

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

ОРЛОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616.342-002.44-005.1-085.375

**СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ПРОТЕОЛІЗУ У ХВОРИХ НА
ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ
ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ІМУНОФАНОМ**

14.01.36 – гастроентерологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Дніпропетровськ – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Медичному інституті Сумського державного університету Міністерства освіти та науки України

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор
ФАДЄНКО Галина Дмитрівна, Інститут терапії
ім. акад. Л.Т.Малої АМН України (м. Харків),
заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
СКРИПНИК Ігор Миколайович, Вищий державний
навчальний заклад України Українська медична
стоматологічна академія МОЗ України,
професор кафедри післядипломної освіти
лікарів-терапевтів;

доктор медичних наук, професор
СТЕПАНОВ Юрій Миронович,
Дніпропетровська державна медична академія МОЗ
України, завідувач кафедрою гастроентерології та
терапії

Провідна установа: Івано-Франківський медичний університет МОЗ
України, кафедра факультетської терапії

Захист дисертації відбудеться „ 10 ” квітня 2007 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України та Інституту гастроентерології АМН України (пр.Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Дніпропетровської медичної академії (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044)

Автореферат розісланий „ 07 ” березня 2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

М.Б.Щербиніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пептична виразка (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК) є одним із найбільш поширених захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), схильним до рецидивування, виникнення тяжких ускладнень. Дані літератури свідчать про те, що на ПВ страждає від 10 до 20 % населення (І.І. Дегтярева, 2000; В.Г. Передерій та співавт., 2002; О.Я. Бабак, 2003; К.С. Lai et al., 2000; N. Vakil, 2005). За останнє десятиліття захворюваність на ПВ в Україні зросла на 38 %, а кількість ускладнень – у 4-4,5 разу (М.В. Голубчиков, 2000). Тобто, не зважаючи на успіхи, досягнуті у діагностиці та лікуванні ПВ, не вирішені проблеми щодо попередження ускладнень даної патології та досягнення стійкої ремісії.

В останньому десятиріччі з'явилися дані, що свідчать про важливу роль *Helicobacter pylori* (Hр) у виникненні кровотеч із ПВ. Одним із серйозних аргументів у цьому плані є висока інфікованість Hр хворих на ПВ, що кровоточить. Цю бактерію виявляють у 81 % хворих на ПВ шлунка, що кровоточить, та у 85-100 % - ПВ ДПК, ускладнену шлунково-кишковою кровотечею (ШКК) (М.Г. Гончар та співавт., 1999; Е.А. Липницький і співавт., 2004; J.P.Gilbert et al., 2001), особливо високий ризик кровотечі при CagA-позитивній Hр-асоційованій ПВ (Н.Б. Губергриц, О.А. Прилуцкая, 2005; W.A.Stack et al., 2002). Факт зниження частоти рецидивів кровотеч після ерадикації Hр також є серйозним аргументом на користь етіологічної ролі цих бактерій у виникненні ШКК (В.В. Бойко та співавт., 2003; V.K. Sharma et al., 2001; M.E. Leerdam, G.N.Tytgat, 2002). Вказується на пряму кореляцію між ступенем інфікованості Hр та тяжкістю крововтрат, високим ризиком рецидиву кровотеч (В.Т. Зайцев та співавт., 1996; С.С. Слесаренко та співавт., 2003).

Не менш значним фактором виникнення ускладнень ПВ є порушення системного імунітету (Я.С. Циммерман, 2001). У літературі є свідчення про те, що ускладнення ПВ ДПК виникають на фоні імунodefіциту, що характеризується зменшенням кількості у периферичній крові Т- і В-лімфоцитів, Т-хелперів (В.І. Шаробаро та співавт., 1999). При тривалому, часторецидивуючому, ускладненому та торпідному перебігах захворювання імунологічні зрушення більш виражені та зберігаються після рубцювання виразки (Т.Д. Звягинцева, Д.Н. Ермолаєв, 2002).

Провідна роль у вивченні закономірностей розвитку ПВ, обґрунтуванні критеріїв прогнозування захворювання та показань до імюнокоригувальної терапії належить клітинному імунітету (В.Д. Пасечников, С.З. Чуков, 2000; Я.С. Циммерман, 2000), цитокиновій регуляції (Э.А. Кондрашина и соавт., 2002; Т.Д. Звягинцева, Д.Н. Ермолаєв, 2002) та системі протеолізу (К.Н. Веремєнко, 2000; И.А. Бабич, 2002). Комплексне дослідження стану вищеназваних систем у хворих на ПВ ДПК, ускладнену ШКК, не проводилося.

Враховуючи значущість порушень імунорегуляції та пов'язаної з нею системи протеолізу при даному захворюванні, актуальним є розроблення схем застосування імюнокоригувальних препаратів у лікуванні хворих на ПВ ДПК із перебігом різної тяжкості з метою підвищення ефективності ерадикації, зниження частоти рецидивів та ШКК.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Медичного інституту Сумського державного університету „Вивчення стану здоров'я дитячого та дорослого населення в умовах впливу соціальних, економічних та екологічних факторів” (№ державної реєстрації 0101U002098).

Мета дослідження - удосконалити ефективність прогнозування, діагностики та лікування тяжкого перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею, шляхом оцінки стану цитокінової регуляції, клітинного імунітету та протеолізу, а також впливу на них комплексного лікування із включенням імунофану.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості клінічної маніфестації та перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею, в анамнезі у порівнянні з неускладненим перебігом.

2. Дослідити стан цитокінової регуляції у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею.

3. Вивчити особливості клітинного імунітету у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею.

4. Дослідити стан системного та місцевого протеолізу при ускладненому перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки.

5. Оцінити вплив стандартної антихелікобактерної терапії на показники клітинного імунітету, цитокінової регуляції, системи протеолізу у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею.

6. Обґрунтувати доцільність та дослідити клінічну ефективність застосування у комплексному лікуванні даних хворих імуномодулятора – імунофану, його вплив на імунну та протеолітичну системи.

Об'єкт дослідження - хворі на пептичну виразку дванадцятипалої кишки хелікобактерної етіології, ускладнену шлунково-кишковою кровотечею.

Предмет дослідження - імунопротеолітичний дисбаланс при тяжкому перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею, та його корекція імуномодулятором імунофаном.

Методи дослідження: загальноклінічні дослідження хворих, біохімічні, імуноферментні, імунофлуоресцентні, ендоскопічні, гістологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне дослідження стану клітинного імунітету, цитокинової регуляції та системи протеолізу при тяжкому перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки хелікобактерної етіології, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею.

