

## ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

**В.Ф. Орловський, Н.М. Кириченко**

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*У 105 больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в период обострения было выявлено увеличение содержания ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО $\alpha$ , которое было пропорционально степени инфицированности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны *Helicobacter pylori*, на фоне отсутствия изменения содержания ИЛ-4 у больных с III степенью обсеменения *Helicobacter pylori*. Комплексная антихеликобактерная терапия с включением иммуномодулятора полиоксидония более существенно снижает содержание ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и повышает концентрацию ИЛ-4 в сыворотке крови больных пептической язвой с высокой степенью инфицированности *Helicobacter pylori* в сравнении со стандартной антихеликобактерной терапией.*

*Включение полиоксидония к стандартной схеме лечения пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, приводит к более быстрой положительной клинической динамике заболевания, повышению частоты эрадикации *Helicobacter pylori* и уменьшению рецидивов заболевания на протяжении первого года наблюдений.*

### ВСТУП

Особливе значення у реалізації патогенної дії *Helicobacter pylori* (Hр) на слизову оболонку шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК) приділяється пригніченню загального і місцевого імунітетів, імунодефіцитним станам організму [6,7]. Імунодефіцит є однією із основних причин розвитку персистувального, часто рецидивного інфекційного процесу, резистентного до традиційної антибактеріальної терапії [4].

Визначення цитокінів, які беруть участь у формуванні імунної відповіді, є одним із важливих завдань для вибору оптимальної лікувальної тактики [5] та спонукає до численних досліджень впливу імуномодулюючих засобів на динаміку захворювань, зумовлених наявністю Hр-інфекції [2, 6].

### МЕТА РОБОТИ

Вивчити особливості клінічного перебігу та вміст цитокінів у сироватці крові хворих на пептичну виразку (ПВ) ДПК хелікобактерної етіології під впливом імуномодулятора поліоксидонію (ПО).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 105 хворих на ПВ ДПК в період загострення. Діагноз верифікували ендоскопічно, рентгенологічно та морфологічно. Проводили фіброскопію з прицільною біопсією СО ДПК та шлунка (по два біоптати з ДПК, антрума та тіла шлунка). Препарати для гістологічних досліджень фарбували гематоксилін – еозином, а для ідентифікації Hр - за методом Гімзи. Гістологічну діагностику проводили згідно із Сіднейською системою, визначення ступеня обсеменіння Hр – напівкількісним методом та з використанням швидкого уреазного тесту [1]. Залежно від призначеної схеми лікування хворі були поділені на такі групи: I групу (n=73), якій призначали семиденну антихелікобактерну терапію (АХТ): омепразол (омез) – 20 мг 2 рази або лансопразол (ланзап) по 30 мг 2 рази на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу; II групу (n=32), пацієнти із III ступенем

обсмінення СО Нр, які у комплексі з вищезазначеною терапією отримували ПО по 6 мг внутрішньом'язово: 5 ін'єкцій через 1 день та 5 ін'єкцій по 1 разу кожних 3 дні. Для вивчення вмісту інтерлейкіну (ІЛ)-8, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4 залежно від ступеня інфікованості Нр СО досліджувані хворі були поділені на такі підгрупи: Іа (n=20) – із I ступенем обсмінення Нр СО, Іб (n=28) – з II ступенем, Ів (n=25) – з III ступенем. Після закінчення АХТ усі хворі продовжували приймання омепразолу (омез) по 20 мг або лансопразолу (ланзап) по 30 мг на 1 добу до 4 – 6 тижнів. Вміст цитокінів визначали у період загострення ПВ ДПК та через 1 місяць після закінчення лікування. Хворі досліджуваних груп були порівнянні за віком, статтю та давністю захворювання. Частоту ерадикації Нр оцінювали з використанням морфологічного методу та швидкого уреазного тесту через 4 тижні після закінчення антихелікобактерної терапії.

