

на правах рукописи

Второв Михаил Олегович

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНОМ В СОЧЕТАНИИ  
С ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИЕЙ

14.00.05 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Благовещенск – 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Росздрава

**Научный руководитель:** Заслуженный деятель науки РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
**Ландышев Юрий Сергеевич**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Перельман Юлий Михайлович**

кандидат медицинских наук, доцент  
**Георгиевский Николай**

**Иннокентьевич**

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО Московская медицинская  
академия им. И.М. Сеченова

Защита состоится «25» мая 2007 года в 10 часов на заседании совета Д 208.003.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Амурская государственная медицинская академия Росздрава (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Росздрава по адресу: г. Благовещенск, ул. Горького, 101.

Автореферат разослан «24» апреля 2007 года

Учёный секретарь  
диссертационного Совета  
доктор медицинских наук, профессор  
С.В.

Нарышкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Проблема язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остаётся одной из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии. Заболеваемость ЯБ в мире составляет около 10% взрослого населения, причём чаще страдают лица молодого, наиболее трудоспособного возраста (В.Т. Ивашкин, 2003; Я.С. Циммерман, 2003; А.А. Шептулин, 2003).

Среди всей патологии органов пищеварения на долю этого заболевания приходится до 25% (В.А. Исаков, 2000; С.И. Пиманов, 2000). Часто течение ЯБ принимает неблагоприятный характер. Растёт количество осложнений, в первую очередь – желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и перфораций, являющихся причиной инвалидизации и смертности больных ЯБ (А.В. Ткачёв, 2002; А.А. Шептулин, 2003; В.Т. Ивашкин, 2004).

Установлена прямая зависимость между длительностью язвенного анамнеза, частотой обострений и показателями качества жизни больных (М.Г. Гусейнзаде, 2006).

Не вызывает сомнения роль инфекционного агента (*Helicobacter pylori*) в патогенезе язвенной болезни (П.Я. Григорьев, 1996; Л.И. Аруин, 2000; И.В. Маев, 2006; К. Vodger, 1998; M.J. Blaser, 1999). Многие исследователи указывают на изменения иммунореактивности при язвенной болезни, (в том числе – вызванные НР), как на местном уровне, так и на уровне всего организма (Е.Н. Михалёва, 2001; Т.М. Царегородцева, 2004; И.В. Буторов, 2005; J. Yan, 2005; A.S. Tarnawski, 2005). Разработана даже концепция иммуноульцерогенеза, согласно которой патологическое действие Нр на слизистую оболочку желудка и/или ДПК возможно только у той части популяции, у которой сформировалась недостаточность защитных (в первую очередь – иммунных) механизмов, и только сочетанное влияние Нр и иммунологических нарушений может, в определенных условиях, вызвать развитие заболевания (Я.С. Циммерман, 1999).

Несмотря на повышенное внимание специалистов к исследованию иммунного статуса при заболеваниях органов пищеварения, и, в частности, при ЯБ, количество исследований, в которых характер иммунных нарушений анализируется глубоко и всесторонне на сегодняшний день опубликовано явно недостаточно. Имеющиеся данные по этой проблеме весьма разноречивы и фрагментарны. Зачастую отсутствует чёткая корреляция выявленных изменений в иммунитете с клинической картиной заболевания.

Ещё одним фактором патогенеза ЯБ считается гипоксия и, как следствие, трофические нарушения в СО, возникающие из-за поражения артерий и вен в периульцерозной зоне, формирования малососудистой

области дна язвы, нарушения венозного оттока, капиллярного стаза (П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, 1996; И.В. Маев, 2003).

Использование гипербарической оксигенации – один из путей ликвидации кислородной недостаточности и, как следствие, – метод патогенетической терапии язвенной болезни (А.П. Егоров, 1983; С.А. Кабанова, 2001). Однако до настоящего времени нет единого мнения о степени эффективности применения ГБО при ЯБ.

В литературе имеются единичные публикации об иммуномодулирующем действии ГБО (С.Я. Дьячкова, 1999; Н.М. Епифанова, 2003). Некоторые исследователи указывают на эрадикационное действие гипербарического кислорода в отношении Нр (Ю.Н. Белокуров, 1997).

Таким образом, многофакторность, полиэтиологичность ЯБ, не всегда достаточная эффективность традиционной терапии определяют актуальность проблемы поиска новых, научно обоснованных методов лечения, сочетающих в себе иммуномодулирующее, антимикробное и антигипоксическое действие, направленных на укорочение сроков рубцевания язвы, а также снижение числа рецидивов и осложнений.

