

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КИРИЧЕНКО Наталія Миколаївна

УДК: 616.342-085.375:612.017.1

**СИСТЕМНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ НА HELICOBACTER PYLORI У ХВОРИХ НА
ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ**

14.01.36 – гастроентерологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ - 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Медичному інституті Сумського державного університету МОН України.

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор

ОРЛОВСЬКИЙ Віктор Феліксович, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, кафедра внутрішньої медицини, професор кафедри.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

ВІРСТЮК Наталія Григорівна, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини стоматологічного факультету, професор кафедри;

доктор медичних наук, професор

КАТЕРЕНЧУК Іван Петрович, Вищий державний навчальний заклад України Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, кафедра госпітальної терапії, завідувач кафедри.

Захист відбудеться „12” червня 2008 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий „06” травня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01,
доктор медичних наук, професор

О.І. Дельцова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пептичний виразці (ПВ) і хронічному гастриту (ХГ) відведене значне місце у структурі захворювань органів травлення, причому їх питома вага постійно збільшується. Поширеність ПВ за останні шість років зросла на 19,6 %, ХГ - на 30 %. (Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда., 2005; Л.М. Петречук, І.Ю. Скирда, 2005; Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, 2007; Л.Б. Лазебник и соавт., 2007).

Провідна роль у виникненні роз'ятрень слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони належить персистенції *Helicobacter pylori* (Hр), яка не лише сприяє виникненню ПВ, а насамперед є причиною її рецидивування (А.С. Свинцицкий, Г.А. Соловьева, 2000; І.І. Гриценко, І.Я. Будзак, 2002; В.Г. Передерій і співавт., 2002; А.С. Ford et al., 2004; Р.Е. Arkkila et al., 2005; I. Pregun et al., 2006).

Запровадження в широку лікарську практику сучасних методів діагностики інфекції Hр, адекватне лікування згідно схем антихелікобактерної терапії (АХТ) дозволили знизити частоту рецидивів, зменшити кількість ускладнень (Т.Д. Звягинцева, Д.М.Єрмолаєв, 2002; А.І. Sharara et al., 2004; R.M. Mccloughlin et al., 2005, Є.М. Нейко і співавт., 2006). Але, на жаль, в етіології, патогенезі та лікуванні ПВ залишається багато невирішених питань. Так, до цього часу залишається незрозумілим, які зрушення в імунному захисті макроорганізму у цілому призводять до персистенції цієї інфекції, який внесок цих порушень, у тому числі викликаних Hр-інфекцією, у процеси загоєння виразкових дефектів (В.Д. Пасечников, С.З. Чуков, 2000; Э.А. Кондрашина и соавт., 2002; Н.Д. Ющук, И.В. Маев, 2002, 2003; Є.М. Нейко, Н.Р. Матковська, 2006). У той же час відсутні однозначні дані про залежність вираженості системних імунних зрушень від ступеня засіяності Hр та запальних змін СО гастродуоденальної зони. Тому з'ясування механізмів виразкоутворення шляхом вивчення функціональної взаємодії між виразністю запального процесу в СО, викликаного персистенцією Hр, та станом імунної системи є одним із перспективних напрямків досліджень, а удосконалення лікування захворювань, асоційованих із інфекцією Hр, має важливе практичне значення.

Усе частіше спостерігається резистентність бактерій до антибіотиків, складнішим стає ерадикація Hр при використанні стандартних схем лікування, ефективність яких становить у середньому 65-87% (Г.Д. Фадеенко, 2001, 2002; Н.В. Харченко, В.В. Черненко, 2002; А.А. Шептулін, 2004). Для підвищення ефективності антибактеріальної терапії, попередження рецидивів захворювання та зниження частоти ускладнень необхідно проводити корекцію імунної відповіді з використанням імуномодулюючих засобів (І.І. Гриценко і співавт., 2001; В.М. Арутюнян и соавт., 2003; Д.М. Єрмолаєв, 2003; И.В. Нестерова и соавт., 2005; А.С. Ліпатнікова, 2007).

Враховуючи значущість ролі імунних зрушень при розробленні патогенетично обґрунтованого підходу до лікування гастродуоденальної патології, зумовленої наявністю Hр-інфекції, нашу увагу привернула можливість використання в комплексній терапії імуномодулятора поліоксидонію (ПО). У літературі ми не знайшли повідомлень щодо використання ПО у хворих на ПВ дванадцятипалої кишки (ДПК).

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є частиною планової науково-дослідної роботи Медичного інституту Сумського державного університету «Вивчення стану здоров'я дитячого та дорослого населення Сумської області в умовах впливу соціальних, економічних та екологічних факторів» (державний реєстраційний номер 0101U002098).

Мета роботи. Підвищення ефективності лікування хворих на ПВ ДПК, асоційовану з Hр, шляхом включення до комплексної терапії імуномодулюючого препарату поліоксидонію.

Для реалізації поставленої мети визначені такі **завдання**:

1. Охарактеризувати клінічний перебіг та морфологічні зміни СО шлунка та ДПК при ПВ ДПК залежно від ступеня засіяності Hр.
2. Визначити особливості клітинного імунітету у хворих на ПВ ДПК залежно від ступеня засіяності Hр.
3. Дослідити зміни вмісту в крові інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), фактору некрозу пухлин $-\alpha$ (ФНП- α), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) залежно від ступеня засіяності Hр.
4. Оцінити взаємозв'язок між клінічними проявами, змінами клітинного імунітету, цитокіновою регуляцією та морфологічним станом гастродуоденальної зони.

5. Дослідити клініко-патогенетичну ефективність та обґрунтувати доцільність застосування ПО в комплексному лікуванні хворих на ПВ ДПК, зумовлену наявністю інфекції Нр.

Об'єкт дослідження – 136 хворих на ПВ ДПК, 25 здорових осіб.

Предмет дослідження – показники клітинного імунітету, цитокинової регуляції у хворих на ПВ ДПК залежно від ступеня засіяності та морфологічних змін СО гастродуоденальної зони, їх зміна під впливом комплексного лікування з застосуванням ПО.

Методи дослідження: загальноприйняті клінічні, лабораторні та інструментальні – для діагностики ПВ ДПК; гістологічний та уреазний тест – для визначення наявності та ступеню засіяності Нр; морфологічний – для визначення ступеня активності гастриту та дуоденіту; імуоферментний - для визначення рівня цитокінів ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП- α в сироватці крові; непрямий імуофлуоресцентний - для фенотипування лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD11b⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD71⁺, CD54⁺, CD95⁺) крові; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Набуло подальшого розвитку вивчення ролі імунної системи в патогенезі ПВ ДПК шляхом комплексного дослідження змін із боку клітинного імунітету та продукції цитокінів, що дозволило встановити дефіцит Т-лімфоцитів загальних, Т-хелперів і Т-супресорів, натуральних кілерів (НК) та гіперекспресію молекул адгезії лімфоцитів периферійної крові, підвищену продукцію ІЛ-8 і ФНП- α . Виразність даних змін була в прямопропорційній залежності від ступеня засіяності Нр та морфологічних змін СО гастродуоденальної зони.

