронических панкреатитах. — *Тер. арх.*, 1968, 10, 85—87.
14. Бялик Я. П. Холецисто-панкреатиты (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дисс. докт. Л., 1968.
15. Вельбри С. К. Значение антител к поджелудочной железе при панкреатитах. — В сб.: Вопросы гастроэнтерологии. Вильнюс, 1968, 125—126.
16. Сидоров К. А., Митропольский А. Н. Иммунологические изменения у больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом. — *Тер. арх.*, 1968, 1, 98—103.
17. Сидоров К. А., Бугримов В. Г., Дуров Ю. М. Значение иммунологических методов исследования при некоторых заболеваниях поджелудочной железы. — *Сов. мед.*, 1968, 2, 31—35.
18. Геллер Л. И., Казимирчик А. П. Клинико-иммунологические сопоставления при хроническом панкреатите. — *Тер. арх.*, 1971, 2, 73—76.
19. Нутт Х. Р., Вельбри С. К. Роль клеточных и гуморальных иммунологических показателей при панкреатитах. — *Тер. арх.*, 1970, 7, 51—54.
20. Velbri S., Nutt, H., Kasesalu, G. Über die Rolle immunologischer Mechanismen bei Pankreaserkrankungen. *Z. Ges. inn. Med.* 1973, 28, 222—226.
21. Нутт Х. Р. О роли клеточных и гуморальных иммунологических показателей в комплексе диагностики и при оценке активности панкреатитов. — В сб.: Проблемы современной терапии. Таллин, 1975, 215—217.
22. Нутт Х. Р. О роли клеточных и гуморальных иммунологических показателей в патогенезе острых и хронических панкреатитов. — В сб.: Проблема аутоаллергии в практической медицине. Таллин, 1975, 253—254.
23. Нутт Х. Р., Линнас Т. П., Когерман А. Р. Количественное определение антител против ткани поджелудочной железы при помощи иммуносорбента. — В сб.: Тез. докл. III съезда эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и гигиенистов ЭССР, Таллин, 1977, 216—217.
24. Линнас Т. П., Микельсаар Р. Н., Нутт Х. Р., Киррет О. Г. Гликольметакрилатные гели как носители аффинной хроматографии антител. — *Изв. АН ЭССР, Химия*, 1978, 27, 1, 46—48.
25. Пяй Л. Т. Некоторые вопросы иммунопатологии ревматизма и неспецифического инфекционного полиартрита. Автореф. дисс. докт. Тарту, 1967.
26. Косицкая Л. С. Количественное определение и выделение противотканевых антител. Автореф. дисс. канд., Л., 1969.
27. Проценко В. А. О взаимосвязи гиперферментемии с аутоиммунным процессом при патологии поджелудочной железы. — *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 1970, 7, 30—33.

CIRCULATING ANTIBODIES LEVEL IN CASES OF PANCREATITIS

H. Nutt, T. Linnas

S u m m a r y

The level of circulating antibodies to the pancreas tissue extract in patients with acute and chronic stage of pancreatitis was studied by the method of affinity chromatography. The patients with acute stage of pancreatitis in the 2nd—3rd week of the disease had the level of antibodies 4.05 ± 1.14 mg/ml, in the remission stage — 0.11 ± 0.03 mg/ml. The quantity of antibodies in healthy persons was low (0.02 ± 0.02 mg/ml).