### **Цель исследования**

Изучить эффективность применения иммуномодулятора циклоферона в сочетании с гипербарической оксигенацией в комплексной терапии больных язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

### **Задачи исследования**

1. Изучить состояние иммунного статуса у больных ЯБ желудка и/или ДПК.
2. Изучить клинические особенности течения ЯБ при включении в комплексную терапию индуктора интерферона циклоферона и ГБО.
3. Оценить характер изменений иммунологических показателей у больных ЯБ в зависимости от схемы лечения.
4. Провести сравнительный анализ эффективности различных схем комплексной терапии ЯБ.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучена эффективность применения индуктора интерферона циклоферона в сочетании с ГБО в комплексном лечении больных ЯБ.

Изучено состояние различных звеньев иммунной системы у больных ЯБ в зависимости от характера течения заболевания.

В результате исследования иммунного статуса получены данные, свидетельствующие о наличии у больных ЯБ сочетанных иммунологических нарушений, затрагивающих клеточное звено

иммунитета, содержание цитокинов в сыворотке крови, а также фагоцитарное звено иммунной системы, причём иммунологический дисбаланс был наиболее выражен у пациентов с хроническим, рецидивирующим течением заболевания.

На основании анализа выявленных изменений показано, что комплексное применение иммуномодулирующей и оксигенобаротерапии в лечении больных ЯБ оказывает более выраженное положительное влияние на клиническое течение болезни и динамику иммунологических показателей, чем использование указанных методов по отдельности.

### **Практическая значимость работы**

Показана обоснованность назначения иммуномодулирующей терапии и ГБО в комплексном лечении ЯБ, особенно у пациентов с хроническим, рецидивирующим течением заболевания.

Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии больных ЯБ позволила выявить, что применение циклоферона (по 250 мг внутримышечно в 1,2,4,6,8,10,12,14,16,18 дни) в сочетании с ГБО (курс из 8-10 ежедневных сеансов, продолжительностью по 50-60 минут) способствует быстрому купированию клинических синдромов, коррекции имеющихся нарушений в иммунной системе, сокращает срок рубцевания язвенного дефекта.

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать использование циклоферона в сочетании с ГБО в комплексной терапии больных ЯБ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки имеют место сочетанные нарушения иммунного статуса: дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, гиперпродукция IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и IL-4.
2. В случае хронического, рецидивирующего течения заболевания иммунологические нарушения выражены в большей степени, нежели у пациентов с впервые выявленной язвой.
3. Использование индуктора интерферона циклоферона и ГБО в комплексной терапии ЯБ способствует быстрому купированию клинических проявлений и коррекции иммунных нарушений, повышает эффективность эрадикации Hp.
4. Комплексное применение иммунотерапии и оксигенобаротерапии в лечении ЯБ оказывает более выраженное положительное влияние на динамику клинических симптомов и иммунологических показателей, чем использование указанных методов по отдельности.

## **Апробация и реализация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены:

- на научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Благовещенск, 2005)
- на XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006)
- на научно-практической конференции терапевтов, посвящённой 50-летию кафедры госпитальной терапии АГМА (Благовещенск, 2006)
- на VIII Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2006» (Санкт-Петербург, 2006)
- на VII региональной межвузовской научно-практической конференции, посвящённой 150-летию основания г. Благовещенска, «Молодёжь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2006)

Результаты исследования внедрены в работу гастроэнтерологического отделения Амурской областной клинической больницы.

Разработана и внедрена в практическое здравоохранение методика комплексного лечения больных ЯБ, включающая в себя, помимо стандартной «тройной» противоязвенной фармакотерапии, индуктор интерферона циклоферон в сочетании с ГБО (рацпредложение № 1645, зарегистрировано БРИЗ ГОУ ВПО Амурская ГМА Росздрава 22.06.2006).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ.

## **Объём и структура диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Изложена на 134 страницах, иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками. Указатель литературы включает 228 работ.

## **Материалы и методы исследования**

Выполненная работа основана на результатах комплексного обследования 108 больных ЯБ, средний возраст которых составил  $42,4 \pm 1,25$  года, находившихся на стационарном лечении в специализированном гастроэнтерологическом отделении Амурской областной клинической больницы.

Критериями включения в исследование были: наличие клинических симптомов обострения заболевания и эндоскопической верификации диагноза ЯБ, возраст от 18 до 70 лет. Из исследования исключались

больные с повышенной чувствительностью к циклоферону или любому из препаратов, входящих в состав базисной терапии; имевшие сопутствующие острые воспалительные, аутоиммунные заболевания или опухоль любой локализации; беременные женщины.

Среди пациентов большинство составляли мужчины – 74 (69%), женщин было 34 (31%).

Согласно классификации возрастной периодизации человека, принятой на симпозиуме по возрастной физиологии и морфологии (Москва, 1965), подавляющее большинство пациентов – 94 (87%) составили лица наиболее трудоспособного зрелого возраста.

