

УДК: 616-005:616.89-07-085

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

*Акерми Жаафар, Токаренко А. И., Андреева Я. А.**

*ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»
б-р Винтера, 20, 69096, Запорожье, Украина
(получено 16.04.2013, опубликовано 02.07.2013)*

Статья посвящена результатам обследования состояния системного клеточного иммунитета в острую фазу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и после проведенной стандартной эрадикационной терапии. Произведено сравнение эффективности двух эрадикационных схем (7 и 14-дневной), оценена эффективность данных схем для коррекции иммунологических нарушений при язвенной болезни.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, язвенная болезнь, эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*.

*andryana@qip.ru

Вступление.

С момента открытия *Helicobacter pylori* (HP) в 1982 г. прошло всего лишь 30 лет, однако за эти три десятилетия были принципиально пересмотрены подходы к диагностике, терапии и профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. Результаты их работы кардинальным образом повлияли на эффективность лечения многих заболеваний. Вместе с тем признание роли инфекции в этиологии хронических болезней желудка предопределило самое пристальное внимание ученых к состоянию его иммунной системы [2, 3]. До сих пор остаётся нерешённым вопрос, что препятствует процессам саногенеза инфекции на уровне местной иммунной системы и эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ), в многочисленных исследованиях сообщается о наличии дисбаланса про- и контрвоспалительных иммунных механизмов [4]. Взаимосвязь между изменениями гистологической структуры СОЖ и состоянием местной иммунной системы была подтверждена при изучении антигеликобактерных антител, определяемых в желудочном соке [5]. Актуальность изучения взаимодействия инфекта с СОЖ определяется также увеличением числа сообщений о нарастающем количестве случаев неэффективной эрадикации *H. pylori* [1,2]. Большинство учёных признается, что причиной неудач антихеликобактерной терапии (АХТ) является рост антибиотикоустойчивых штаммов микроба, в основном к кларитромицину. Тем не

менее, все чаще встречаются работы, в которых осуществляется поиск взаимосвязей между особенностями инфекционного процесса, изменениями гистологической структуры СОЖ и состоянием иммунной системы.

В большом многоцентровом исследовании, проведённом во Франции, неэффективная АХТ была зафиксирована в 25,8% случаев [6]. Авторами получены достоверные данные о преобладании в этой группе людей старше 60 лет, что, в свою очередь, позволяет говорить о влиянии на исход лечения атрофии СОЖ. В двух других исследованиях сообщалось о существовании обратной зависимости между частотой успешной эрадикации *H. pylori* и морфологическими изменениями СОЖ в виде усиления лимфоэпителиальной инфильтрации и фиброза [7]. Т. Vorody и соавт. на основании исследования в крови пациентов, страдающих неязвенной диспепсией, уровня ИЛ4 и интерферона- γ была выявлена зависимость эффективности стандартной схемы эрадикации *H. pylori* от концентрации ИЛ4 [8,9]. Таким образом, несмотря на интерес к проблеме повышения эффективности АХТ и влияния иммунологических и гемодинамических изменений на процессы репарации, многие вопросы остаются спорными.

Целью исследования стало изучить особенности состояния клеточного иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне проведения стандартной эрадикационной терапии.

Материалы и методы.

Было обследовано 68 пациента с хронической хеликобактерассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) с течением средней тяжести и тяжёлым течением. Среди них 37 мужчин и 31 женщин. Возраст пациентов колебался в пределах от 18 до 80 лет, составив в среднем $43,2 \pm 6,3$ года. Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых лиц среднего возраста, обследованных при профилактическом осмотре. Группы были сопоставимы по возрастному ($48,47 \pm 0,82$ года) и гендерному (12 мужчин и 13 женщин) составу. В исследование включались пациенты с НР – позитивными язвами ДПК.

Всем пациентам было дважды с интервалом в 1 месяц проведено эзофагогастродуоденоскопическое исследование (ЭГДС) с биопсией СОЖ в области язвенного дефекта.

Получение лимфоцитов из периферической гепаринизированной крови проводили методом седиментации клеток по А. Воуш (1968) на градиенте фиколл-верографина (плотность 1,077 н/ма) [10]. Фенотипирование лимфоцитов осуществляли непрямым иммунофлуоресцентным методом, с помощью моноклональных антител по CD-рецепторам производства «Sorbent Ltd» Института иммунологии МЗ России и «Медбиосервис», на люминесцентном микроскопе «Люминал Р-8». Определяли Т-лимфоциты (общая популяция – CD_3^+), Т-хелперы (CD_4^+), Т-супрессоры (CD_8^+), натуральные киллеры (CD_{16}^+) и рассчитывали иммунорегуляторный индекс CD_4^+/CD_8^+ .