Доведено необхідність визначення експресії молекул адгезії CD11b⁺, CD54⁺ лімфоцитів периферійної крові, рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- α) у крові як маркерів вираженості активності запального процесу і оцінки прогнозу захворювання та лікування.

На підставі виявленого у хворих на ПВ ДПК із III ступенем засіяності Нр у фазу ремісії збереження дефіциту Т-лімфоцитів, клітин із цитотоксичними ефектами (CD8⁺, CD16⁺), підвищеного рівня експресії молекул адгезії (CD11b⁺, CD54⁺), ФНП- α , ІЛ-8 в крові доведена доцільність та розроблені показання до застосування ПО в комплексному лікуванні цієї групи хворих.

Встановлено позитивний вплив ПО на клінічні симптоми (зменшення клінічних проявів на 2-3 дні раніше, порівняно з базовою терапією, і стабілізація стану у віддалені терміни) та частоту загострень (зменшення на 58,7% протягом першого року спостережень), стан клітинного імунітету (нормалізація вмісту Т-лімфоцитів, Т-супресорів, НК, молекул адгезії), продукцію цитокінів (зниження рівнів ІЛ-8, ФНП- α та підвищення ІЛ-4 у сироватці крові).

Практичне значення одержаних результатів. Пропонується як критерії прогнозування перебігу ПВ ДПК вивчати рівень ІЛ-8, експресії молекул адгезії CD11b⁺, CD54⁺, оскільки при значенні CD11b⁺, вищому за 50%, CD54⁺, вищому за 60%, та ІЛ-8, вищому за 100 пг/мл, існує ризик виникнення рецидиву захворювання.

Обґрунтована необхідність визначення вмісту ІЛ-8, ФНП- α та рівня експресії молекул адгезії CD11b⁺, CD54⁺, які є маркером активності запального процесу СО гастродуоденальної зони, у хворих на ПВ ДПК із III ступенем засіяності Нр для оцінки ефективності проведеного лікування.

Із метою підвищення клінічної ефективності лікування хворих на ПВ ДПК із III ступенем обсіменіння Нр та нормалізації зрушень із боку клітинного імунітету, цитокинового профілю та профілактики виникнення рецидивів захворювання, розроблена і апробована схема комплексної терапії з застосуванням ПО.

Результати досліджень впроваджено у роботу обласної клінічної лікарні м. Суми, обласного диспансеру радіаційного захисту населення м. Суми, обласної клінічної лікарні м. Херсон, 10-ї міської клінічної лікарні м. Запоріжжя. Основні положення дисертаційної роботи включено у програму навчання студентів і лікарів-інтернів на кафедрі внутрішньої медицини медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі терапії та гастроентерології Запорізької академії післядипломної освіти МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою роботою здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація за темою дисертації, доведені пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження, якими вона досконало оволоділа, пройшовши стажування та отримавши сертифікат з

використання імуофлуоресцентного та імуоферментного методів. Автором самостійно проведено формування груп хворих, клінічні та імунологічні обстеження, первинну обробку результатів клінічних, лабораторних, імунологічних та інструментальних досліджень. Дисертантом проведено статистичний аналіз результатів, написані всі розділи роботи, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих працях. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження оприлюднені на першій Всеросійській конференції „Физиология иммунной системы” (Сочи, 2003), XV з’їзді терапевтів України (Київ, 2004), 78-й Підсумковій науковій конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології” (Тернопіль, 2004), науково-практичній конференції „Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки у вирішенні проблем внутрішніх хвороб” (Харків, 2007), на щорічних підсумкових науково-практичних конференціях Медичного інституту Сумського державного університету (2003, 2004, 2005, 2006, 2007), обласних терапевтичних конференціях.

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані в 11 наукових працях, у тому числі 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень (із них самостійних робіт 2, виконаних у співавторстві 2, в яких фактичний матеріал, основні положення і висновки належать здобувачу) і 7 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 122 сторінці тексту, складається зі вступу, п’яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (містить 249 джерел, із них 137 кирилицею, 112 латиною). Робота проілюстрована 24 таблицями, 25 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на базі гастроентерологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні та терапевтичного відділення Сумського обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення. Обстежено 136 хворих на ПВ ДПК, асоційовану з персистенцією *Нр*. Групу контролю склали 25 практично здорових осіб, які за віком та статтю відповідали обстеженим хворим.

Діагноз антрального гастриту (АГ), дуоденіту та ПВ ДПК встановлювали за клінічними даними, результатами ендоскопічного та гістологічного дослідження СО шлунка та ДПК згідно з критеріями „Сіднейської системи” (M.Dixon et al., 1996; Л.И. Аруин и соавт., 1998). Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили з використанням ендоскопа фірми „Olympus” GIF-Q40 (Японія) із прицільною біопсією СО шлунка та ДПК (по два біоптати з ДПК, антрума та тіла шлунка). Препарати для гістологічного дослідження забарвлювали гематоксилін-еозином, а для визначення *Нр* - за Гімзою та проводили швидкий уреазний тест. Ступінь засіяності *Нр* визначали напівкількісним методом (Л.И.Аруин и соавт.,1993). Кислотоутворюючу функцію шлунка визначали за допомогою інтрагастральної рН-метрії за методикою В.М.Чернобрового.

Усім хворим проводили клініко-лабораторні дослідження: загальний аналіз крові і сечі, копрограму, аналіз калу на приховану кров; біохімічний аналіз крові з визначенням вмісту білірубину, загального білка, білкових фракцій, сечовини, креатиніну, активності трансаміназ.

Ідентифікацію мембранних маркерів імунокомпетентних клітин периферійної крові визначали методом непрямой поверхневої імуофлуоресцентної реакції з використанням моноклональних антитіл виробництва ТЗОВ „Сорбент” (Росія) для визначення CD11b⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD54⁺, CD71⁺ та Інституту експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.С. Кавецького НАН України: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ (В.Г. Пинчук, Д.Ф. Глузман, 1990).

Дослідження ІЛ-4, ІЛ-8 та ФНП-α у сироватці крові проводили за методом твердофазного імуоферментного аналізу. Для визначення ІЛ-4 використовували набори ТЗОВ „Протеїновий контур” (Росія), ІЛ-8 і ФНП-α - ТЗОВ «Укрмедсервіс» (Україна).

Залежно від ступеня засіяності СО Нр обстежені пацієнти I групи (n=104) були розділені на підгрупи: Ia підгрупу склали 35 хворих із I ступенем засіяності; Ib - 44 хворих із II ступенем, Iv - 25 хворих із III ступенем.