В зависимости от характера течения заболевания пациенты распределились следующим образом: у 51 из них (47,2%) язва была выявлена впервые, у 57 (52,8%) течение заболевания имело хронический, рецидивирующий характер.

В нашей работе не было обнаружено чёткой взаимосвязи между характером течения ЯБ и возрастом больных ( $r=0,23$ ).

У большинства (86, 79,6%) пациентов язвенный дефект располагался в луковице двенадцатиперстной кишки, у 18 (16,7%) – в желудке. У 4 человек (3,7%) имела место сочетанная локализация (в желудке и ДПК).

У 44 (40,7%) пациентов имелась сопутствующая патология органов пищеварения. Чаще других встречался реактивный панкреатит – у 19 человек. Кроме того, имели место: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 10 человек, хронический холецистит в стадии ремиссии – у 8 человек, желчекаменная болезнь вне обострения – у 5 человек, неалкогольный стеатогепатоз (без изменения биохимических показателей) – у 2 человек.

При изучении семейного анамнеза у 29 пациентов (26,9%) отмечалась отягощённая наследственность по ЯБ.

Сезонность обострений отметили 40 человек (70% от числа больных с рецидивирующим характером течения заболевания).

В зависимости от получаемой терапии все пациенты были разделены на 4 группы. Больные первой группы (21 человек), получали стандартную «тройную» противоязвенную фармакотерапию, включающую два антибактериальных препарата (фромилд 500мг два раза в сутки + метронидазол 400мг три раза в сутки) + ингибитор протонной помпы (ультоп 20мг 2 раза в сутки).

Во вторую группу было включено 14 пациентов, которым, в дополнение к стандартной терапии, 1 раз в сутки проводились сеансы гипербарической оксигенации в барокамере ОКА-МТ. Курс ГБО состоял из 8-10 сеансов, продолжительностью 50-60 минут каждый, при давлении в барокамере 1,5-1,8 ата.

Третью группу составили 52 больных ЯБ. На фоне общепринятого лечения эти пациенты получали иммуномодулирующую терапию – индуктор интерферона циклоферон в курсовой дозе 2500 мг (по 250 мг

внутримышечно в 1,2,4,6,8,10,12,14,16 и 18 день, всего 10 инъекций).

Пациентам четвёртой группы (21 человек) проводилось комплексное лечение, включающее стандартную «тройную» противоязвенную терапию, иммуномодулирующую терапию и сеансы ГБО.

Анализируемые группы были сопоставимы по возрастно-половому составу, тяжести и характеру течения заболевания.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, репрезентативных основной группе по полу и возрасту, в анамнезе у которых отсутствовали заболевания желудочно-кишечного тракта.

План обследования включал общепринятые клинические (жалобы, анамнез, физикальные данные) и лабораторные (клинический и биохимический анализ крови) методы. Кроме того, использовались специальные методы исследования: эзофагогастродуоденоскопия; исследование кислотообразующей функции желудка (компьютерная рН-метрия); морфологическая и иммунологическая диагностика *Helicobacter pylori* (Hр); иммунологическое исследование.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии использовались гастроскопы фирмы «Olympus» (Япония) SF type 20, GIF type 1T30.

Кислотообразующая функция желудка оценивалась путём внутрижелудочной компьютерной рН-метрии с использованием ацидогастрометров «Гастроскан-5» и «Гастроскан-24».

Обсеменённость слизистой оболочки желудка и ДПК Hр при поступлении пациентов в стационар оценивали по результатам морфологического (при помощи шкалы, предложенной Л.А. Аруиным) и иммуноферментного (выявления суммарных (IgG, IgA, IgM) антител к белку *сagA* Hр) методов исследования, а также с помощью дыхательного ХЕЛИК-теста (методике ООО «АМА», г. Санкт-Петербург). Hр-позитивными считали больных, у которых был положительным один из тестов. С целью оценки эффективности эрадикации Hр после окончания курса лечения использовался морфологический метод исследования.

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции при помощи моноклональных антител к дифференцировочным и активационным антигенам лимфоцитов (ООО «Сорбент», г. Москва).

Содержание цитокинов (IFN-γ, IL-1β, IL-4) в сыворотке крови исследовали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа («Цитокин», «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Использовался ИФА анализатор Multiskan («Labsystems», Финляндия).

Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, ПЗФ) использовали клетки живых грибов *Candida albicans*. Приготовленные мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе, высушивали и микроскопировали.