На основі вивчення показників клітинного імунітету, цитокинової регуляції та системи протеолізу розроблені критерії прогнозування шлунково-кишкових кровотеч у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки хелікобактерної етіології.

Вперше обґрунтовано показання та розроблено методику використання у комплексному лікуванні цих хворих імуномодулятора імунофану.

Досліджено клініко-імунологічну ефективність використання імунофану при лікуванні хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею.

Практичне значення одержаних результатів. Проведена комплексна оцінка змін з боку клітинного імунітету, цитокинової регуляції і стану системи протеолізу у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки хелікобактерної етіології, ускладнену кровотечею.

Проведено аналіз взаємозв'язку між зрушеннями імунного статусу, вираженістю порушень системи протеолізу та тяжкістю перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки.

Розроблено показання до застосування імунофану у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену шлунково-кишковою кровотечею, із урахуванням змін з боку системи протеолізу, клітинного імунітету та цитокинової продукції.

Вивчено вплив комплексної антихелікобактерної терапії із включенням імунофану на клінічний перебіг пептичної виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею, частоту ерадикації *Helicobacter pylori*, частоту рецидивів захворювання та показники клітинного імунітету, продукцію цитокінів і стан системи протеолізу.

Впровадження результатів дослідження. Результати проведених досліджень впроваджені у практику Сумської обласної клінічної лікарні (акт впровадження від 20.06.06), 5-ї міської клінічної лікарні, м. Полтава (акт впровадження від 04.05.06), Херсонської обласної клінічної лікарні (акт впровадження від 10.05.06), 10-ї міської клінічної лікарні, м. Запоріжжя (акт впровадження від 09.09.06) та використовуються у навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини Сумського державного університету (акт впровадження від 05.05.06) і кафедрі терапії та клінічної фармакології Запорізької академії післядипломної освіти (акт впровадження від 28.04.06).

Особистий внесок здобувача. Внесок автора в одержання наукових результатів є основним. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, здійснено аналіз літератури за темою дисертаційної роботи. Головним

внеском автора є одержання результатів наукових досліджень: відбір хворих та їх комплексне обстеження; забір матеріалу і проведення біохімічних та імунологічних досліджень; проведена оцінка клініко-лабораторно-інструментальних досліджень, науковий аналіз та статистична обробка їх результатів. Автором написано всі розділи дисертації, проведено впровадження у практику та навчальний процес.

Апробація результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб” (Харків, 2004), науково-практичній конференції „Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології” (Тернопіль, 2004), на Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених „Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2005), а також на щорічних підсумкових науково-практичних конференціях Медичного інституту Сумського державного університету 2005 та 2006 рр.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць з них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАКом України, 5 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 132 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел, що містить 299 найменувань, з них 179 - кирилицею і 120 - латиною. Робота ілюстрована 32 рисунками, містить 31 таблицю.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження і динамічного спостереження за 185 хворими на ПВ ДПК, а також за 20 практично здоровими особами. Хворі лікувались у гастроентерологічному та хірургічному відділеннях Сумської обласної клінічної лікарні та перебували на диспансерному обліку в гастроентерологічному кабінеті поліклініки з 2000 по 2004 рік.

Серед обстежених хворих чоловіків було 64,2 %, жінок – 35,8 %, середній вік становив $(40,2 \pm 1,33)$ років. Хворим була проведена фіброгастроскопія з прицільною біопсією та подальшим гістологічним дослідженням, а також досліджений стан клітинного імунітету та цитокінової регуляції. Пацієнти були поділені на 3 групи: I групу склали 87 хворих на неускладнену ПВ ДПК, IIа - 73 хворих на ПВ ДПК, що мали ШКК в анамнезі та отримували загальноприйняту антихелікобактерну терапію (АХТ), IIб - 27 хворих на ПВ ДПК, що мали ШКК та, окрім АХТ, отримували у комплексному лікуванні імунофан (ТЗОВ НВП

„Бионокс”, Росія) 1 мл 0,005 % (50 мкг) розчину внутрішньом`язово 1 раз через дві доби (8-10 ін`єкцій).

Як АХТ-терапію використовували семиденну потрійну схему: комбінований препарат „Орністат” фірми „Мілі Хелскере Лтд.” Великобританія, двічі на добу (до складу якого входить рабепразол – 20 мг, кларитроміцин - 500 мг та орнідазол – 500 мг) або омепразол (омез) - 20 мг або лансопразол (ланзап) по 30 мг 2 рази на добу в комбінації з кларитроміцином по 500 мг та амоксициліном по 1000 мг 2 рази на добу. Після закінчення АХТ-терапії хворі продовжували приймання антисекреторного препарату (омепразол (омез) по 20 мг, лансопразол (ланзап) по 30 мг або ультоп по 20 мг на добу) до 4-6 тижнів. Частоту ерадикації Нр оцінювали за допомогою морфологічного методу через 4 тижні після закінчення АХТ.

Для верифікації діагнозу всім хворим, крім клінічного обстеження, проводилась ендоскопія верхніх відділів ШКТ за допомогою езофагофіброгастроуденоскопа „Olympus GIF Q40” з оцінкою результатів ендоскопічного та гістологічного дослідження слизової оболонки (СО) шлунка та ДПК згідно з критеріями „Сіднейської системи” (Аруин Л.И. и соавт., 1998). Проводилося гістологічне дослідження біоптатів СО ДПК (2 біоптати) та СОШ (по 2 біоптати із антрального відділу та тіла шлунка по його малій та великій кривизні), які брали до та через 4 тижні після закінчення лікування (за згодою пацієнтів). Препарати для гістологічного дослідження фарбували гематоксилін-еозином, для визначення Нр - за методом Гімзи; зазначали виразність запалення та ступінь його активності, наявність атрофічних змін, кишкової метаплазії та ступеня засіяності Нр (Аруин Л.И. и соавт., 1998).

Визначення цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП-б, ІФН-г) у сироватці крові проводили твердофазним імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів ТЗОВ „Протеїновий контур” (Росія) і ТЗОВ „Укрмедсервіс” (Україна) за методикою виробника.

Антигенний склад мембрани мононуклеарів периферичної крові оцінювали за експресією CD3, CD4, CD8, CD11b, CD16, CD22, CD23, CD54, CD71, HLA-DR (моноклональні антитіла підприємства ТЗОВ “Сорбент”, Росія) та CD25 (моноклональні антитіла виготовлені в Інституті експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.С. Кавецького НАН України (Київ) непрямим імуофлуоресцентним методом.