Для визначення ефективності різних схем лікування щодо ерадикації Нр хворим всіх підгруп I групи у якості базового лікування призначали семиденну потрійну схему АХТ: омепразол 20 мг 2 рази або лансопразол по 30 мг 2 рази на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу; хворі II групи (n=32), в яку ввійшли пацієнти з III ступенем засіяності Нр, у комплексі з вищезазначеною терапією отримували ПО (реєстраційне свідоцтво МОЗ України № Р.12.01/04023 від 03.12.01 року) по 6 мг внутрішньом'язово: 5 ін'єкцій через день та 5 ін'єкцій 1 раз у 3 дні; групою порівняння для них були хворі Iv групи з відповідним ступенем засіяності Нр. Після закінчення АХТ всі хворі продовжували приймати омепразол по 20 мг або лансопразол по 30 мг на добу до 4-6 тижнів. Хворі всіх груп були репрезентативні за віком, статтю та тривалістю захворювання. Частоту ерадикації Нр оцінювали з використанням морфологічного методу та швидкого уреазного тесту через 4 тижні після закінчення АХТ. У цей же термін було проведено дослідження показників клітинного імунітету та рівня цитокінів. Віддалені результати АХТ у вигляді частоти рецидивів ПВ ДПК оцінювали через шість місяців та через один рік після проведеного лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою електронних таблиць Excel 2000 Windows XP (Microsoft, USA). Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували непарний критерій Стьюдента, для оцінки зв'язку між ознаками - коефіцієнт кореляції (r).

Результати власних досліджень та їх обговорення. Наявність абдомінального болювого синдрому встановлено у хворих усіх досліджуваних груп. Найчастіше локалізація болю спостерігалася в пілородуоденальній зоні, яку відмічали біля 50,00% пацієнтів кожної досліджуваної групи. Локальний біль в епігастральній ділянці також був поширений з однаковою частотою серед обстежених хворих (біля 15,00% хворих у кожній групі). Дещо частіше хворі Iv підгрупи відмічали локальну болочість у правому підребер'ї, а дифузні болі в пілородуоденальній зоні частіше спостерігались у пацієнтів Ia підгрупи, але статистично значущими ці відмінності не були ($p > 0,05$). У переважної частини хворих усіх груп (біля 70,00%) біль був помірною характеру. Серед пацієнтів Iv підгрупи дещо частіше спостерігався біль до прийняття їжі та нічний біль, але статистично ці відмінності виявились недостовірними ($p > 0,05$). У хворих Iv підгрупи знеболювальний ефект прийняття їжі та медикаментів був дещо нижчим, порівняно з групами із засіяністю Нр I та II ступенів, але знову ж таки це не підтвердилось статистично ($p > 0,05$).

Синдром кишкової диспепсії спостерігався також у хворих усіх досліджуваних груп. Переважно він був представлений порушенням випорожнення. Так, більше ніж у половини хворих Ia і Ib підгруп відзначалися закрепи, а у хворих Iv підгрупи вони були більш як у 60,00% випадків. Нормальне випорожнення у пацієнтів Iv підгрупи траплялося рідше, а здуття живота частіше, порівняно з хворими Ia і Ib підгруп. Однак при математичній обробці ці відмінності підтвердити не вдалося.

У результаті проведених спостережень можна зробити висновок, що клінічні прояви захворювання не мають чіткої залежності від ступеня засіяності СО пілородуоденальної зони Нр та не можуть використовуватися як прогностичні критерії стосовно перебігу захворювання та результатів АХТ.

У всіх хворих на ПВ ДПК ендоскопічно та морфологічно (n=80) був підтверджений АГ. Причому I ступінь активності – у 33,70% випадках, II - у 36,30%, III – у 30,00%. При дослідженні СО ДПК дуоденіт різного ступеня вираженості гістологічно був підтверджений також у всіх хворих. Дуоденіт I ступеня активності було виявлено в 31,25% випадках, II ступеня – у 36,25%, III ступеня – у 32,50%. Інфікованість I ступеня в антральному відділі шлунка відзначалась у 21 (26,25%) хворих, II - у 34 (42,50%), III – у 25 (31,25%). У СО фундального відділу шлунка Нр виявлено в 13,80% випадках, причому I ступінь засіяності – у 72,70%, II ступінь - у 27,30%. У СО ДПК Нр було знайдено в 13 (16,30%) пацієнтів, в основному у тих хворих, що мали засіяність антрального відділу

III ступеня. Отримано тісний прямий кореляційний зв'язок між ступенем засіяності Нр та вираженістю антрального гастриту ($r=0,71$; $p<0,001$).

Згідно даних інтрагастральної рН кислотоутворююча функція шлунка між обстеженими підгрупами з різними ступенями засіяності Нр статистично не відрізнялась і становила 1,6-1,7 в тілі та 2,9-3,1 в антральному відділі шлунка

Результати імунофенотипування лімфоцитів периферійної крові показали зменшення вмісту Т-лімфоцитів ($CD3^+$) у хворих Іа підгрупи до $(52,20\pm 2,37)\%$, ($p>0,05$), Іб – до $(45,90\pm 2,12)\%$, ($p_{Ia-Ib}<0,01$) та Ів – до $(39,60\pm 1,71)\%$, ($p_{Ib}<0,001$) проти $(56,10\pm 2,29)\%$ у здорових. Вміст Т-лімфоцитів знижувався в міру підвищення ступеня засіяності й достовірно різнився між групами ($p_{Ia-Ib}<0,05$; $p_{Ib-Ib}<0,05$).

Рівень Т-хелперів ($CD4^+$) у хворих Іа підгрупи не змінювався $(38,80\pm 1,75)\%$, ($p>0,05$), був зниженим у хворих Іб $(32,30\pm 1,46)\%$, ($p_{Ib}<0,01$) і Ів $(27,90\pm 1,42)\%$, ($p_{Ib}<0,001$) підгруп у порівнянні зі здоровими $(39,66\pm 1,77)\%$. Отже, наявність вищого ступеня засіяності СО Нр сприяла зниженню Т-хелперів у порівнянні не тільки зі здоровими, а й із досліджуваними підгрупами хворих ($p_{Ia-Ib}<0,01$; $p_{Ib-Ib}<0,05$).

Вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів ($CD8^+$) у пацієнтів Іа групи не відрізнявся від такого в здорових $(24,70\pm 1,21)\%$, був зниженим у хворих Іб та Ів підгруп до $(21,40\pm 1,26)\%$, ($p_{Ib}<0,01$) та $(20,10\pm 0,91)\%$, ($p_{Ib}<0,001$) відповідно проти $(26,60\pm 1,13)\%$ у здорових.

Дослідження молекул адгезії ($CD11b^+$) показало їх підвищення до $(33,50\pm 1,39)\%$, ($p<0,001$) у пацієнтів Іа підгрупи в порівнянні зі здоровими $(22,50\pm 0,86)\%$; до $(43,80\pm 1,97)\%$, ($p<0,001$) - у хворих Іб підгрупи; до $(55,60\pm 2,69)\%$, ($p<0,001$) - у хворих Ів підгрупи, ($p<0,001$). Експресія ($CD54^+$) була також вищою порівняно з показником у здорових $(32,10\pm 1,12)\%$ у пацієнтів всіх обстежених груп: Іа підгрупи - $(43,80\pm 2,03)\%$, Іб – $(51,90\pm 1,88)\%$, Ів – $(62,80\pm 2,51)\%$, ($p<0,001$). Встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між експресією $CD11b^+$, $CD54^+$ та ступенем обсіменіння Нр ($r=0,51$, $p<0,001$; $r=0,53$, $p<0,001$, відповідно).