Дослідження цитокінів у сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів: ООО „Укрмедсервис” (м. Донецьк) для визначення ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$  та „Протеиновый контур” (м. Санкт-Петербург) для визначення ІЛ-4, використовуючи методику виробника. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням комп'ютерних програм „Microsoft Excel”.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вмісту прозапального цитокіну ІЛ-8 показав його зростання у хворих I групи (табл. 1). Так, у пацієнтів Іа підгрупи він зростав в 1,5 раза, у хворих Іб підгрупи - у 2,4 раза, а у пацієнтів Ів підгрупи – у 6 разів порівняно з нормою ( $p_{Ia} < 0,001$ ;  $p_{Ib} < 0,001$ ;  $p_{Iv} < 0,001$ ). Активуючи нейтрофіли, ІЛ-8 приводить до їх дегрануляції, викиду лізосомальних ферментів, лейкотрієнів, реактивних метаболітів кисню, які мають пошкоджувальну дію на СО та посилюють запальний процес і поглиблюють існуючі порушення [8, 10]. Зважаючи на те, що його найвищий рівень констатовано у хворих Ів підгрупи, можна думати, що гіперпродукція ІЛ-8 є одним із механізмів, який посилює запалення у хворих із високим ступенем обсмінення, що підтверджується встановленням прямо пропорційної залежності між концентрацією ІЛ-8 і ступенем обсмінення Нр СО.

Таблиця 1 – Рівень цитокінів сироватки крові у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки залежно від ступеня обсмінення *Helicobacter pylori*

Показник, пг/мл	Контроль, n = 20	Іа підгрупа, n = 20	Іб підгрупа, n = 28	Ів підгрупа, n = 25
ІЛ-8	22,6 $\pm$ 1,23	<u>32,6<math>\pm</math>1,72*</u> 25,6 $\pm$ 1,46	<u>52,8<math>\pm</math>2,84**</u> 50,6 $\pm$ 3,32**	<u>129,7<math>\pm</math>5,94**</u> 112,2 $\pm$ 5,42**
ФНП $\alpha$	29,3 $\pm$ 1,52	<u>52,7<math>\pm</math>2,59*</u> <u>31,4<math>\pm</math>1,52</u>	<u>89,1<math>\pm</math>4,93**</u> 71,9 $\pm$ 4,96**	<u>118,6<math>\pm</math>4,71**</u> 99,8 $\pm$ 5,64**
ІЛ-4	33,5 $\pm$ 2,74	<u>64,8<math>\pm</math>4,85*</u> 88,4 $\pm$ 6,85*	<u>42,6<math>\pm</math>3,28**</u> 67,4 $\pm$ 7,25**	<u>28,6<math>\pm</math>2,56**</u> 32,4 $\pm$ 4,25**
<i>Примітка.</i> У чисельнику показники до лікування, у знаменнику – після лікування; * – достовірність відмінності порівняно з контролем; ** - достовірність відмінності порівняно з попередньою групою				

Концентрація ФНП- $\alpha$ , що має також прозапальну дію, була підвищена у хворих усіх підгруп ( $p_{Ia} < 0,001$ ;  $p_{I6} < 0,001$ ;  $p_{Ib} < 0,001$ ). Міра зростання цього цитокіну у сироватці крові була пропорційна зростанню ступеня обсіменіння.

У хворих Ia і I6 підгруп до лікування відзначалося зростання вмісту ІЛ-4 ( $p_{Ia} < 0,001$ ;  $p_{I6} < 0,05$ ), а у пацієнтів Ib – його рівень був знижений порівняно із показником контролю. Таким чином, у міру зростання ступеня обсіменіння СО Нр вміст протизапального ІЛ-4 зменшувався.

Після АХТ вміст ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$  у всіх хворих знизився, причому у пацієнтів Ia підгрупи він нормалізувався, а у пацієнтів I6 і Ib підгруп залишався підвищеним порівняно з контролем ( $p_{I6} < 0,001$ ;  $p_{Ib} < 0,001$ ).

Результатом лікування стало також підвищення вмісту ІЛ-4 у пацієнтів Ia і I6 підгруп ( $p_{Ia} < 0,001$ ;  $p_{I6} < 0,001$ ), в той час як у хворих Ib підгрупи він залишився майже таким, як і до лікування.

Через 1 місяць після закінчення АХТ у всіх досліджуваних хворих при проведенні ФГДС відмічено рубцювання виразкового дефекту. Ерадикація у Ia підгрупі становила ( $95,0 \pm 5,0$ ) %, у I6 – ( $85,7 \pm 6,73$ ) %, у Ib – ( $60,0 \pm 10,0$ ) %. Таким чином, ефективність АХТ у пацієнтів із III ступенем обсіменіння була нижчою порівняно з Ia і I6 підгрупами ( $p_{Ia-Ib} < 0,01$ ;  $p_{I6-Ib} < 0,05$ ), що можна пояснити більш глибокими порушеннями цитокінової регуляції у цих хворих. Збереження цих змін у фазу ремісії у хворих із III ступенем інфікованості Нр і стало підґрунтям для включення до їх комплексного лікування імуномодулятора ПО.