Визначення стану системи протеоліз-антипротеоліз у сироватці крові: сумарна протеолітична активність (СПА), еластазоподібна активність (ЕПА), б₁-інгібітор протеїназ (б₁-ІП) , б₂-макроглобулін (б₂-МГ), калікреїн (Кк), прекалікреїн (ПКк), кініназа ІІ (КІІ) та загальну протеолітичну активність(ЗПА) у біоптатах СО антрального відділу шлунка здійснювали за методиками К.М. Веремеєнка (2000).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з використанням критеріїв Стьюдента та коефіцієнта кореляції. Розрахунки проводилися з використанням пакетів статистичних програм Statistica 5.0 та Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. У процесі виконання дослідження встановлено, що переважна більшість хворих у кожній групі (із неускладненою ПВ ДПК та ускладненою ШКК, відповідно 55,2 % та 58,0 %) припадала на вік до 40 років. У хворих із неускладненим перебігом ПВ ДПК співвідношення між чоловіками та жінками також статистично не відрізнялось за десятилітніми віковими діапазонами. Тільки у віці старшому 50 років спостерігалось деяке превалювання осіб жіночої статі (відповідно (17,5±5,48) % та (23,3±7,85) %, $p > 0,05$). У групі хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, до 39 років відсоток чоловіків становив 71,1±5,50, а жінок лише - 29,0±8,29 ($p < 0,001$). Жінки у віковій групі за 40 років склали 71,0 %, а чоловіки лише 29,0 %. Особливо слід звернути увагу на хворих у віці старшому 50 років, серед яких кількість жінок більш, ніж у два рази перевищувала кількість чоловіків (відповідно (38,7±8,58) % та (15,9±4,44) %). Ці дані дозволяють стверджувати, що жінки фертильного віку мають меншу схильність до ускладнення ПВ ДПК кровотечею. Перш за все, це можна пояснити захисною дією естрогенного фону у цієї групи хворих, а настання менопаузи позбавляє їх цього захисту (В.Ф. Орловський, 1995).

Нами не знайдено відмінностей між хворими I та II груп у залежності від тривалості захворювання та обтяженої спадковості, проявів больового абдомінального та диспепсичного синдромів, які могли б використовуватись як діагностичні або прогностичні критерії тяжкого перебігу ПВ ДПК.

В обох групах пацієнтів виразковий дефект частіше локалізувався по передній та латеральній стінках луковиці ДПК, але достовірності у кількісних показниках локалізації, а також і в розмірах виразок між обстеженими групами виявлено не було.

Серед супутніх захворювань, з боку органів травного тракту превалювали дискінезії позапечінокових жовчовивідних шляхів, хронічний панкреатит та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба без суттєвої різниці між групами обстежених хворих.

При порівнянні груп за частотою ступеню засіяності H_r серед обстежених виявилось, що засіяність I ступеню у хворих із неускладненою ПВ ДПК спостерігалась у (34,5±4,73) % хворих, а у хворих II групи – у (16,0±3,68) % ($p < 0,05$). Частота засіяності II ступеню була однаковою в обох групах, а засіяність III ступеню у хворих II групи була вищою (40,0±4,92) % проти (23,0±4,54) % у хворих I групи ($p < 0,05$). Отже, у хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, переважає більш інтенсивне засівання СО антрального відділу шлунка H_r , що зумовлене більш вираженими явищами вторинного імунодефіциту у цієї групи

хворих і може виступати як один із етіологічних чинників розвитку ШКК (Ю.С. Малов, 1990; Я.С. Циммерман, Е.Н. Михалева, 2003).

Оскільки цитокіни є безпосередніми учасниками імунних реакцій, залученими у кожную ланку імунітету і запалення, їм надається важливе значення і в ульцерогенезі (А.В. Кононов, 1999; А.С. Симбирцев, 2002). Як показали результати нашого дослідження, у хворих на ПВ ДПК обох груп виявлено зростання ІЛ-4 у порівнянні з контрольними показниками ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$). При цьому у хворих II групи цей показник зростав до $(58,4 \pm 6,22)$ пг/мл, що було вищим за такий показник у хворих на неускладнену ПВ ДПК ($p < 0,01$).

Проведена АХТ призводила до зниження вмісту ІЛ-4 з наближенням до контрольного показника у хворих із неускладненим перебігом захворювання. У пацієнтів II групи рівень ІЛ-4 залишався вищим у порівнянні із контролем ($p < 0,01$) та із таким у хворих I групи ($p_{2-1} < 0,05$). Зниження ІЛ-4 у хворих на неускладнену ПВ ДПК в період клінічної ремісії узгоджується із даними інших авторів (Т.Д. Звягінцева, Д.М. Єрмолаєв, 2002), у той самий час збереження його підвищеного рівня у хворих із ускладненим перебігом захворювання свідчить про персистенцію запалення у СО гастродуоденальної зони, високу ймовірність чергових загострень та виникнення ускладнення. Використання імунофану сприяло зниженню ІЛ-4 до $(38,7 \pm 2,88)$ пг/мл проти $(47,3 \pm 5,34)$ пг/мл у хворих Па групи ($p_{2-1} < 0,01$) і свідчить про його позитивний вплив на цитокинову регуляцію у пацієнтів із ускладненим перебігом захворювання.

Рівень ІФН- γ у I групі хворих становив $(62,8 \pm 5,67)$ пг/мл ($p_1 < 0,01$), а в II групі був зниженим у порівнянні не тільки з контролем, а із таким у хворих на неускладнену ПВ ($p < 0,05$). Отримані результати щодо вмісту ІЛ-4 та ІФН- γ у хворих II групи свідчать про те, що у них відбувається надлишкова активація Th2-лімфоцитів, яка зберігається й у фазу клінічної ремісії. Більш глибокий дефіцит ІФН- γ при ПВ ДПК, ускладненій ШКК, сприяє персистенції Нр-інфекції у СО гастродуоденальної зони, зумовлюючи часті рецидиви ПВ та розвиток ускладнень. У результаті проведеної АХТ у хворих I групи спостерігалось зростання вмісту ІФН- γ , у той час, як у хворих Па групи він залишався незмінним, і лише у пацієнтів Пб групи його рівень зростав до $(112 \pm 8,86)$ пг/мл, наближаючись до показника контролю.