У міру зростання активності запального процесу в СО шлунка спостерігалось статистично достовірне підвищення експресії молекул адгезії ($CD11b^+$, $CD54^+$) лімфоцитами периферійної крові. Так, експресія $CD11b$ при I ступені активності АГ становила $(36,70\pm 1,62)\%$, при II – $(44,90\pm 1,76)\%$, при III – $(59,30\pm 2,84)\%$, ($p<0,05$). Експресія $CD54$ при I ступені активності АГ становила $(45,90\pm 2,32)\%$, при II – $(52,00\pm 1,93)\%$, при III – $(59,40\pm 3,16)\%$, ($p<0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом $CD11b^+$, $CD54^+$ ($r=0,47$; $r=0,68$, відповідно $p<0,05$) та ступенем активності АГ. Відповідну динаміку мала експресія молекул адгезії залежно від активності дуоденіту.

Вміст В-лімфоцитів ($CD19^+$) у пацієнтів Іа підгрупи становив $(19,10\pm 0,89)\%$ і не відрізнявся від показника в здорових $(20,40\pm 1,01)\%$, у хворих Іб і Ів підгруп він був зниженим $(15,80\pm 0,66)\%$, ($p<0,05$); $(14,80\pm 0,76)\%$, ($p<0,05$) відповідно. Вміст натуральних кілерних (НК) клітин із маркерами $CD16^+$ у пацієнтів Іа підгрупи був вищим $(24,10\pm 1,22)\%$, ($p<0,01$), ніж у здорових $(19,10\pm 0,88)\%$. У хворих Іб та Ів підгруп виявлено зниження вмісту НК у порівнянні зі здоровими $((16,04\pm 0,73)\%$, $(14,90\pm 0,72)\%$, ($p<0,001$) відповідно). Експресія рецептора до трансферину ($CD71$) у хворих Іа підгрупи була підвищена $(7,67\pm 0,37)\%$, ($p<0,01$), а у хворих Іб та Ів підгруп цей показник був нижчим $(5,36\pm 0,26)\%$, ($p<0,05$); $(4,53\pm 0,28)\%$, відповідно ($p<0,001$) проти $(6,20\pm 0,32)\%$ у здорових. У хворих Іб групи експресія $CD71^+$ була нижчою у порівнянні з показником у Іа групі ($p_{Ia-Ib}<0,001$), а у хворих Ів підгрупи – меншою у порівнянні з такою в Іб групі ($p_{Ib-Ib}<0,05$), що є ще одним свідченням зменшення рівня протимікробного захисту в цих пацієнтів.

Експресія маркера $CD95^+$ у хворих Іа і Іб підгруп не відрізнялася від показника в здорових і складала $(32,80\pm 1,56)\%$, $(33,90\pm 1,53)\%$, відповідно ($p>0,05$), проти $(30,90\pm 1,52)\%$ у здорових, а в пацієнтів Ів підгрупи становила $(38,70\pm 1,72)\%$, ($p<0,001$), що свідчить про підвищену готовність до апоптозу лімфоцитів периферійної крові в пацієнтів із III ступенем засіяності Нр та може бути однією з причин більш глибокої депресії клітинного імунітету.

За результатами дослідження вміст ІЛ-8 у крові пацієнтів Іа підгрупи зростав в 1,5 рази і становив $(32,60\pm 1,72)$ пг/мл, у хворих Іб - $(52,80\pm 2,84)$ пг/мл, Ів – $(129,70\pm 5,94)$ пг/мл, ($p<0,01$) проти $(22,60\pm 1,23)$ пг/мл у здорових. Вміст ФНП- α у крові, до лікування також був підвищеним у хворих Іа підгрупи – до $(52,70\pm 2,59)$ пг/мл, Іб – до $(89,10\pm 4,93)$ пг/мл, Ів – до $(118,60\pm 4,71)$ пг/мл, ($p_{Ib}<0,01$) у порівнянні з $(29,30\pm 1,52)$ пг/мл у здорових. Вміст ІЛ-4 у крові хворих Іа підгрупи становив

(64,80±4,85)пг/мл, Іб - (42,60±3,29)пг/мл, Ів – (28,60±2,56)пг/мл, ($p < 0,001$) проти (33,50±2,74)пг/мл у здорових.

Таким чином, у міру зростання ступеня засіяності СО Нр рівні прозапальних ІЛ-8 і ФНП- α прямо пропорційно збільшувалися ($r=0,86$; $r=0,74$, відповідно, ($p < 0,01$). Рівень протизапального ІЛ-4 у сироватці крові хворих Іа і Іб підгруп збільшувався, а у хворих Ів підгрупи з високим ступенем інфікованості СО Нр, зменшувався. Така ж закономірність зберігалася і при зіставленні вмісту цих цитокінів зі ступенем активності АГ. На нашу думку, зростання вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-8 і ФНП- α без належного росту вмісту протизапального ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ПВ ДПК додатково свідчить про хронізацію запального процесу в СО і може бути маркером персистенції Нр-інфекції, критерієм несприятливого перебігу захворювання та одним із чинників формування резистентності до АХТ. Виявлений імунологічний дисбаланс диктує необхідність розроблення тактики імуномодуючої терапії на додаток до загальноприйнятого лікування хворих на ПВ ДПК, зумовлену інфекцією Нр із III ступенем засіяності СО.

У хворих Іа та Іб груп використання стандартної АХТ призвело до ліквідації абдомінального синдрому, синдрому кишкової диспепсії та симптомів, що їх супроводжують у середньому на 4-5-й день від початку лікування, у пацієнтів Ів групи - на 5-7-й день. Через місяць від початку лікування у всіх досліджуваних хворих при проведенні ФГДС відмічено рубцювання виразкового дефекту та досягнута клінічна ремісія ПВ ДПК. Ерадикація в Іа підгрупі склала (94,30±3,98)%, у Іб – (86,40±5,23)%, у Ів – (64,00±9,80)%. Таким чином, ефективність АХТ у хворих із I і II ступенями засіяності статистично не відрізнялась і була достатньо високою, а у хворих із III ступенем обсіменіння - нижчою у порівнянні з такою у хворих Іа і Іб підгруп ($p_{Ia-Ib} < 0,01$; $p_{Ib-Ib} < 0,05$).

Після проведеної загальноприйнятої АХТ спостерігалось підвищення вмісту Т-лімфоцитів у пацієнтів Іа підгрупи до показника здорових (55,70±2,5)%, ($p > 0,05$), у хворих Іб та Ів підгруп їх вміст залишався зниженим у порівнянні зі здоровими (46,8±2,36)%, ($p_{Ib} < 0,05$); (46,80±2,32)%, ($p_{Ib} < 0,01$). Вміст Т-хелперів також залишався зниженим у пацієнтів Іб та Ів підгруп у порівнянні з показником у здорових (33,90±1,52)%, ($p_{Ib} < 0,05$); (31,60±1,62)%, ($p_{Ib} < 0,05$), а у хворих Іа підгрупи наближався до такого в здорових і становив (37,30±1,55)%, ($p > 0,05$). Кількість цитотоксичних лімфоцитів після стандартного лікування відновлювалась у хворих Іа групи (25,90±1,18)%, ($p > 0,05$), тоді як у пацієнтів Іб та Ів підгруп залишалася зниженою в порівнянні зі здоровими (22,60±1,34)%, ($p_{Ib} < 0,05$); (20,70±1,62)%, ($p_{Ib} < 0,01$). Вміст В-лімфоцитів у хворих Іа групи наближався до показника в здорових (19,70±0,85)%, ($p > 0,05$), а в пацієнтів Іб і Ів – залишався на зниженому рівні (17,50±0,82)%, ($p_{Ib} < 0,05$); (16,80±0,84)%, ($p_{Ib} < 0,01$).