Эффективность кислородзависимого метаболизма (КЗМ) нейтрофильных гранулоцитов изучали по результатам спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)

Содержание иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи тест-систем ООО «Вектор-Бест» г. Новосибирск.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, а также U-тест Манна-Уитни. Оценка характера статистического распределения анализируемых величин проводили с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Использовались также методы однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), линейного корреляционного анализа – критерии Пирсона ( $r$ ) и Спирмена ( $r_s$ ), множественного пошагового регрессионного анализа. Согласно Г.Ф. Лакину (1973), цифровые значения коэффициента корреляции интерпретировались следующим образом:  $r=0$  – отсутствие корреляции;  $r=1$  – функциональная связь;  $r<0,3$  – слабая связь;  $0,3<r<0,5$  – умеренная связь;  $0,5<r<0,7$  – значительная связь;  $0,7<r<0,9$  – сильная связь;  $r<0,9$  – очень сильная связь, близкая к функциональной.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При первичном осмотре у большинства больных обнаруживалась классическая клиническая картина язвенной болезни. В 100% случаев выявлены 2 основных синдрома ЯБ – болевой и диспепсический. Почти у половины больных (48,1%) обнаруживались характерные признаки астенического синдрома (слабость, быстрая утомляемость)

При анализе динамики клинических проявлений после проведённого лечения установлено, что наилучшие результаты достигнуты в группах, где пациенты, в дополнение к стандартной терапии, получали сеансы ГБО. Болевой и диспепсический синдромы купированы в этих группах достоверно раньше, чем среди пациентов, получавших стандартную «тройную» терапию ЯБ (табл. 1).

Сроки купирования клинических синдромов у больных ЯБ ( $M \pm m$ )

Клинические синдромы	1 группа (n=21)	2 группа (n=14)	3 группа (n=52)	4 группа (n=21)
	Срок купирования синдрома (в днях от начала лечения)			
Болевой	5,4±0,28	4,3±0,24 p1<0,01	4,9±0,16 p2>0,05	4,2±0,19 p3<0,01
Диспепсический	6,7±0,24	5,5±0,22 p1<0,001	6,4±0,18 p2>0,05	5,7±0,25 p3<0,01
Астенический	6,4±0,24	5,8±0,28 p1>0,05	6,1±0,15 p2>0,05	5,9±0,23 p3>0,05

Примечание: p1 – статистически значимая разница между группами 2 и 1  
 p2 – статистически значимая разница между группами 3 и 1  
 p3 – статистически значимая разница между группами 4 и 1

По результатам контрольной ЭГДС положительная динамика, заключающаяся в стихании явлений воспаления СО и уменьшении размеров язвенного дефекта, отмечена у всех без исключения пациентов. Однако, 5 больных (23,8%) из 1 группы выписаны на амбулаторное долечивание с неполностью зарубцевавшимся язвенным дефектом. Во 2 и 3 группах количество таких больных составило 1 (7,1%) и 3 (5,8%) соответственно. У больных 4 группы к моменту окончания курса лечения язва зажила в 95,2% случаев. Кроме того, обращал на себя внимание тот факт, что у больных 2 и 4 групп (проходивших лечение в барокамере), не зафиксировано ни одного случая возникновения деформации пилородуоденальной зоны. Заживление язвы происходило без образования грубого рубца. В то же время среди остальных пациентов отмечено 6 случаев возникновения грубой деформации луковицы ДПК после заживления язвы (при исходном отсутствии указанных эндоскопических признаков). По-видимому, улучшение микроциркуляции и ликвидация гипоксии под воздействием ГБО способствуют процессам физиологической репарации в слизистой оболочке и препятствуют образованию соединительной ткани.

При оценке инфицированности больных ЯБ *Helicobacter pylori* до начала лечения получены результаты (табл. 2), согласующиеся с данными других исследователей (С.И. Пиманов, 2000; И.В. Маев, 2006).

Инфицированность больных ЯБ *Helicobacter pylori*

	Локализация язвы		
	ДПК (n=86)	Желудок (n=18)	Сочетанная локализация (ДПК+желудок) (n=4)
	Количество больных		
Hp +	76 (88,4%)	13 (72,2%)	3 (75%)
Hp –	10 (11,6%)	5 (27,8%)	1 (25%)

Проведённый корреляционный анализ выявил значительную связь между выраженностью болевого синдрома и количественными результатами морфологического ( $r=0,51$ ) и иммуноферментного ( $r=0,53$ ) методов диагностики Hp. С другой стороны, наличие 14,8% «Hp-негативных» пациентов – ещё одно подтверждение того, что далеко не всегда именно Hp является причиной возникновения ЯБ.

Оценка эффективности эрадикации Hp после проведённого лечения (по результатам морфологического метода исследования) выявила, что использование в комплексном лечении ЯБ циклоферона повышает антихеликобактерный эффект проводимой терапии. У пациентов, которым была назначена иммуномодулирующая терапия (группы 3 и 4), процент эрадикации составил 91,8% и был достоверно ( $p<0,05$ ) выше аналогичного показателя (77,1%) в группах 1 и 2, в которых циклоферон не назначался.