Дослідження вмісту прозапального цитокіну ІЛ-8 було обумовлене тим, що, активуючи нейтрофіли, він призводить до їх дегрануляції, викиду лізосомальних ферментів, які мають ушкоджувальну дію стосовно СО шлунка та ДПК (M.F. Go, S.E. Crowe, 2000). Встановлено прямо пропорційний зв'язок між рівнем продукції ІЛ-8, ступенем обсіменіння Нр та кислотопродукцією (I.L. Beales, 2000). Так, нами виявлено, що у хворих із ускладненою патологією рівень ІЛ-8 був вірогідно вищим у порівнянні із таким у пацієнтів із неускладненим перебігом ПВ. Аналіз вмісту ІЛ-8 по закінченні АХТ показав його зниження у пацієнтів обох груп, причому у хворих із ускладненим перебігом ПВ він залишався вищим $(62,8 \pm 5,28)$

пг/мл) не лише у порівнянні із контрольним показником ($p < 0,001$), а й у порівнянні із таким у пацієнтів I групи ($p_{2-1} < 0,01$). Оскільки ІЛ-8 модулює хемотаксис, хемокінез і звільнення лізосомальних ферментів із нейтрофілів, стимулює підвищення кислотопродукції (Р.М. Хаитов, 2002), то збереження його на високому рівні у фазу ремісії може сприяти подальшому прогресуванню запалення СО гастродуоденальної зони. Ці дані дозволяють використовувати рівень продукції ІЛ-8 для оцінки ефективності лікування та прогнозу розвитку рецидивів ПВ ДПК при її ускладненні кровотечею та служити підставою для проведення імунокорекції.

У хворих Іб групи після лікування ІЛ-8 був нижчий за показник, отриманий при стандартній АХТ ($36,8 \pm 3,66$ пг/мл, $p < 0,001$). Оскільки міра зростання ІЛ-8 є маркером активності запального процесу, то більш вагоме зниження ІЛ-8 у пацієнтів Іб групи свідчить про протизапальний механізм дії імунофану, який реалізовувався через зниження ІЛ-8.

ФНП-б який є маркером активності запального процесу та здатний викликати різноманітні пошкодження ШКТ, теж був максимально підвищеним у хворих на ПВ ДПК із ускладненим перебігом і становив ($112,8 \pm 9,96$) пг/мл проти ($82,6 \pm 6,36$) пг/мл у хворих із неускладненим перебігом ($p_{2-1} < 0,001$). Не відбувалося суттєвих зрушень цього показника під впливом лише АХТ у хворих із ускладненим перебігом ПВ ДПК, незважаючи на позитивний клінічний ефект лікування. Тільки доповнення її імунофаном призводило до зниження рівня ФНП-б ($34,8 \pm 4,32$ пг/мл) до показників контрольної групи та до такого у хворих із неускладненим перебігом.

Отримані дані щодо дослідження продукції ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП-б та ІФН-г свідчать, що, незважаючи на клінічну ефективність стандартної АХТ у хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, у фазу клінічної ремісії зберігається активація Th2-лімфоцитів, що створює умови для підтримання запалення у СО ДПК, підвищує ймовірність чергових загострень та рецидиву кровотеч. Використання імунофану у таких клінічних ситуаціях сприяє нормалізації зрушень у цитокіновій регуляції у порівнянні із застосуванням лише АХТ, що проявлялось у зменшенні вмісту прозапальних ІЛ-8 та ФНП-б, основного маркера Th2-типу – ІЛ-4 і зростанні вмісту ІФН-г, сприяючи ліквідації дисбалансу між продукцією Th1- та Th2-типів цитокінів.

Результати імунофенотипування лімфоцитів показали достовірне зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів (CD3) та Т-хелперів (CD4) у хворих обох обстежених груп (табл. 1). Ці дані свідчать про наявність Т-клітинного імунодефіциту у хворих на ПВ ДПК та супутній гастродуоденіт, що співзвучно із даними літератури (В.М. Арутюнян и соавт., 1998; В.О. Капчак, 2001). Дефіцит Т-лімфоцитів був більш глибоким у хворих II групи ($p < 0,05$). Депресія Т-супресорів була більш вираженою у хворих II групи, що може бути причиною

зниження неспецифічної резистентності організму. Підтвердженням зрушень хелперно-супресорної рівноваги було також зниження ІРІ у хворих обох груп.

При ускладненому перебігу ПВ ДПК були виявлені гіперекспресія адгезивних молекул (CD11b та CD54) та нижчий рівень клітин із цитотоксичними властивостями (CD16 та CD71) у порівнянні із таким у хворих I групи.

Порушення імунних реакцій при ПВ ДПК пов'язане не лише із кількісними змінами імунокомпетентних клітин, а також із процесами їх активації. Як правило, надлишкова та пролонгована активація мононуклеарів втрачає свій захисний характер і призводить до виникнення пошкоджувальних ефектів стосовно клітин і тканин, що їх оточують (И.С. Фрейдлин, 2001).

Визначення рівня експресії CD25 та HLA-DR-молекул показало вірогідне підвищення їх рівня у порівнянні із контролем в обох групах обстежених, причому максимальний їх рівень виявлено у пацієнтів II групи.

Поряд із цим у хворих II групи констатовано підвищення експресії рецептора для IgE – CD23, у той час як у пацієнтів I групи вона не відрізнялась від контролю.

Вміст В-лімфоцитів у пацієнтів I групи не відрізнявся від показника у контролі, а у пацієнтів із ускладненою ПВ він був вищим за показник у пацієнтів I та контрольної груп ($p_{2-1} < 0,01$; $p < 0,01$). Дані літератури щодо вмісту В-лімфоцитів у хворих на ПВ мають неоднозначний характер: від їх підвищення (Н.В. Лукаш и соавт., 1998) до зниження (Я.С. Циммерман, 2000, 2003). На нашу думку, різноманітність отриманих даних зумовлена їх оцінкою у даного контингенту хворих незалежно від наявності ускладнень. І, як показують результати нашого дослідження, наявність ШКК при ПВ ДПК призводить до збільшення вмісту В-лімфоцитів.

Таким чином, перебіг ПВ ДПК, ускладнений кровотечею, характеризувався посиленням зрушень з боку клітинної ланки імунітету, які проявились Т-лімфопенією, зниженням вмісту Т-хелперів, цитотоксичних клітин, рецепторів до трансферину та підвищенням вмісту В-лімфоцитів, рецепторів для IgE, експресії активаційних маркерів та адгезивних молекул. Міра підвищення останніх може свідчити про вираженість запального процесу, а зниження вмісту цитотоксичних клітин може сприяти пригніченню продукції інтерферонів, активації В-лімфоцитів і посиленню продукції ІЛ-4 та ІЛ-5 і призводити до посилення та хронізації запалення у СО гастродуоденальної зони, зниження протинфекційного захисту (Р.М. Хаитов, 2002).