У хворих Іа підгрупи після лікування експресія CD11b⁺ знижувалася до (26,90±1,07)%, CD54⁺ - до (35,90±1,21)%, але залишалася вищою, ніж у здорових ($p_{Ia} < 0,01$; $p_{Ia} < 0,05$). У пацієнтів Іб підгрупи рівень CD11b⁺ і CD54⁺ залишався підвищеним (28,70±1,43)% і (44,70±1,25)% відповідно в порівнянні зі здоровими ($p < 0,001$). У хворих Ів підгрупи експресія CD11b⁺ становила (36,80±1,35)%, а рівень CD54⁺ – (55,90±2,76)%, ($p_{Ib} < 0,01$).

Експресія CD16⁺ після лікування наблизилася до показника в здорових у пацієнтів Іа групи (18,80±0,71)%, ($p > 0,05$), але залишалася зниженою у пацієнтів Іб (16,20±0,82)%, ($p_{Ib} < 0,05$) і Ів (15,70±0,73)%, ($p_{Ib} < 0,01$) підгруп. Експресія CD71⁺ на фоні АХТ у хворих Ів підгрупи залишалася зниженою (4,30±0,21)%, ($p < 0,05$), а у пацієнтів Іа і Іб підгруп не відрізнялася від такого у порівнянні зі здоровими (5,70±0,37)% і (5,90±0,26)% відповідно ($p > 0,05$).

Експресія маркера готовності до апоптозу (CD95⁺) не відрізнялася від показника в здорових у пацієнтів Іа та Іб підгруп (29,40±1,27)% та (32,20±1,6)% відповідно ($p > 0,05$), але залишалася вищою у хворих Ів підгрупи (37,30±1,54)%, ($p_{Ib} < 0,05$).

Отже, проведена стандартна АХТ привела до нормалізації показників клітинного імунітету у пацієнтів Іа підгрупи, поліпшення їх у хворих Іб підгрупи та збереження на попередньому рівні в пацієнтів Ів підгрупи. Таким чином, у фазі ремісії ПВ ДПК високий ступінь засіяності Нр СО сприяє збереженню дефіциту клітинної ланки імунітету, зокрема Т-лімфопенії за рахунок Т-хелперів і Т-супресорів, зниженої кількості клітин із цитотоксичними властивостями, що експресують CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺-маркери, молекул адгезії CD11b⁺ і CD54⁺. Це свідчить про те, що у хворих на ПВ ДПК

Ів підгрупи у фазу клінічної ремісії повної ліквідації запального процесу в СО не відбувається, що сприяє його подальшій персистенції та рецидивуванню захворювання.

Під впливом проведеного базового лікування рівень ІЛ-8 у сироватці крові у хворих Іа підгрупи наблизився до рівня здорових ($25,60 \pm 1,46$) пг/мл, ($p > 0,05$), а у пацієнтів Іб і Ів підгруп він залишався підвищеним у порівнянні зі здоровими ($50,60 \pm 3,32$) пг/мл, ($p_{Іб} < 0,001$); ($112,20 \pm 5,42$) пг/мл, ($p_{Ів} < 0,001$).

Вміст ФНП- α у хворих Іа підгрупи після лікування наближався до показника у здорових ($31,40 \pm 1,52$) пг/мл, ($p > 0,05$), а у хворих Іб та Ів підгруп був вищим від такого в здорових ($71,90 \pm 4,96$) пг/мл, ($99,80 \pm 5,64$) пг/мл, ($p < 0,01$), що вказує на збереження у них системної запальної відповіді.

Вміст ІЛ-4 після лікування підвищився у хворих Іа підгрупи до ($88,40 \pm 6,85$) пг/мл, ($p < 0,01$) у пацієнтів Іб - становив ($67,40 \pm 7,25$) пг/мл, ($p < 0,001$) у Ів – ($32,40 \pm 4,25$) пг/мл, тобто залишався майже таким, як і до лікування.

При порівнянні клінічної ефективності запропонованої схеми із стандартною АХТ встановлено, що симптоми з боку шлунково-кишкового тракту було ліквідовано в пацієнтів ІІ групи на 2-3 дні раніше, ніж у хворих Ів групи. Нічний біль і біль натщесерце у хворих ІІ групи зникали протягом трьох діб, а в пацієнтів Ів підгрупи - на другому тижні лікування ($p < 0,05$). Біль після прийому їжі та печія на другому тижні лікування у хворих ІІ групи спостерігалися майже втричі рідше, ніж у пацієнтів Ів підгрупи ($p < 0,05$).

Стосовно ендоскопічних симптомів, то при однакових показниках на початку лікування на кінець місячного терміну лікування гіперемія та набряк СО шлунка та СО ДПК зберігалися у ($84,00 \pm 7,48$)% хворих Ів і лише у ($30,80 \pm 9,23$)% хворих ІІ групи ($p_{Ів-ІІ} < 0,01$), у всіх обстежених відмічено рубцювання виразкового дефекту. Особливої уваги заслуговують результати ерадикаційної терапії, яка на фоні загальноприйнятого лікування у хворих на ПВ ДПК із ІІІ ступенем обсіменіння становила ($64,00 \pm 9,80$)%, а у хворих, які у комплексі з антибактеріальною терапією отримували ПО, досягла ($90,60 \pm 5,24$)%, ($p < 0,05$).

У результаті проведеного лікування кількість $CD3^+$ у хворих ІІ групи наблизилась до показника в здорових ($54,80 \pm 2,70$)% і відрізнялась від такої до лікування ($p < 0,05$) та в пацієнтів, що отримували стандартну АХТ ($p_{Ів-ІІ} < 0,05$). Відповідну динаміку мав показник Т-хелперів по закінченні лікування. У хворих ІІ групи відновлювалася кількість $CD4^+$ -клітин ($36,90 \pm 1,70$)%, чого не спостерігалось у хворих Ів підгрупи ($p_{Ів-ІІ} < 0,05$). Позитивні зміни сталися з боку вмісту $CD8^+$ у хворих ІІ групи, який не відрізнявся від такого в здорових на момент закінчення курсу лікування ($26,20 \pm 1,40$)% і був вищим за аналогічний у пацієнтів Ів підгрупи ($p_{Ів-ІІ} < 0,05$). Вміст В-лімфоцитів ($CD19^+$) підвищився до ($19,20 \pm 0,86$)%, не відрізнявся від показника здорових і був вищим за показник до лікування ($p_{ІІ} < 0,01$), але достовірності у порівнянні з Ів групою не спостерігалось.

Експресія $CD11b^+$ і $CD54^+$ під впливом ПО у хворих ІІ групи знижувалася до ($27,60 \pm 1,40$)% і до ($34,60 \pm 1,36$)% відповідно та була нижчою порівняно з такими у вихідному стані ($p < 0,001$), але у той же час залишалася вищою, ніж у здорових ($p < 0,05$). Залучення ПО призвело до зменшення експресії $CD11b^+$ і $CD54^+$ у порівнянні з аналогічними показниками у хворих Ів групи ($p_{Ів-ІІ} < 0,01$; $p_{Ів-ІІ} < 0,01$ відповідно).