СОДЕРЖАНИЕ — CONTENTS

Р. М. Уйбо, В. П. Салупере. Иммунологическая характеристика хронического гастрита	3
R. Uibo, V. Salupere. Immunological characterization of chronic gastritis. <i>Summary</i>	9
G. B. J. Glass. Immunological aspects of atrophic gastritis	10
Г. Б. Е. Глас. Иммунологические аспекты атрофического гастрита. <i>Резюме</i>	20
В. П. Салупере, Р. М. Уйбо, А. П. Калликорм, К. Я. Цильмер. Роль желудочной иммунологии, определения гастрина и множественной прицельной биопсии для классификации и прогнозирования хронического гастрита	21
V. Salupere, R. Uibo, A. Kallikorm, K. Zilmer. Significance of gastric immunology, gastrin determination and multiple gastric biopsy in classifying and prognosing chronic gastritis. <i>Summary</i>	27
R. Uibo. Leucocyte migration agarose test for the study of cell-mediated immunity in chronic gastritis	28
Р. М. Уйбо. Тест миграции лейкоцитов в агарозе для исследования клеточного иммунитета при хроническом гастрите. <i>Резюме</i>	33
В. Фикса, О. Комаркова, З. Хрнчирж, М. Тихий. Circulating immune complexes in simple atrophic gastritis and pernicious anaemia	35
Б. Фикса, О. Комаркова, З. Хрнчирж, М. Тихий. Циркулирующие иммунные комплексы при атрофическом гастрите и пернициозной анемии. <i>Резюме</i>	40
Т. А. Воробьева, Р. М. Уйбо, В. П. Салупере. Частота антител к обкладочным клеткам желудка у больных язвенной болезнью	41
T. Vorobyova, R. Uibo, V. Salupere. The occurrence of parietal cell antibodies in patients with peptic ulcer. <i>Summary</i>	46
У. Я. Вальдя, Р. М. Уйбо. Антитела к обкладочным клеткам желудка у кровных родственников больных раком желудка и хроническим гастритом	47
U. Valdja, R. Uibo. Parietal cell antibodies in the relatives of patients with gastric cancer and chronic gastritis. <i>Summary</i>	52
K. Varis, T. Ihämäki, P. Sipponen. Humoral immunity and chronic gastritis in families of patients with adult pernicious anaemia	53
К. Варис, Т. Ихамяки, П. Сиппонен. Гуморальный иммунитет и хронический гастрит в семьях больных пернициозной анемией взрослых. <i>Резюме</i>	60
В. А. Саарма. Иммунопатологические сдвиги при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы	62
V. Saarma. Immunopathology of chronic hepatobiliary diseases. <i>Summary</i>	66
V. Saarma, A. Javois. Lymphocyte sensitization in chronic liver disease	67
В. А. Саарма, А. Ю. Явойшс. Сенсибилизация лимфоцитов при хронических заболеваниях печени. <i>Резюме</i>	75

А. Ю. Кольдитс, В. А. Саарма. Реакции гиперчувствительности замедленного типа к тканевым антигенам у больных хроническими заболеваниями желчных путей	76
A. Koldits, V. Saarma. Delayed hypersensitivity to tissue antigens in patients with chronic biliary disease. <i>Summary</i>	80
В. А. Саарма, Н. С. Асфандиярова. Иммунологические аспекты алкогольных поражений печени. I. Участие гуморального иммунитета	81
В. А. Саарма, Н. С. Асфандиярова. Иммунологические аспекты алкогольных поражений печени. II. Участие клеточного иммунитета	88
V. Saarma, N. Asfandiayova. Immunologic aspects of alcoholic liver injuri (part 1 and 2). <i>Summary</i>	93
С. К. Вельбри, Ю. Э. Мянисте, Р. Я. Оро. Возможности иммунодиагностики панкреатита	94
S. Velbri, J. Männiste, R. Oro. Possibilities of immunologic diagnosis of pancreatitis. <i>Summary</i>	100
Х. Р. Нутт. Клеточные иммунологические реакции при хроническом панкреатите	101
H. Nutt. Cellular immunity reactions in chronic pancreatitis. <i>Summary</i>	105
Х. Р. Нутт, Т. П. Линнас. Количество циркулирующих антител при панкреатите	106
H. Nutt, T. Linna s. Circulating antibodies level in cases of pancreatitis. <i>Summary</i>	110

Ученые записки Тартуского государственного университета. Выпуск 485. Иммунопатология при заболеваниях органов пищеварения. Труды по медицине XXXIX. На русском и английском языках. Резюме на английском и русском языках. Тартуский государственный университет. ЭССР, г. Тарту, ул. Юликооли, 18. Ответственный редактор В. Салупере. Корректоры Н. Чикалова, Г. Лийв. Сдано в набор 02. 11. 1978. Подписано к печати 18. 01. 1979. Бумага печатная № 1. 60×90¹/₁₆. Печ. листов 7,0 + 2 вклейки. Учетно-изд. листов 8.48. Тираж 500. МВ 01024. Типография им. Х. Хейдеманна, ЭССР, г. Тарту, ул. Юликооли, 17/19. Зак. № 4920. Цена 1 руб. 30 коп.