Проведена АХТ не призводила до нормалізації вмісту Т-лімфоцитів та Т-супресорів у пацієнтів II групи. Т-лімфопенія та дефіцит цитотоксичних Т-лімфоцитів є несприятливою діагностичною ознакою, оскільки супроводжує рецидиви, виникнення ускладнень ПВ, зберігається у фазу ремісії у пацієнтів із часторецидивуючим та ускладненим перебігом виразкової хвороби (И.В. Несторова, Н.В. Колесникова, 1999; Я.С. Циммерман, 2000). У той самий час у

хворих із неускладненим перебігом ПВ відмічено нормалізацію імунологічних показників до моменту рубцювання виразки. Отже, наявність в анамнезі ШКК сприяла збереженню дефіциту Т-лімфоцитів та Т-супресорів у фазу клінічної ремісії захворювання, а застосування імунофану сприяло підвищенню вмісту CD8 до контрольної величини.

Під впливом АХТ експресія адгезивних молекул (CD11b) зменшувалась у хворих I групи до показників контролю, а у пацієнтів IIa групи залишалася вищою від норми та від показника у I групі ($p < 0,01$; $p_{2-1} < 0,05$). Експресія CD54 залишалася вищою у порівнянні тільки із нормою ($p < 0,05$). Відомо, що помірна за вираженістю і тривалістю експресія адгезивних молекул відіграє позитивну роль при локалізації та ліквідації запального процесу. Збереження високої експресії молекул адгезії протягом тривалого часу є ознакою запалення що в'яло проходить, оскільки сприяє примиканню нейтрофілів до ендотелію судин, зростанню судинної проникності та притоку нових порцій лейкоцитів, що у кінцевому підсумку, призводить до прогресування хронічного запального процесу (М. Якобісяк, 2004). Тому можна думати, що у хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, збереження високої експресії молекул адгезії CD11b та CD54 у фазу клінічної ремісії може свідчити про неповну ліквідацію запального процесу, що сприяє його подальшій персистенції.

Дослідження кількості клітин із CD16⁺ Fc-рецептором показало, що їх рівень після лікування наблизився до показника у контролі у пацієнтів I та IIb груп, але залишався зниженим у пацієнтів IIa групи у порівнянні із таким у пацієнтів I групи та контролем ($p < 0,05$). Отже, дефіцит клітинної ланки імунітету у фазу ремісії у хворих на ускладнену кровотечею ПВ ДПК був зумовлений і зменшенням вмісту натуральних кілерів, що може сприяти персистенції хронічного запалення СО гастродуоденальної зони і зниженню неспецифічної резистентності організму.

Експресія раннього активаційного маркера CD25 під впливом лікування зменшувалась, але залишалась вищою за показник контролю у хворих I і IIa груп ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Згідно з даними літератури експресія поверхневих рецепторів IL-2 моноцитами крові та клітинами СО шлунка та ДПК індукується уреазою Hp, корелює із ступенем вираженості запалення (Л. Андерсен и соавт., 1999; P.R. Harris at al., 1996). Тому збереження підвищеної експресії CD25 у пацієнтів із ускладненою кровотечею ПВ ДПК у фазу клінічної ремісії свідчить, що мононуклеари периферичної крові залишаються в активованому стані та можуть секретувати прозапальні цитокіни і відповідно - підтримувати персистенцію хронічного запального процесу у СО гастродуоденальної зони.

Рівень експресії диференціальних антигенів мононуклеарів периферичної крові

Показник	Контроль, n=22	I група, n=25	IIa група, n=28	IIb група, n=27
CD3	56,4±3,21	$\frac{46,8\pm3,46^*}{53,8\pm3,82}$	$\frac{33,8\pm3,34^{**}}{46,4\pm2,86^{***}}$	$\frac{32,6\pm3,88^*}{48,2\pm3,64^{***}}$
CD4	40,3±4,92	$\frac{25,2\pm3,84^*}{39,2\pm2,68}$	$\frac{18,8\pm2,14^*}{33,6\pm2,78^{***}}$	$\frac{19,2\pm2,44^*}{36,2\pm3,28^{***}}$
CD8	26,1±1,13	$\frac{23,8\pm2,23}{25,2\pm1,86}$	$\frac{18,2\pm1,14^{**}}{19,1\pm1,74^{**}}$	$\frac{17,8\pm1,32^*}{24,9\pm1,82^{***}}$
CD4/CD8	1,55±0,13	$\frac{1,06\pm0,09^*}{1,56\pm0,14^{***}}$	$\frac{1,03\pm0,08^*}{1,76\pm0,15^{***}}$	$\frac{1,08\pm0,09^*}{1,47\pm0,12^{***}}$
CD11b	22,3±1,09	$\frac{34,6\pm1,18^*}{25,3\pm2,27^{***}}$	$\frac{53,8\pm3,26^{**}}{33,8\pm2,48^{**,*}}$	$\frac{54,9\pm3,73^*}{26,8\pm3,21^{***}}$
CD54	31,1±3,22	$\frac{42,8\pm3,88^*}{39,6\pm4,12}$	$\frac{55,9\pm4,98^*}{45,4\pm3,47^*}$	$\frac{54,8\pm3,59^*}{34,8\pm3,68^{***}}$
CD16	19,4±2,13	$\frac{16,8\pm1,32}{19,6\pm1,84}$	$\frac{13,2\pm1,62^*}{13,8\pm1,54^{**}}$	$\frac{12,8\pm1,88^*}{19,2\pm1,48^{***}}$
CD25	8,3±1,18	$\frac{16,8\pm1,48^*}{12,6\pm1,38^{***}}$	$\frac{24,3\pm2,32^{**}}{15,7\pm1,68^{***}}$	$\frac{23,6\pm2,35^*}{13,2\pm1,29^{***}}$
CD22	13,2±1,94	$\frac{15,2\pm1,44}{14,6\pm1,38}$	$\frac{29,6\pm2,41^*}{21,2\pm2,03^{***}}$	$\frac{28,8\pm2,35^*}{15,2\pm1,22^{***}}$
CD23	3,1±0,34	$\frac{4,2\pm0,31^*}{3,6\pm0,28}$	$\frac{11,8\pm1,28^{**}}{8,3\pm0,58^{***}}$	$\frac{11,3\pm0,98^*}{4,9\pm0,52^{***}}$
CD71	6,1±0,72	$\frac{5,6\pm0,66}{6,4\pm0,55}$	$\frac{2,2\pm0,16^{**}}{5,8\pm0,36^{***}}$	$\frac{2,4\pm0,21^*}{5,6\pm0,32^{***}}$
HLA-DR	22,3±1,64	$\frac{32,4\pm0,56^*}{29,2\pm1,46^*}$	$\frac{37,2\pm3,22^*}{34,8\pm1,47^*}$	$\frac{38,4\pm3,07^*}{25,4\pm2,35^{***}}$

Примітки:

* - достовірність змін порівняно з контролем;

** - достовірність змін порівняно з I групою;

*** - достовірність змін у групі до та після лікування;

чисельник – до, знаменник – після лікування

Отримані дані щодо вивчення рівня експресії пізнього активаційного маркера HLA-DR-молекул після закінчення лікування засвідчили також наявність пролонгованої активації мононуклеарів периферичної крові у хворих на ускладнену ПВ ДПК. На фоні лікування імунофаном експресія HLA-DR-молекул у цієї групи хворих наближалася до показника контролю, що можна розцінювати як один із механізмів протизапальної дії препарату.