Після проведеного лікування у хворих ІІ групи спостерігалось підвищення кількості НК ($CD16^+$) до ($17,90 \pm 0,89$)%. ($p < 0,05$) та його наближення до показника у здорових ($p > 0,05$). Спостерігалася статистично достовірна різниця експресії $CD16^+$ між показниками у хворих Ів та ІІ груп ($p_{Ів-ІІ} < 0,05$). Експресія рецептора до трансферину ($CD71^+$) у хворих ІІ групи підвищилася до ($5,90 \pm 0,28$)% ($p < 0,01$) і не відрізнялася від такої у здорових, була вищою за показник у хворих Ів підгрупи ($p_{Ів-ІІ} < 0,05$).

Експресія маркера готовності до апоптозу ($CD95^+$) у хворих ІІ групи після лікування не відрізнялася від показника в здорових і становила ($32,40 \pm 1,23$)%, ($p > 0,05$). Спостерігалася статистична різниця між Ів і ІІ групами ($p_{Ів-ІІ} < 0,05$). Отже, застосування ПО призводить до зниження експресії $CD95^+$, результатом чого може бути підвищення вмісту Т- і В-клітин у крові хворих із високим ступенем обсіменіння Нр.

Таким чином, результати дослідження впливу ПО на механізми запалення у хворих на ПВ ДПК, зумовлені інфекцією Нр, демонструють позитивні зрушення показників клітинного імунітету, що

проявилися в збільшенні загальної кількості Т- і В-лімфоцитів, посиленні бактерицидних властивостей імункомпетентних клітин шляхом підвищення вмісту цитотоксичних лімфоцитів ($CD8^+$, $CD16^+$, $CD71^+$); протизапальною дією через зменшення експресії молекул адгезії ($CD11b^+$, $CD54^+$).

У результаті проведеного лікування з залученням ПО рівень ІЛ-8 знизився в пацієнтів ІІ групи у 2,6 рази, порівняно з показником до лікування, і становив $(50,55 \pm 2,60)$ пг/мл, ($p < 0,001$) і у 2,2 рази - у порівнянні з результатом, отриманим у хворих Ів групи ($p_{Ів-ІІ} < 0,001$).

Рівень ФНП- α у хворих ІІ групи зменшився більше ніж удвічі ($p_{ІІ} < 0,001$) і становив $(53,90 \pm 3,50)$ пг/мл та був нижчим порівняно із показником Ів групи ($p_{Ів-ІІ} < 0,001$). Вміст ІЛ-4 у пацієнтів ІІ групи підвищився до $(66,40 \pm 5,85)$ пг/мл, що статистично відрізнялося від показника у хворих Ів групи ($p_{Ів-ІІ} < 0,01$).

Таким чином, встановлено, що залучення ПО до комплексного лікування хворих на ПВ ДПК із ІІІ ступенем засіяності Нр забезпечує посилення протизапальної ефективності лікування шляхом зменшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- α) та підвищення вмісту протизапального ІЛ-4, зниження експресії молекул адгезії; а також імунотулюючим ефектом за рахунок відновлення вмісту популяцій і субпопуляцій лімфоцитів. Це, на нашу думку, забезпечило більш швидку позитивну клінічну динаміку.

Проведене спостереження за хворими обох груп показало, що серед хворих які отримували базову терапію, рецидиви уражень гастродуоденальної зони через шість місяців після лікування спостерігалися в $(47,80 \pm 10,60)\%$ випадків, а серед пацієнтів, яким призначали ПО - у $(4,20 \pm 4,20)\%$ ($p < 0,001$). На кінець першого року від початку спостережень частота рецидивів становила $(68,20 \pm 10,20)\%$ та $(9,50 \pm 6,60)\%$ випадків ($p < 0,001$) відповідно у хворих Ів і ІІ груп. Переважно рецидиви захворювання спостерігались серед хворих, в яких рівень ІЛ-8 перевищував 100 пг/мл, експресія молекул адгезії $CD11b^+$ була вищою за 50% та $CD54^+$ - вищою за 60%.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що включення до комплексного лікування хворих на ПВ ДПК, зумовлену наявністю інфекції Нр, імунотулятора ПО не тільки підвищувало частоту ерадикації Нр, а й сприяло більш швидкій позитивній клінічній та ендоскопічній динаміці, статистично достовірно зменшувало число рецидивів ПВ ДПК протягом року спостережень. Вважаємо, що ці ефекти зумовлені посиленням протизапальної ефективності лікування шляхом зменшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- α) та підвищення вмісту протизапального ІЛ-4, зниження експресії молекул адгезії; відновлення вмісту популяцій і субпопуляцій лімфоцитів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі клінічних, інструментальних, гістологічних, імунологічних досліджень розкриті імуноморфологічні аспекти перебігу ПВ ДПК залежно від ступеня інфікованості Нр, на підставі чого патогенетично обґрунтовано доцільність призначення імунотулятора ПО у хворих із ІІІ ступенем обсіменіння та із ризиком виникнення рецидиву й підтверджено його клініко-імунологічну ефективність.

1. Клінічні прояви ПВ ДПК та показники інтрагастральної рН-метрії не мають чіткої залежності від ступеня засіяності Нр та самостійно не можуть бути прогностичними критеріями перебігу захворювання та результатів лікування. Встановлена наявність прямого пропорційного зв'язку між ступенями активності антрального гастриту і дуоденіту та ступенями засіяності Нр.

2. Особливостями клітинного імунітету у хворих на ПВ ДПК є зниження в крові кількості Т-лімфоцитів загальних, Т-супресорів, Т-хелперів, натуральних кілерів, В-лімфоцитів, рецептора до трансферину $CD71^+$ та підвищення експресії молекул адгезії $CD11b^+$, $CD54^+$ та маркера готовності до апоптозу $CD95^+$. Ці зміни максимально виражені у хворих із ІІІ ступенем засіяності Нр.

3. У хворих на ПВ ДПК збільшення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-8, ФНП- α відбувається в міру зростання ступеня засіяності Нр. Найвищий їх рівень характерний для хворих із ІІІ ступенем засіяності Нр. Рівень ІЛ-4 підвищується лише при І та ІІ ступенях засіяності Нр, що характерно для напруження імунітету, а у хворих з ІІІ ступенем засіяності його рівень знижується, що характеризує його виснаження.

4. Встановлено прямопропорційний зв'язок між ступенем активності антрального гастриту та експресією молекул адгезії CD11b⁺, CD54⁺ ($r=0,47$, $p<0,001$; $r=0,68$, $p<0,001$), вмістом ІЛ-8 ($r=0,76$, $p<0,001$) та ФНП- α ($r=0,72$, $p<0,001$), що підтверджує їх участь в розвитку запального процесу і патогенезі ПВ ДПК.