Таким образом, полученные результаты подтверждают целесообразность одновременного назначения иммуномодуляторов и антибактериальных препаратов в комплексной терапии инфекционного процесса. Более эффективная элиминация инфекционного агента из организма в этом случае достигается за счёт того, что антибиотик действует непосредственно на возбудителя, а иммуномодулятор повышает функциональную активность клеток иммунной системы.

В группах 1 и 2 частота эрадикации оказалась примерно одинаковой: 76,2% и 78,6% соответственно ( $p>0,05$ ), в связи с чем в нашей работе не нашли подтверждения данные других исследователей (Ю.Н. Белокуров, 1997), указывающих на эрадикационное действие гипербарического кислорода в отношении Hp.

Результаты исследования иммунного статуса позволяют сделать вывод о том, что при обострении ЯБ имеется комбинированное поражение различных звеньев иммунной системы. В сравнении с показателями контрольной группы было достоверно снижено количество (как относительное, так и абсолютное) Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), в большей степени – за счёт  $CD4^+$ , в меньшей – за счёт  $CD8^+$  фракции, а также NK-

клеток (CD16<sup>+</sup>). Указанные изменения были гораздо более выражены у пациентов с хроническим, рецидивирующим течением заболевания.

Напротив, значительное (в 1,8-1,9 раза в сравнении с показателями контрольной группы) повышение относительного и абсолютного содержания CD25<sup>+</sup> клеток, несущих на своей мембране рецептор к IL-2 (свидетельство исходной активации иммунитета) преобладало в группе больных с впервые выявленной язвой. Что, по нашему мнению, является показателем сохранения достаточного функционального резерва иммунной системы, необходимого для адекватного реагирования при развитии патологического процесса в желудке или ДПК (табл. 3).

В отличие от данных других исследователей (Н.И. Овчинникова, 2004), нами не получено доказательств зависимости основных показателей клеточного звена иммунной системы, CD3<sup>+</sup> (r=0,17), CD4<sup>+</sup> (r=0,25) и CD8<sup>+</sup> клеток (r=0,21) от локализации язвенного дефекта.

Таблица 3

Количество лимфоцитов и их субпопуляций (M±m)  
в периферической крови у больных ЯБ до начала лечения

Показатели	Впервые выявленная язва (n=51)	Рецидивирующее течение (n=57)	Контрольная группа (n=15)	норма
1	2	3	4	5
Лимфоциты (%)	22,65±0,69 p1>0,05 p2<0,05	21,19±0,74 p3<0,01	25,1±0,91	19-37
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	1,35±0,04 p1>0,05 p2<0,05	1,28±0,05 p3<0,05	1,68±0,09	1,2-2,5
CD3 <sup>+</sup> (%)	55,28±0,95 p1<0,01 p2<0,001	51,93±0,67 p3<0,001	63,67±1,60	52-76
CD3 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	1,01±0,02 p1<0,01 p2<0,001	0,95±0,01 p3<0,001	1,29±0,07	0,95-1,8
1	2	3	4	5
CD4 <sup>+</sup> (%)	35,21±0,76 p1<0,05 p2<0,001	33,06±0,76 p3<0,001	40,07±0,89	31-46
CD4 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,53±0,01 p1<0,01 p2<0,001	0,49±0,01 p3<0,001	0,75±0,04	0,57-1,1

CD8 <sup>+</sup> (%)	22,75±0,44 p1>0,05 p2<0,05	21,62±0,43 p3<0,01	25,53±0,93	23-40
CD8 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,45±0,02 p1>0,05 p2<0,05	0,42±0,01 p3<0,01	0,52±0,01	0,45-0,85
CD16 <sup>+</sup> (%)	9,31±0,62 p1>0,05 p2<0,01	9,13±0,46 p3<0,01	12,01±0,73	9-19
CD16 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,21±0,01 p1>0,05 p2>0,05	0,18±0,02 p3<0,05	0,24±0,02	0,18-0,42
CD20 <sup>+</sup> (%)	9,47±0,41 p1>0,05 p2>0,05	10,01±0,35 p3>0,05	9,77±0,55	6-18
CD20 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,2±0,01 p1>0,05 p2>0,05	0,21±0,01 p3>0,05	0,19±0,01	0,15-0,4
CD25 <sup>+</sup> (%)	9,82±0,62 p1<0,05 p2<0,001	7,96±0,59 p3<0,01	5,32±0,64	4-9
CD25 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,22±0,01 p1<0,05 p2<0,001	0,19±0,01 p3<0,001	0,12±0,01	0,08-0,23

Примечание: p – статистически значимая разница между 2 и 3, 3 и 4.