Вміст В-лімфоцитів (CD22) та рецепторів для IgE (CD23) показав зниження їх рівня під впливом лікування до показника контролю у хворих I групи, а у пацієнтів II групи залишався вищим від норми та від такого у хворих I групи ($p < 0,05$). Застосування імунофану сприяло зниженню вмісту В-клітин та рецепторів IgE до показників контролю.

Дослідження вмісту рецепторів для трансферину (CD71) до початку лікування продемонструвало їх зниження у хворих обох груп, а після закінчення лікування дані показники наближалися до норми.

Таким чином, результати дослідження впливу імунофану на клітинно-молекулярні механізми запалення при ПВ ДПК тяжкого перебігу полягали у збільшенні вмісту цитотоксичних лімфоцитів, зниженні експресії адгезивних молекул, активаційних маркерів, рівня В-лімфоцитів, рецепторів IgE. Дані зміни сприяють посиленню протизапального та протимікробного ефектів лікування ПВ ДПК, ускладненої ШКК.

Як показали результати нашого дослідження, одним із механізмів обтяження перебігу ПВ ДПК, що призводить до розвитку ШКК, є більш виражені порушення у системі протеоліз-інгібітори у порівнянні із такими у пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. Дослідження СПА виявило, що її рівень був вищим у хворих II групи ($40,7 \pm 3,88$ мкмоль/хв^{хл}) у порівнянні із такою у I групи ($32,8 \pm 2,87$ мкмоль/хв^{хл}, $p_{2-1} < 0,05$). Аналогічні зміни відмічено з боку ЕПА, яка у хворих I групи становила ($178 \pm 7,53$), а у хворих II групи – ($216 \pm 14,4$) мО/мл. Аналіз урівноваженості активності протеолітичних ферментів інгібіторами протеїназ показав, що рівень α_2 -МГ та α_1 -ІІ у хворих I та II груп був нижчим, ніж у контролі ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Виявлено також підвищення Кк та зниження вмісту його попередника – ПКк, що було більш виражено у хворих на ПВ ДПК, ускладнену ШКК. Оскільки зниження вмісту кінінази II при хронічних захворюваннях оцінюють як виснаження її резервів, пов'язане із гіперкініногенезом (К.Н. Веремеєнко, 2000), можна думати, що наявність ускладнення ПВ ДПК кровотечею забезпечувало посилення саме такого ефекту.

Отже, наявність ШКК при ПВ ДПК сприяла більш вираженій активації системи протеолізу, яка проявлялася підвищенням СПА, ЕПА, вмісту Кк на фоні зниження кінінази II, рівня інгібіторів протеолітичних ферментів.

Порівняльне вивчення ЗПА та ППА у біоптатах СО шлунка показало їх підвищення, яке було більш вираженим у хворих II групи (відповідно $20,5 \pm 0,16$ мкмоль/хв^{хл} та $85,4 \pm 5,48$ ум.од.) проти ($15,8 \pm 0,14$ мкмоль/хв^{хл} та $58,5$

$\pm 4,11$ ум.од.). Залучення імунофану до лікування сприяло зниженню СПА, ЕПА та вмісту Кк до контрольних величин, чого не спостерігалось у хворих на стандартну АХТ.

Таким чином, залучення імунофану до комплексного лікування хворих на ускладнену ШКК ПВ ДПК у порівнянні із стандартною АХТ забезпечувало ліквідацію гіперкініногенезу, нормалізацію сумарної та еластазоподібної активності як у плазмі крові, так і у біоптатах СО антрального відділу шлунка.

Щодо клінічного ефекту імунофану, то у хворих Пб групи симптоми з боку ШКТ ліквідовувалися на 5-7-й день від початку лікування, а у хворих Па групи – на 7-12-й. На другому тижні від початку лікування зберігався лише біль після їжі у 2 рази рідше у Пб групі хворих. На кінець курсу лікування больовий синдром був ліквідований у всіх хворих. Суттєвої різниці у регресуванні диспепсичного синдрому залежно від способу лікування не відмічено. На кінець місячного терміну від початку лікування при однакових вихідних даних гіперемія та набряк СОШ та СО ДПК зберігалися у $(45,4 \pm 10,9)$ % хворих, які отримували імунофан, та у $(82,3 \pm 6,64)$ % хворих, що отримували лише АХТ ($p < 0,001$).

На особливу увагу заслуговують результати ерадикації Нр на фоні використання імунофану: відсоток ерадикації у хворих Пб групи становив $(88,9 \pm 7,49)$ у порівнянні з $(63,6 \pm 5,97)$ у хворих Па групи ($p < 0,05$). Тобто залучення імунофану наблизило цей показник до результатів лікування хворих із неускладненим перебігом, що відповідає сучасним вимогам щодо ефективності АХТ.

Проведене спостереження показало, що клінічних та ендоскопічних проявів загострень захворювання, рецидивів ПВ та кровотечі протягом 6 місяців у хворих обох груп не було зареєстровано. На кінець першого року спостереження частота рецидивів клінічної симптоматики серед хворих Па групи становила у $(45,0 \pm 7,97)$ % у порівнянні з $(20,8 \pm 8,47)$ % у хворих Пб групи ($p < 0,01$). При цьому треба підкреслити, що лише у 3 хворих Па групи, які мали клінічні прояви загострення, спостерігалось рецидивування ПВ ДПК та кровотечі, що становило 7,5 % від кількості обстежених хворих. У той самий час серед хворих Пб групи, навіть за наявності клінічних та ендоскопічних ознак загострення у вигляді антрального гастриту та дуоденіту різного ступеня вираженості, рецидивів ПВ ДПК та кровотеч не спостерігалось.

Таким чином, включення імунофану до комплексного лікування хворих на ПВ ДПК, ускладнену ШКК, не тільки підвищує частоту ерадикації, більш динамічно покращує клінічну та ендоскопічну симптоматику, а також статистично достовірно зменшує число рецидивів захворювання та ускладнень протягом першого року спостережень. Вважаємо, що ці клінічні ефекти зумовлені корекцією імунопротеолітичних зрушень у хворих на ПВ ДПК, ускладнену ШКК, під впливом комплексного лікування із включенням імунофану.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі клінічних, інструментальних, імунологічних та біохімічних досліджень розкрито імунопротеолітичні аспекти перебігу пептичної виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею, патогенетично обґрунтовано доцільність застосування імуномодулятора імунофану з метою корекції виявлених змін та підвищення ефективності загальноприйнятого лікування.