5. Доцільність призначення поліоксидонію зумовлена збереженням Т-лімфопенії, дефіциту Т-супресорів, натуральних кілерів, підвищеної експресії CD11b⁺, CD54⁺ та збільшеним вмістом у крові ФНП- α і ІЛ-8 після проведення антихелікобактерної терапії за ліквідації клінічних проявів у хворих із III ступенем засіяності, що сприяє персистенції Нр, збереження запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони та підвищує ймовірність рецидивування захворювання.

6. Клінічна ефективність комплексної терапії з застосуванням ПО полягає в більш вираженій позитивній динаміці клінічних проявів із ліквідацією больового і диспепсичного синдромів на 2-3 дні раніше та ендоскопічних симптомів із зменшенням їх частоти на кінець місячного терміну від початку лікування на 52,70%, у співставленні з групою порівняння.

7. Клінічна ефективність комплексної терапії з застосуванням ПО забезпечується тим, що його використання у хворих на ПВ ДПК сприяє підвищенню кількості Т-лімфоцитів, цитотоксичних Т-клітин, натуральних кілерів, В-лімфоцитів, рівня ІЛ-4 і зниженню рівня експресії CD11b⁺, CD54⁺, CD95⁺, вмісту ІЛ-8, ФНП- α у крові.

8. Розроблена та апробована схема лікування хворих на ПВ ДПК з III ступенем засіяності Нр із застосуванням поліоксидонію в комплексній терапії, що сприяє підвищенню частоти ерадикації Нр до 90,60% випадків та зменшенню частоти рецидивів протягом першого року спостереження до 9,50% у співставленні з групою порівняння: 64,0% та 68,2%, відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ПВ ДПК із III ступенем засіяності Нр потрібно визначати вміст ІЛ-8, ФНП- α та рівень експресії молекул адгезії CD11b⁺, CD54⁺, які є маркерами активності запального процесу слизової оболонки гастродуоденальної зони, для прогнозування перебігу захворювання і оцінки ефективності проведеного лікування, оскільки при значенні CD11b⁺, вищому за 50%, CD54⁺, вищому за 60% та ІЛ-8, вищому за 100пг/мл, є ризик виникнення рецидиву захворювання.

2. Для раннього виявлення імунодефіциту у хворих на ПВ ДПК рекомендується визначати експресію CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD71⁺, CD95⁺ на лімфоцитах периферичної крові та рівні ІЛ-8, ФНП- α у сироватці крові.

3. Із метою підвищення клінічної ефективності лікування хворих на ПВ ДПК із III ступенем засіяності Нр, нормалізації зрушень із боку клітинного імунітету (Т-клітинного дефіциту, низького вмісту НК, гіперекспресії адгезивних молекул), цитокінового профілю (підвищена продукція ФНП- α , ІЛ-8) та профілактики виникнення рецидивів захворювання в комплексну терапію рекомендується включати ПО по 6 мг внутрішньом'язово: 5 ін'єкцій через 1 день та 5 ін'єкцій – 1 раз кожних 3 дні.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Орловський В.Ф., Кириченко Н.М., Аббас Алі Катарнех. Взаємозв'язок вираженості антрального гастриту і дуоденіту та рівня інтерлейкіну-8 і молекул адгезії у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки хелікобактерної етіології // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 107-109. *(Здобувач провела відбір та аналіз літератури за темою публікації, провела клінічний огляд хворих, виконала імунологічні методи дослідження, провела статистичну обробку результатів, підготувала матеріал до друку; проф. В.Ф. Орловським відредаговані висновки; асп. Аббас Алі Катарнех допомагав при підборі хворих).*

2. Кириченко Н.М. Стан клітинного імунітету у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки та його корекція поліоксидонієм // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2005. - № 3 (75). – С. 91-96.

3. Кириченко Н.М. Морфологічні зміни гастродуоденальної зони та стан клітинного імунітету у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки та його корекція поліоксидонієм // Запорозький медичний журнал. – 2006. - № 1. – С. 44-47.

4. Орловський В.Ф., Кириченко Н.М., Карпенко Л.І., Деміхова Н.В., Бабак В.П., Барсук В.І. Морфологічні ефекти застосування поліоксидонію у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2007. - № 2. – С. 180-183. *(Здобувач провела відбір та аналіз літератури за темою публікації, провела клінічний огляд хворих, провела статистичну обробку результатів, підготувала матеріал до друку; проф. В.Ф. Орловським відредаговані висновки; доц. Л.І. Карпенко, ас. Н.В. Деміхова виконали морфологічні дослідження біоптатів; лікарі В.П. Бабак, В.І. Барсук виконали ендоскопічні дослідження та біопсію).*

5. Кириченко Н.Н. Роль молекул адгезии и ИЛ-8 в клеточной инфильтрации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки // Материалы I Всероссийской конференции „Физиология иммунной системы”, I Всероссийской конференции по иммунотерапии // Intern. J. Immunorehab. – Москва, 2003. - Т. 5, № 2. – С. 271-272.

6. Кириченко Н.Н. Применение полиоксидония в лечении язвы двенадцатиперстной кишки хеликобактерной этиологии // Матеріали XV з'їзду терапевтів України. – Київ, 2004. – С. 52.

7. Кириченко Н.М. Роль ІЛ-8 та молекул адгезії у прогнозуванні рецидиву пептичної виразки дванадцятипалої кишки // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції „Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології” / За ред. проф. Л.Я. Ковальчука. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 42-43.

8. Кириченко Н.М. Дослідження ІЛ-8 та ІЛ-4 у периферичній крові при дуоденальній виразці хеликобактерної етіології // ХИСТ. – 2004. – Вип. 5. – С. 27-28.

9. Кириченко Н.М. Вплив поліоксидонію на лімфоцити периферичної крові у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки хеликобактерної етіології // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції „Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини”. – Суми, 2006. – С. 128.

10. Орловський В.Ф., Кириченко Н.М., Гученко П.В. Ефективність комплексної терапії хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції „Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини”. – Суми, 2007. – С. 53. *(Здобувач провела відбір та аналіз літератури за темою публікації, провела клінічний огляд хворих, провела статистичну обробку результатів, підготувала матеріал до друку, підготувала доповідь; проф. В.Ф. Орловським відредаговані висновки; лікар П.В. Гученко допомагав при підборі хворих).*

11. Кириченко Н.М. Ефективність застосування поліоксидонію в лікуванні виразки дванадцятипалої кишки, зумовленою наявністю *Helicobacter pylori* // Матеріали науково-практичної конференції „Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб”. – Харків, 2007. – С. 66.

АНОТАЦІЯ

Кириченко Н.М. Системна імунна відповідь на *Helicobacter pylori* у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки та її корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. – Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, 2008.

Вивчено специфіку змін клінічної симптоматики, показників клітинного імунітету і цитокінів у 136 хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки залежно від ступеня засіяності *Helicobacter pylori* та активності антрального гастриту. Виявлено прямопропорційну залежність між ступенем засіяності *Helicobacter pylori* та активністю антрального гастриту і дуоденіту. Показано наявність вторинного імунodefіциту у хворих із загостренням дуоденальної виразки, який був залежним від ступеню засіяності *Helicobacter pylori*. Обґрунтовано доцільність застосування поліоксидонію у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки з III ступенем засіяності *Helicobacter pylori*. Показано позитивний вплив запропонованої схеми лікування на зрушення клітинного імунітету і цитокінової регуляції. Доведена клінічна ефективність комплексного лікування з застосуванням поліоксидонію.