Изучение цитокинового статуса больных ЯБ показало, что уровни всех исследуемых цитокинов были достоверно ( $p<0,001$ ) выше показателей контрольной группы (табл. 4), что подтверждает предположение о том, что ЯБ – это системное заболевание, а не только локальное повреждение слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

Показатели поглотительной активности нейтрофильных гранулоцитов (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс) были сопоставимы с результатами контрольной группы, не выявлено достоверных различий в зависимости от характера течения заболевания ( $p>0,05$ ).

Изучение показателей переваривающей активности фагоцитов выявило депрессию данной функции. В сравнении с результатами группы контроля ( $0,98\pm0,03$ ), показатель завершенности фагоцитоза у больных с впервые выявленной язвой был достоверно ниже ( $0,89\pm0,02$ ;  $p<0,05$ ). В случае хронического, рецидивирующего течения заболевания ПЗФ ( $0,82\pm0,02$ ) был также достоверно снижен как относительно результатов группы контроля ( $p<0,001$ ), так и показателей пациентов с

впервые выявленной язвой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Содержание цитокинов ( $M \pm m$ ) в сыворотке крови у больных ЯБ, пг/мл

ЦИТОКИН	Впервые выявленная язва (n=51)	Рецидивирующее течение (n=57)	Контрольная группа (n=15)
1	2	3	4
IFN- $\gamma$	251,25 $\pm$ 33,54 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	158,89 $\pm$ 26,76 $p_3 < 0,001$	29,61 $\pm$ 4,61
IL-1 $\beta$	437,84 $\pm$ 82,63 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	362,29 $\pm$ 66,01 $p_3 < 0,001$	36,96 $\pm$ 6,41
IL-4	109,75 $\pm$ 22,89 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	169,24 $\pm$ 18,37 $p_3 < 0,001$	27,78 $\pm$ 5,13

Примечание:  $p_1$  – статистически значимая разница между 2 и 3  
 $p_2$  – статистически значимая разница между 2 и 4  
 $p_3$  – статистически значимая разница между 3 и 4

В зависимости от клинического варианта течения болезни различались также и показатели кислородзависимой бактерицидной активности фагоцитов по результатам НСТ-теста. У больных с впервые выявленной язвой показатели спонтанного НСТ-теста были на верхней границе нормы (14,2 $\pm$ 0,89%). При рецидивирующем течении заболевания исходное раздражение клеток было достоверно более выраженным (18,4 $\pm$ 0,92%,  $p < 0,01$ ). И в том, и в другом случае показатели спонтанного НСТ-теста были достоверно выше результатов контрольной группы (10,9 $\pm$ 0,72,  $p < 0,01$ ). Показатели стимулированного НСТ-теста как у больных с впервые выявленной язвой (24,1 $\pm$ 0,89%), так и в случае хронического течения заболевания (22,3 $\pm$ 0,85%) были достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже результатов группы контроля (34,1 $\pm$ 2,56%).

При оценке динамики иммунологических показателей после проведенного лечения выявлено, что применение иммунотерапии и ГБО оказывает существенное положительное влияние на состояние различных звеньев иммунной системы у больных ЯБ.

Наиболее выраженные изменения показателей клеточного звена иммунитета отмечены в группах 3 и 4. У пациентов из этих групп достоверно увеличилось абсолютное и относительное содержание CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> клеток в сравнении с результатами до лечения,

вплотную приблизившись к показателям контрольной группы, а некоторых случаях даже превысив их. Содержание активированных Т-лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>) напротив, уменьшилось, что характерно для стихания воспалительного процесса на фоне лечения. Наиболее значительное снижение содержания CD25<sup>+</sup> также наблюдалась в группах больных, получавших иммуномодулирующую терапию.

В сравнении с показателями контрольной группы, а также между показателями до и после лечения не отмечено достоверных отличий в содержании В-лимфоцитов ( $p > 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа после проведённого лечения не получено доказательств влияния стандартной «тройной» противоязвенной терапии (IgA:  $r = 0,17$ ,  $p > 0,05$ ; IgM:  $r = 0,12$ ,  $p > 0,05$ ; IgG:  $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ), циклоферона (IgA:  $r = 0,22$ ,  $p > 0,05$ ; IgM:  $r = 0,17$ ,  $p > 0,05$ ; IgG:  $r = 0,09$ ;  $p > 0,05$ ), либо ГБО (IgA:  $r = 0,15$ ,  $p > 0,05$ ; IgM:  $r = 0,09$ ,  $p > 0,05$ ; IgG:  $r = 0,11$ ;  $p > 0,05$ ) на содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови больных ЯБ.

При оценке влияния разных методов лечения на содержание IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и IL-4 выявлено, что у больных 1 группы, получавших общепринятую терапию, уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов менялся незначительно. Имелась лишь тенденция к снижению указанных показателей ( $p > 0,05$ ). Похожие результаты, полученные во 2 группе, позволяют сделать вывод о том, что ГБО практически не оказывает влияния на содержание IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови у больных ЯБ.