1. Серед жінок із ускладненою пептичною виразкою дванадцятипалої кишки переважають пацієнтки у віці старше 40 років (70,5 %) у порівнянні із чоловіками (28,9 %) відповідного віку. При пептичних кровотечах III ступінь засіяності *Helicobacter pylori* трапляється майже у два рази частіше, ніж у хворих із неускладненим перебігом захворювання. Тому III ступінь засіяності Hp та вік жінок старше 40 років можна розцінювати як фактори ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі. Не знайдено особливостей клінічної та ендоскопічної симптоматики, тривалості захворювання, супутніх захворювань серед хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки залежно від тяжкості її перебігу.

2. При пептичній виразці дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею, виявлено достовірно вищу продукцію ФНП-б, ІЛ-8 та ІЛ-4 на фоні дефіциту ІФН-γ у порівнянні із хворими із неускладненим перебігом.

3. При пептичних виразках дванадцятипалої кишки, ускладнених кровотечею, виявлено вірогідне у порівнянні із неускладненим перебігом зниження вмісту загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3), цитотоксичних клітин (CD8 та CD16), підвищення експресії активаційного маркера (CD25) та адгезивних молекул (CD11b, CD54).

4. У хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки встановлено активацію системного та місцевого протеолізу, які були у тісному прямопропорційному зв'язку із ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*. Найвищий рівень сумарної протеолітичної та еластазоподібної активності, інгібіторів протеїназ був у хворих на пептичну виразку, що ускладнювалась шлунково-кишковою кровотечею.

5. Незважаючи на клінічну ефективність стандартного антихелікобактерного лікування у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею, у фазу клінічної ремісії зберігається активація Th2-лімфоцитів, гіперпродукція ІЛ-8 та при дефіциті ІФН-γ зрушення з боку клітинного імунітету та системи протеолізу. Предикторами розвитку кровотечі є рівні цитокінів та показники клітинного імунітету в період загострення, що дорівнюють або вищі для ІЛ-8 - 62,8 пг/мл, ФНП-б - 82 пг/мл, CD11b – 34 %, CD54 – 42 %, а також що дорівнюють або нижчі для ІФН-γ – 82,0 пг/мл, CD8 – 23 %, CD16 – 16 % або для збереження відхилення цих показників від показників здорових у період клінічної ремісії, що є підставою для призначення імуномодулюючої терапії.

6. Частота ерадикації після трикомпонентної антихелікобактерної терапії у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену шлунково-кишковою кровотечею, є вірогідно нижчою (63,4 %), ніж у хворих із неускладненою пептичною виразкою (88,0 %), що можна пояснити виявленими більш глибокими порушеннями клітинного імунітету (дефіцит цитотоксичних клітин, гіперекспресія молекул адгезії та активаційних маркерів), цитокинової регуляції (гіперпродукція ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП-6 та дефіцит ІФН- γ) та системи протеолізу (підвищення протеолітичної активності та зниження вмісту інгібіторів протеїнази).

7. Залучення до схеми лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею, імунофану нормалізує показники клітинного імунітету, цитокинової регуляції, системного та місцевого протеолізу, достовірно підвищує частоту ерадикації Нр (до 88,9 %) та зменшує частоту рецидивів клінічної симптоматики (до 20 %), попереджує рецидиви виразок і кровотеч протягом першого року спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Заселення слизової оболонки антрального відділу шлунка Нр III ступеня та вік жінок хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, старших 40 років, необхідно розцінювати як фактори ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч. Заселення Нр повинно визначатись при лікуванні та не рідше 1 разу на рік при диспансерному нагляді за цими хворими.

2. Використання сироваткового профілю цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП-6 та ІФН- γ), показників клітинного імунітету (CD3, CD8, CD16, CD25, CD11b, CD54) та системного і тканинного протеолізу у хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, є перспективним для оцінки результатів проведеного лікування та прогнозування кровотечі і повинно проводитись до початку та через 1 місяць після проведення лікування. Предикторами розвитку кровотечі є рівні цитокінів та клітинного імунітету в період загострення, що дорівнюють або вищі для ІЛ-8 - 62,8 пг/мл, ФНП-6 - 82 пг/мл, CD11b – 34 %, CD54 – 42 %, а також що дорівнюють або нижчі для ІФН- γ – 82,0 пг/мл, CD8 – 23 %, CD16 – 16 % або збереження відхилення цих показників від показників здорових у період клінічної ремісії і є підставою для призначення імуномодуючої терапії.

3. Для нормалізації виявлених порушень з боку клітинного імунітету, цитокинової регуляції та системи протеолізу у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею, з метою підвищення частоти ерадикації Нр, зниження частоти рецидивів та шлунково-кишкових кровотеч необхідно використовувати імуномодуючу терапію на додаток до антихелікобактерної терапії. З цією метою можна залучати імунофан по 1мл 0,005 % (50 мкг) розчину внутрішньом'язово 1 раз через дві доби - 8-10 ін'єкцій.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Климанська Н.В., Орловський О.В. Лікування супутніх дискінезій жовчного міхура при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки з урахуванням морфологічного стану слизової оболонки гастродуоденальної зони // Вісник СумДУ. - 1999. - № 3 (14). - С. 49-53.

Здобувачеві належать збір та статистична обробка матеріалу.

2. Приступа Л.Н., Катарніх А. А., Орловський О.В. Вираженість зрушень у системі протеолізу у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки хелікобактерної етіології // Лабораторна діагностика. - 2003. - № 3. - С. 9-11. *Здобувачеві належать збір та статистична обробка матеріалу, разом із співавторами розроблено загальний план статті, обговорені отримані результати, сформульовані висновки.*

3. Орловський О.В. Стан цитокінової продукції у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки тяжкого перебігу, ускладнену шлунково-кишковою кровотечею // Вісник СумДУ. - 2005. - № 3 (75). - С. 106-111.

4. Орловський О.В. Стан системи протеолізу у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки з перебігом різної тяжкості // Буковинський медичний вісник. - 2006. - № 1. - С. 49-53.

5. Орловський О.В. Корекція цитокінової регуляції у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею за допомогою імунофану // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 18-21.

6. Орловський О.В. Клітинний імунітет у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену шлунково-кишковою кровотечею та його корекція імунофаном // Гастроентерологія - Днепропетровск, 2006. - Вип. № 37. С.539-544.

7. Орловський О.В. Стан клітинного імунітету у хворих на ускладнену пептичну виразку дванадцятипалої кишки // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. – Харків, 2004. – С. 94.