Ключові слова: пептична виразка дванадцятипалої кишки, *Helicobacter pylori*, клітинний імунітет, цитокіни, поліоксидоній.

АННОТАЦИЯ

Кириченко Н.Н. Системный иммунный ответ на *Helicobacter pylori* у больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки и его коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. – Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2008.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, путем включения в комплексное лечение иммуномодулятора полиоксидония.

Обследовано 136 больных с целью определения изменений клинической симптоматики, показателей клеточного иммунитета и уровня цитокинов в зависимости от степени инфицированности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* и выраженности активности антрального гастрита. Для подтверждения диагноза выполнялась фиброгастроскопия с прицельной биопсией и морфологическим исследованием биоптатов, интрагастральная рН-метрия. Идентификацию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови проводили методом непрямой поверхностной иммунофлуоресцентной реакции с использованием моноклональных антител. Исследование интерлейкинов -4, -8 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови производили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Показано, что клиническая симптоматика заболевания не имеет четкой зависимости от степени обсеменения и не может использоваться в качестве прогностических критериев течения заболевания и результатов антихеликобактерной терапии. Установлена прямопропорциональная зависимость между степенью обсеменения слизистой оболочки *Helicobacter pylori* и активностью антрального гастрита. Согласно данным интрагастральной рН-метрии кислотообразующая функция желудка между обследованными группами с разной степенью обсемененности *Helicobacter pylori* не отличалась и составляла 1,6-1,7 в теле и 2,9-3,1 в антральном отделе желудка.

При сопоставлении клинической эффективности предложенной схемы лечения с применением полиоксидония со стандартной антихеликобактерной терапией показано, что болевой симптом был купирован у пациентов основной группы на 3-5-й день от начала лечения, а у пациентов группы сравнения на 7-12-й день. Что касается эндоскопической симптоматики, то при одинаковых показателях в начале лечения, через месяц после его окончания гиперемия и отек слизистой желудка

и двенадцатиперстной кишки в основной группе встречались в 2,5 раза реже при рубцевании язвенного дефекта у пациентов обеих групп.

Эрадикация Нр в результате стандартной антихеликобактерной терапии у больных с III степенью обсеменения составила – (64,00±9,80)%, а среди больных с такой же обсемененностью *Helicobacter pylori*, которые получали в комплексном лечении полиоксидоний она достигла (90,60±5,24)%, ($p < 0,05$).

Показано, что обострение пептической язвы сопровождается нарушением показателей клеточного иммунитета (Т-лимфопенией, снижением количества Т-хелперов, клеток с цитотоксическими свойствами, В-лимфоцитов и экспрессии рецепторов к трансферрину, повышением экспрессии молекул адгезии, маркера готовности к апоптозу на лимфоцитах периферической крови). Одновременно зарегистрировано повышение уровней интерлейкина – 8, фактора некроза опухоли- α , при отсутствии повышения уровня интерлейкина – 4 у больных с III степенью обсеменения *Helicobacter pylori*. Эти изменения были максимально выражены у пациентов с III степенью обсеменения *Helicobacter pylori* и III степенью активности антрального гастрита и сохранялись в период ремиссии после стандартной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии, что является неблагоприятным признаком для успешной эрадикации *Helicobacter pylori* и критерием высокой вероятности рецидивирования заболевания. Это послужило основанием для назначения иммуномодулятора полиоксидония. Его включение в комплексную терапию пептической язвы двенадцатиперстной кишки обеспечило усиление противовоспалительной эффективности лечения путем уменьшения продукции провоспалительных цитокинов, снижения экспрессии адгезивных молекул, восстановления популяций и субпопуляций лимфоцитов, что способствовало более выраженной динамике клинических и эндоскопических симптомов в конечном результате. Коррекция иммунологических показателей способствовала повышению эффекта эрадикационной терапии до 90,60 % по сравнению с 64,00 % у пациентов на фоне базисной терапии.

Наблюдение в течение одного года над пациентами у которых была достигнута эрадикация показало, что количество пациентов, которые имели клинические и эндоскопические симптомы рецидивирования дуоденальной язвы среди больных, получавших комплексное лечение с включением полиоксидония, составило 9,50 %, тогда как среди пациентов после стандартной антибактериальной терапии – 68,20 %.

Рекомендуется с целью прогнозирования рецидивов заболевания и контроля за проводимой антихеликобактерной терапией исследовать уровень ИЛ-8, экспрессии молекул адгезии CD11b⁺, CD54⁺, а также использовать в комплексном лечении больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки с III степенью обсеменения *Helicobacter pylori* полиоксидония для повышения частоты эрадикации и предупреждения рецидивов заболевания.

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, клеточный иммунитет, цитокины, полиоксидоний.

ANNOTATION

Kirichenko N.N., System immune answer on *Helicobacter pylori* at the patients with duodenum peptic ulcer their that correction. - Manuscript.

The dissertation on competition of scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.36 - Gastroenterology. - Ivano-Frankivsk's State Medical University, Ivano-Frankivsk, 2008.

The specification of clinical symptomatic, indices of cellular immunity and cytokine regulation in 136 patients with duodenum ulcer is investigated depending on a degree of dissemination with *Helicobacter pylori* and expressed activity of antral gastritis. The direct proportional dependence between a degree of dissemination with *Helicobacter pylori* and antral gastritis is revealed. The presence of second immunodeficiency at the patients with the aggravation of duodenum ulcer is shown. It was proportional to a degree of dissemination with *Helicobacter pylori*. The use of polyoxydoniy is based in the patients with duodenum ulcer of the third degree of dissemination with *Helicobacter pylori*. The positive influence of the offered scheme of treatment on the change of cellular immunity and cytokine regulation is shown. The clinical efficiency of complex treatment with inclusion of polyoxydoniy is proved.

Key words: duodenum ulcer, *Helicobacter pylori*, cellular immunity, cytokine regulation, polyoxydoniy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – антральний гастрит
АХТ – антихелікобактерна терапія
ДПК – дванадцятипала кишка
ІІ – інтерлейкін
НК – натуральні кілери
ПВ – пептична виразка
ПО – поліоксидоній
СО – слизова оболонка
ФНП- α – фактор некрозу пухлин-альфа
ХГ – хронічний гастрит
CD3 – Т-лімфоцити загальні
CD4 – Т-хелпери
CD8 – Т-супресори
CD16 – натуральні кілерні клітини
CD19 – В-лімфоцити
CD11b – міжклітинна молекула адгезії (сімейство $\text{Int}\alpha$)
CD54 – міжклітинна молекула адгезії (сімейство IgSF)
CD71 – рецептор до трансферину
CD95 – маркер готовності до апоптозу

Підписано до друку 18.04. 2008 р.
Формат 60×90/16. Папір офс. Гарнітура Times New Roman Суг. Друк офс.
Ум. друк. арк. 0,9 Обл.- вид. арк. 0,9
Тираж 100 прим.
Зам. № 476

Видавництво СумДУ при Сумському державному університеті
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.
Надруковано у друкарні Сум ДУ
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2.