Результати дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові хворих на ПВ ДПК II групи не відрізняються від таких у Ib підгрупі: спостерігалось підвищення концентрації ІЛ-8 до ( $134,4 \pm 7,7$ ) % ( $p < 0,001$ ) і ФНП- $\alpha$ , ( $116,7 \pm 7,7$ ) % ( $p < 0,001$ ) та зниження вмісту ІЛ-4 до ( $27,6 \pm 2,43$ ) % порівняно з контрольними показниками.

При аналізі динаміки клінічних проявів на фоні використання різних схем лікування виявлено, що у хворих I групи купірування больового та диспептичного синдрому спостерігалось на 7 – 12 день. У такий самий термін зникав і синдром локальної болючості при глибокій пальпації та перкусії. Застосування ПО у комплексі з АХТ у пацієнтів II групи привело до зникнення основних клінічних синдромів загострення ПВ ДПК на 5 – 7-й день.

Аналіз вмісту ІЛ-8 показав його зниження у пацієнтів II групи до ( $50,55 \pm 2,6$ ) % порівняно із показником до лікування ( $p_{II} < 0,001$ ) та з таким у Ib підгрупі ( $p_{Ib-II} < 0,001$ ).

У пацієнтів II групи рівень ФНП- $\alpha$  знизився більше ніж удвічі ( $53,9 \pm 3,5$ ) % ( $p_{II} < 0,001$ ) і був вірогідно нижчим за показник у хворих Ib підгрупи ( $p_{Ib-II} < 0,001$ ), що підтверджують дані літератури про вплив ПО на синтез цього цитокіну мононуклеарними клітинами крові [3].

У пацієнтів II групи спостерігалось підвищення ІЛ-4 до ( $66,4 \pm 5,85$ ) %, яке статистично відрізнялося від показників хворих Ib підгрупи ( $p_{Ib-II} < 0,001$ ). Зростання ІЛ-4 свідчить про активацію Th2 типу імунної відповіді.

Через 1 місяць після проведеного лікування ерадикація Нр серед хворих I групи становила ( $79,5 \pm 4,76$ ) %, а у хворих, що у комплексі із антихелікобактерною терапією приймали імуномодулятор ПО (II група), досягла ( $93,8 \pm 4,35$ ) % і була вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ).

Проведено динамічне спостереження за хворими, досліджуваних підгруп Ib і II протягом 1 року для з'ясування впливу лікування на частоту рецидивів ПВ ДПК. Через шість місяців після загострення нам вдалося спостерігати 23 хворих Ib підгрупи та 26 – II групи. Рецидиви ПВ ДПК виникли у 11 хворих ( $47,8 \pm 10,6$ ) %, які отримували базисну терапію, та лише у 3 пацієнтів ( $11,5 \pm 6,39$ ) %, які лікувались із застосуванням ПО ( $p < 0,01$ ).

На кінець першого року від початку спостережень, вдалося обстежити 22 пацієнти із Ів підгрупи і 24 – ІІ групи. Кількість пацієнтів цієї групи з рецидивом захворювання зросла до 15 чоловік (68,2±10,2) %, а серед пацієнтів ІІ групи - лише на 3 пацієнти (12,5±6,9) % (p<0,01), тобто майже у п'ять разів менше.

Таким чином, вірогідне зростання прозапальних ІЛ-8 і ФНП-α без значного зростання протизапального ІЛ-4 може свідчити про виражений цитокіновий дисбаланс у хворих на ПВ ДПК, що приводить до зниження резистентності організму в цілому і свідчить про гальмування імунної відповіді за Th2-типом [9,12]. Значне підвищення вмісту ІЛ-8 і ФНП-α у сироватці крові може додатково сприяти хронізації запального процесу у СО, бути маркером персистенції Нр-інфекції та одним із чинників формування резистентності до АХТ і служити додатковим критерієм несприятливого перебігу захворювання [1, 11].

Проведене дослідження продемонструвало високу імуномодулюючу активність ПО у хворих на ПВ ДПК з високим ступенем обсіменіння Нр, що дозволяє рекомендувати його використання одночасно з АХТ з метою більш динамічного покращання клінічної симптоматики, підвищення частоти ерадикації Нр та зменшення рецидивів захворювання, що досягається завдяки корекції показників цитокінового статусу.