8. Орловський О.В. Рівень інтерлейкіну-8 і молекул адгезії у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки тяжкого перебігу // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми, 2005. - С. 125-126.

9. Орловський О.В. Вплив імунофану на систему протеолізу у хворих на ускладнену пептичну виразку дванадцятипалої кишки // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів „Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини”. – Суми, 2006. - С. 120.

10. Орловський О.В. Вплив імунофану на перебіг пептичної дуоденальної виразки, ускладненої кровотечами // Матеріали науково-практичної конференції „Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я”. - Харків, 2006. - С. 115.

АНОТАЦІЯ

Орловський О. В. Стан імунної системи та протеолізу у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки тяжкого перебігу та їх корекція імунофаном.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. - Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, Інститут гастроентерології АМН України, Дніпропетровськ, 2007.

Дисертація присвячена удосконаленню прогнозування, діагностики та лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки хелікобактерної етіології, що ускладнилась шлунково-кишковою кровотечею. Показано, що у хворих на дуоденальну пептичну виразку, ускладнену кровотечею, відбуваються більш глибокі зміни з боку клітинного та гуморального імунітету, а також системи протеолізу. На відміну від неускладненого перебігу ці зміни зберігалися після успішної трьохкомпонентної антихелікобактерної терапії на фоні клінічної ремісії. Вперше у хворих на дуоденальну пептичну виразку, що ускладнилась кровотечею, обґрунтовано та визначено високу ефективність імунофану у комбінації з антихелікобактерною терапією щодо корекції імунопротеолітичних зрушень, підвищення частоти ерадикації Нр, більш динамічної ліквідації клінічних проявів, зменшення частоти рецидивів та кровотеч протягом першого року спостережень.

Ключові слова: імунітет, цитокіни, протеоліз, пептична виразка дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча, імунофан.

АННОТАЦИЯ

Орловський А.В. Состояние иммунной системы и протеолиза у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки тяжелого течения, и их коррекция иммунофаном. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МОЗ Украины, Институт гастроэнтерологии АМН Украины, Днепропетровск, 2007.

Диссертация посвящена проблеме усовершенствования эффективности прогнозирования, диагностики и лечения тяжелого течения пептической язвы

двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, путем оценки состояния цитокиновой регуляции, клеточного иммунитета и системы протеолиза, а также влияния на них антихеликобактерной терапии в комплексе с иммунофаном. Обследовано 185 больных с различным течением пептической язвы двенадцатиперстной кишки. Оценивали плазменный уровень про- и противовоспалительных цитокинов, антигенный состав мононуклеаров периферической крови, а также показателей системы протеолиз-антипротеолиз. Пациенты обследованы до и через месяц приема иммунофана в составе комплексной терапии.

Установлено, что среди больных с дуоденальной язвой, осложненной кровотечением, преобладали женщины старше 40 лет (70,5 %), в два раза чаще встречалась III степень обсемененности *Helicobacter pylori*. При осложненной кровотечением дуоденальной язве установлено более высокую продукцию ФНО-6, ИЛ-8 и ИЛ-4 на фоне дефицита ИФН-γ, а также снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3), цитотоксических клеток (CD8 и CD16), повышение экспрессии CD25 и адгезивных молекул (CD11b, CD54). У этих же больных обнаружены самые высокие показатели протеолитической и эластазоподобной активности плазмы и ингибиторов протеиназ. Все эти изменения сохранялись в период клинической ремиссии заболевания. Эффективность антихеликобактерной терапии у больных с дуоденальной язвой, осложненной кровотечением, составляла 63,4 % по сравнению с 88,9 % при неосложненном течении.

Применение иммунофана в комплексной терапии больных с осложненной кровотечением пептической дуоденальной язвой нормализует показатели цитокиновой регуляции, клеточного иммунитета, системного и местного протеолиза, достоверно повышает частоту эрадикации *Helicobacter pylori* (до 88,9 %) и уменьшает частоту рецидивов и кровотечений на протяжении первого года наблюдения.

Ключевые слова: иммунитет, цитокины, протеолиз, пептическая язва двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, иммунофан.

SUMMARY

Orlovsky A. V. The state of the immunity and proteolytic system of patients with duodenal peptic ulcer complicated by intestinal bleeding and their correction with immunofan. - Manuscript.

Speciality 14.01.36 – Gastroenterology.- Dnipropetrovsk State Medical The dissertation is submitted for the Candidate of Medicine degree (PhD). Academy, Ministry of Health of Ukraine, Institute of Gastroenterology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipropetrovsk, 2007.

The dissertation is dedicated to improvements diagnostics and treatment in duodenal peptic ulcer of helicobacter etiology, complicated by intestinal bleeding. It is shown, that the patients with duodenal peptic ulcer complicated by intestinal bleeding have deeper changes in their cell-mediated immunity and proteolytic system. In contrast to uncomplicated cases, this damage was still present against the background of clinical remission after successful triple antihelicobacter therapy. For the first time it has been shown and proved that imunofan used in combination with antihelicobacter therapy is highly effective for cases of duodenal peptic ulcer complicated by intestinal bleedings to the correction of immuno-proteolytic changes, increase in *Helicobacter pylori* eradication frequency, more dynamic disappearance of clinical symptoms and less frequent recurrence and bleeding cases during the first year of observation.

Key words: immunity, cytokines, proteolyses, duodenal peptic ulcer, intestinal bleeding, imunofan.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АХТ - антихелікобактерна терапія
б₁-ІІІ - б₁-інгібітор протеїназ
б₂-МГ - б₂-макроглобулін
ДПК - дванадцятипала кишка
ЕПА - еластазоподібна активність
ІІ - інтерлейкін
Кк - калікреїн
НГ - нейтрофілові гранулоцити
ПВ - пептична виразка
ПКк - прекалікреїн
ППА - питома протеолітична активність
СО - слизова оболонка
СОШ - слизова оболонка шлунка
СПА - сумарна протеолітична активність
Нр - пілоричні хелікобактери
ШКК - шлунково-кишкова кровотеча

Орловський Олександр Вікторович
Стан імунної системи та протеолізу у хворих на пептичну виразку
дванадцятипалої кишки тяжкого перебігу та їх корекція імунофаном
(Автореферат)

Підписано до друку 26.02.2007	Формат 60x90/16	Папір офс.
Наклад 100 прим.	Обл.-вид.арк. 0.9	Друк офс.
Замовлення №	Ум.друк.арк. 1,16	

Видавництво СумДУ. Свідоцтво №2365 від 08.12.2005 р.
40007, м. Суми, вул.Р.-Корсакова,2.

Друкарня СумДУ, 40007, м. Суми, вул.Р.-Корсакова,2.