Включение в комплексную терапию больных 3 и 4 групп циклоферона способствовало значительному, в сравнении с исходными показателями, изменению содержания в сыворотке крови исследуемых цитокинов. Уровень IL-1 $\beta$  достоверно снизился (с  $375,1 \pm 71,27$  пг/мл до  $155,1 \pm 37,57$  пг/мл,  $p < 0,01$  в 3 группе и с  $421,9 \pm 92,31$  пг/мл до  $189,5 \pm 42,32$  пг/мл,  $p < 0,05$  в 4 группе), что можно расценить, как противовоспалительный эффект действия иммуномодулятора. Содержание IFN- $\gamma$  и IL-4 под влиянием циклоферона напротив, достоверно увеличилось ( $p < 0,05$ ), что способствовало купированию воспаления и активизации репаративных процессов. На основании полученных данных можно утверждать, что цитокины принимают непосредственное участие в патогенезе ЯБ, инициируя и регулируя как повреждающие, так и защитные процессы в организме.

Показатели фагоцитарной активности также различались после проведённого лечения у больных разных групп. У больных 1 группы на фоне терапии ПЗФ практически не изменился ( $0,85 \pm 0,04$ ), оставаясь достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже показателей группы контроля. В группах 2 и 3 наблюдалась положительная динамика, величина ПЗФ составила  $0,89 \pm 0,04$  и  $0,95 \pm 0,02$  соответственно. Наилучший результат достигнут у больных 4 группы, где статистически значимая разница между показателями до ( $0,82 \pm 0,04$ ) и после ( $1,02 \pm 0,03$ ) лечения оказалась

самой существенной ( $p < 0,001$ ).

Подобная тенденция прослеживалась и при оценке показателей кислородзависимой бактерицидной активности фагоцитов. После проведённого лечения во всех группах результаты спонтанного НСТ-теста, превышали норму. Однако, если при использовании традиционной терапии ЯБ не выявлено достоверной разницы между показателями до и после лечения ( $16,4 \pm 1,21\%$  и  $15,1 \pm 1,19\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ), то у больных, получавших циклоферон в сочетании с ГБО, результаты спонтанного НСТ-теста после лечения были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) с показателями контрольной группы и выявлена достоверная разница между показателями до и после лечения ( $17,2 \pm 1,79\%$  и  $12,9 \pm 1,09\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

После проведённого лечения получены следующие результаты стимулированного НСТ-теста. В первой группе отмечалась лишь тенденция к нормализации исходно сниженных показателей ( $22,4 \pm 1,01\%$  до лечения и  $24,1 \pm 2,28\%$  после лечения,  $p > 0,05$ ). У пациентов, получавших иммунотерапию, энергетический резерв клеток увеличился в 1,2 раза ( $23,6 \pm 1,11\%$  до лечения и  $28,3 \pm 1,86\%$  после лечения,  $p < 0,05$ ), ГБО – в 1,4 раза ( $22,8 \pm 1,51\%$  до лечения и  $31,6 \pm 2,29\%$  после лечения,  $p < 0,01$ ), циклоферон в сочетании с ГБО – в 1,6 раза ( $23,1 \pm 1,34\%$  до лечения и  $36,5 \pm 2,52\%$  после лечения,  $p < 0,001$ ).

Итак, полученные данные свидетельствуют, что у больных с впервые выявленной язвой изменения основных показателей иммунитета незначительны и касаются, преимущественно, клеточного звена иммунитета и содержания цитокинов в сыворотке крови. У пациентов с хроническим, рецидивирующим течением заболевания иммунодефицитные проявления намного более выражены, а резервные возможности иммунной системы истощены. Как следствие – усугубляются изменения показателей клеточного звена иммунной системы и появляются количественные и функциональные дефекты фагоцитарного звена.

Кроме того, результаты нашего исследования позволяют предположить, что у больных с различным характером течения ЯБ преобладает разный тип иммунного ответа: Th1 («клеточный») – у больных с впервые выявленной язвой и Th2 («гуморальный») – в случае хронического, рецидивирующего течения заболевания. Безусловно, это гипотеза нуждается в подтверждении путём детального исследования иммунного статуса: оценкой более широкого спектра цитокинов и параметров клеточного и гуморального иммунитета. Тем более, что в доступной литературе мы не встретили публикаций на эту тему.

Таким образом, количественные и функциональные дефекты различных звеньев иммунитета у больных ЯБ (нарушения регуляторной и эффекторной способности лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности, повышенный синтез IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и IL-4) можно рассматривать



как конкретный механизм, опосредующий развитие патологического процесса, влияющий на интенсивность воспаления, хронизацию и прогрессирование заболевания.