#### ВИСНОВКИ

1 У всіх хворих в період загострення ПВ ДПК, асоційованої з Нр, до лікування відзначається вірогідне зростання вмісту ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП-α, яке було пропорційне ступеню обсіменіння Нр СО гастродуоденальної зони на фоні відсутності змін ІЛ-4 у хворих з ІІІ ступенем інфікованості Нр.

2 Комплексна антихелікобактерна терапія з використанням ПО більш суттєво знижує вміст ІЛ-8 і ФНП-α та підвищує концентрацію ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ПВ ДПК з високим ступенем обсіменіння Нр порівняно зі стандартною антихелікобактерною терапією.

3 Включення ПО до стандартної схеми лікування ПВ ДПК, асоційованої з Нр, сприяло більш швидкій позитивній клінічній динаміці захворювання, підвищенню частоти ерадикації Нр та зменшенню частоти рецидивів захворювання протягом першого року спостереження.

#### SUMMARY

##### INFLUENCE OF IMMUNITY MODULATING THERAPY ON CYTOKINES STRUCTURE OF WHEY OF BLOOD AT THE PATIENTS WITH PEPTIC DUODENUM ULCER

*Orlovsky V.F., Kirichenko N.N.  
Sumy State University*

*At 105 patients with duodenal ulcer during an aggravation revealed increase of the contents of IL-8, IL-4, TNF, which was proportional to a degree of infection of mucous environment gastroduodenal of a zone Helicobacter pylori, on a background of absence of change of the contents of IL-4 at the patients with III degree of infection Helicobacter pylori. Complex against Helicobacter the therapy with inclusion immunity of modulating hreparation polyoxydony reduces the contents of IL-8, TNF also raises concentration of IL-4 in whey of blood of the patients with duodenal ulcer with a high degree of an infection Helicobacter pylori in comparison with standard against Helicobacter by therapy.*

*Including of polyoxydony into complex treatment of peptic duodenal ulcer promotes to quicker disappearance of clinical symptoms and increases frequency of eradication Helicobacter pylori also reduces number of relapses of disease per the first year of supervision.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х. – 1998. – 496 с.
2. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью //Клин. мед. - 2003. - № 5. - С. 33 – 35.
3. Дьяконова В.Д., Климова С.В., Ким К.Ф., Пинегин Б.В. Продукция цитокинов под действием полиоксидония in vitro //Иммунология. – 2002. - № 6. – С. 337-340.
4. Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Котова А.А. и соавт. Патогенез синдрома вторичной иммунологической недостаточности и подходы к его лечению // Клин. мед. – 2002. - № 11. – С. 18 – 23.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. – 2001. - № 4. – С. 4 – 6.
6. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств //Клин. мед. – 2003. - № 1. – С. 40 – 44.
7. Юцук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммунитет при геликобактерной инфекции // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2002. - № 3. – С. 37 – 45.
8. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response to Helicobacter pylori infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor- $\alpha$  and soluble Fas ligands / J.M. Kim, J.S. Kim, H.C. Jung et al. // Scand. J. Gastroenterol. - 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 40-48.
9. Day A.S., Su B., Ceponis P.J. et al. Helicobacter pylori infection induces interleukin-8 production in gastric epithelial (AGS) cells // Dig Dis Sci. – 2004. - Vol. 49. – P. 1830 – 1835.
10. Go M.F., Crowe S.E. Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori // Gastroenterol. Clinics. – 2000. – Vol. 29, № 3. – P. 123-130.
11. Kim J.M., Kim J.S., Jung H.C. et al. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response to Helicobacter pylori infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor- and soluble Fas ligands // Scand. J. Gastroenterology - 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 40 – 48.
12. Orsini B., Ottanelli B., Amedei A, et al. Helicobacter pylori cag pathogenicity island is associated with reduced expression of interleukin-4 (IL-4) mRNA and modulation of the IL-4delta2 mRNA isoform in human gastric mucosa // Infection and Immunity. – 2003. - Vol. 71. - P. 6664 – 6667.

**Орловський В.Ф.**, д-р мед. наук, професор,  
Медичний інститут СумДУ, м. Суми  
**Кириченко Н.М.**, асистент, Медичний  
інститут СумДУ, м. Суми

*Надійшла до редакції 22 лютого 2008р.*