В связи с этим исследование параметров иммунитета у больных ЯБ имеет как диагностическое, так и прогностическое значение, а своевременная коррекция выявленных иммунных нарушений в значительной степени определяет эффективность проводимой терапии.

Вместе с тем ряд вопросов, касающихся особенностей иммунного статуса у больных ЯБ в зависимости характера течения, фазы заболевания, наличия или отсутствия осложнений, а также особенностей применения иммуномодуляторов при лечении ЯБ, нуждается в уточнении.

## Выводы

1. Обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки сопровождается дисбалансом субпопуляционного состава лимфоцитов, угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов и повышением содержания в сыворотке крови IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и IL-4.
2. Изменения клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета, а также показатели цитокинового статуса находятся в прямой зависимости от степени тяжести и характера течения ЯБ. У пациентов с хроническим, рецидивирующим течением заболевания иммунологические нарушения выражены в большей степени, нежели у больных с впервые выявленной язвой.
3. Использование индуктора интерферона циклоферона и ГБО в комплексной терапии ЯБ способствует быстрому купированию клинических проявлений и коррекции иммунных нарушений, повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*.
4. Комплексное применение иммунотерапии и оксигенобаротерапии в лечении ЯБ оказывает более выраженное положительное влияние на динамику клинических симптомов и иммунологических показателей, чем использование указанных методов по отдельности.

## Практические рекомендации

1. В качестве маркёров обострения язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также с целью контроля над эффективностью проводимой терапии, в обследование больных ЯБ, помимо основных диагностических методов (анамнез, физикальные данные, эндоскопия, pH-метрия и др.), целесообразно включить определение основных субпопуляций лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и содержания

- IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови.
2. Для коррекции выявленных нарушений в иммунной системе, быстрого купирования клинических и эндоскопических симптомов, повышения эффективности эрадикации *Нр*, рекомендуется включение в схему лечения больных ЯБ иммуномодуляторов, в частности – индуктора интерферона циклоферона и ГБО.
  3. Разработанная нами схема лечения больных язвенной болезнью, включающая, помимо стандартной «тройной» противоязвенной терапии, индуктор интерферона циклоферон, в курсовой дозе 2500 мг (по 250 мг внутримышечно в 1,2,4,6,8,10,12,14,16,18 дни) в сочетании с курсом из 8-10 сеансов ГБО, в 95% случаев обеспечивает достижение клинико-эндоскопической ремиссии заболевания.

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Второв М.О. Особенности динамики иммунологических показателей у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при включении в комплексную терапию циклоферона и гипербарической оксигенации / М.О. Второв, Ю.С. Ландышев, Л.Л. Лазаренко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – № 1–2: Материалы VIII Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006». – С. 29.
2. Второв М.О. Особенности иммунного статуса у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения циклофероном в сочетании с гипербарической оксигенацией / М.О. Второв // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – № 1. – С. 115–120.
3. Второв М.О. Эффективность применения циклоферона в сочетании с гипербарической оксигенацией у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / М.О. Второв // Материалы научно-практической конференции терапевтов, посвящённой 50-летию кафедры госпитальной терапии АГМА «Превентивные и информационные технологии, методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов». – Благовещенск, 2006. – С. 264–269.
4. Второв М.О. Показатели фагоцитарной активности у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при использовании в комплексной терапии циклоферона и ГБО / М.О. Второв // Материалы VII региональной межвузовской научно-практической конференции, посвящённой 150-летию основания г. Благовещенска «Молодёжь XXI века: шаг в будущее». – Благовещенск, 2006. – С. 26–27.

5. Второв М.О. Динамика показателей клеточного звена иммунитета у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при использовании в комплексной терапии циклоферона и ГБО / М.О. Второв // Материалы VII региональной межвузовской научно-практической конференции, посвящённой 150-летию основания г. Благовещенска «Молодёжь XXI века: шаг в будущее». – Благовещенск, 2006. – С. 28–29.

### Список сокращений

CD	- поверхностный дифференцировочный антиген (Cluster of Differentiation)
Hp	- Helicobacter pylori
IFN	- интерферон
IFN-γ	- интерферон гамма
IgA	- иммуноглобулин А
IgG	- иммуноглобулин G
IgM	- иммуноглобулин M
IL	- интерлейкин
АТА	- атмосфера абсолютная
АТИ	- атмосфера избыточная
ГБО	- гипербарическая оксигенация
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
ЖКК	- желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИФА	- иммуноферментный анализ
КЗМ	- кислородзависимый метаболизм
НСТ	- нитросиний тетразолий
ОП	- оптическая плотность
ПЗФ	- показатель завершённости фагоцитоза
СО	- слизистая оболочка
ЯБ	- язвенная болезнь
ЯБДПК	- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ	- язвенная болезнь желудка

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)