После первоначального обследования все пациенты с Н. pylori-ассоциированной ЯБДПК были разделены на группы. Группу I составили 34 больных, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 7 дней. В II группу вошли 34 пациентов с ЯБДПК, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней. Медикаментозная терапия основывалась на общепринятой схеме, включающей ингибиторы протонной помпы (ИПП) (рабепразол – 40 мг/сут, 4-6 недель), прокинетики и невсасывающиеся антациды. Схемы антихеликобактерной терапии базировались на международных (Маастрихт-4, 2010 г.) и национальных рекомендациях. Терапия включала в себя ИПП – рабепразол (20 мг 2 раза в день) и два антибактериальных препарата:

кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1 г 2 раза в сутки, в течение 7 или 14 дней), пре- и пробиотики (Маастрихт - 4, 2010). В качестве критериев эффективности лечения использовали купирование клинических проявлений ЯБ ДПК, показатели частоты эрадикации НР (по результатам лабораторного валидизированного моноклонального теста на антигены Н. pylori в стуле через 4 недели) и рубцевания язвенного дефекта (фаза красного рубца через 4 недели и фаза белого рубца через 12 недель) после терапии. После окончания 7 или 14 дневной эрадикационной терапии больным с неосложненной ЯБ ДПК и умершим незначительно выраженные клинические симптомы продолжение ИПП не проводилось согласно рекомендациям Маастрихт – 4 (2010 г.). Пациенты с тяжёлым течением язвенной болезни и при сохранении болевого и диспептического синдромов терапия ИПП была продолжена в поддерживающей дозе до 4 недель (рабепразол 20 мг 1 раз в сутки). При отсутствии рубцевания через 4 нед пациентам назначали омепразол в двойной дозе (40 мг 2 раза в день) в течение 14 дней с последующим эндоскопическим контролем.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ изменения клинических симптомов показал, что у пациентов первой группы купирование болевого и диспептического синдрома происходило в среднем в 87 % случаев, при этом сроки купирования составляли в среднем от 3 до 5 суток. Что касается второй группы, наиболее распространённой жалобой также были боли в эпигастрии, купирование болевого и диспептического синдрома в среднем происходило в 97 % случаев (за исключением запоров) и требовало 2-5 суток. Таким образом, к окончанию 7- и 14-дневных курсов антихеликобактерного лечения удалось полностью купировать клинические проявления язвенной болезни соответственно у 28 (83,3 %) из 34 пациентов, 29 (85,7 %) из 34 больных второй группы, а к моменту контрольной ФГДС (через 1 месяц) болевой и диспептический синдромы у всех пациентов отсутствовали. Средняя продолжительностью стационарного лечения на первом этапе для первой группы составила - 13,3 койко-дня, для второй группы – 12,4 койко-дня, что было связано с динамикой клинических симптомов

пациентов и переносимостью терапии. Оценка эффективности эрадикации *H.pylori* проводилась через 4 недели после завершения терапии (Маастрихт-4, 2010). Полученные данные приведены на рисунке.

Таким образом, эрадикация при 7-дневной терапии была достигнута в 67,3 % случаев (27 пациента). Более эффективной оказалась 14-дневная терапия, процент эрадикации при проведении которой составил 92,4 % во второй группе (34 пациента). Полученные данные совпадают с результатами, приведенными в консенсусе Маастрихт-4 (2010 г).

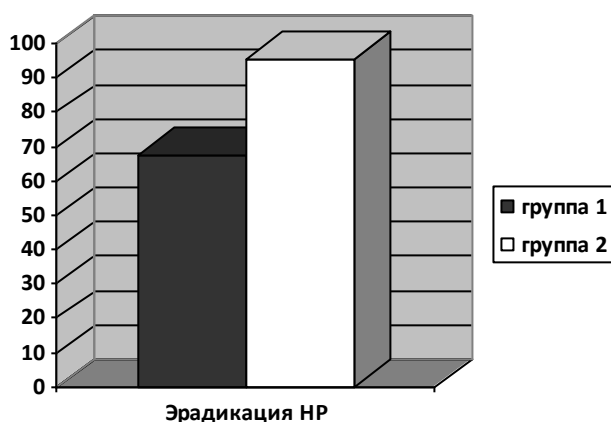


Рис.1 Процент эрадикации НР после проведенной терапии

Пациентам все трёх групп (12 больных), эрадикационная терапия у которых не дала позитивных результатов, в последующем была назначена, согласно требованиям Маастрихт-4, квадротерапия в качестве терапия второй линии.

Вместе с тем, 14-дневная схема антихеликобактерной терапии у 53,4% пациентов сопровождается развитием побочных эффектов, что может у части больных служить причиной отмены лечения. Чаще всего пациенты отмечали: общую слабость (21,4%), жидкий стул (17,8%), головокружение и головную боль (14,3%), вздутие и урчание в животе (28,6%), тошноту (21,4%). При 7-дневной схеме антихеликобактерного лечения незначительные побочные эффекты были отмечены у 20% больных ЯБ ДПК.

После проведенной терапии и повторного через три месяца обследования больных большинство иммунологических показателей приблизились к физиологическим границам здоровых лиц, что свидетельствует о

стихания воспалительных явлений в ЖКТ и рубцевания язв в ДПК (табл. 1).

Как видно из приведённых данных, через 1 месяц после терапии отмечалась тенденция к снижению показателей CD 4 и CD 22. При этом сохранялись во всех трёх группах, повышенные показатели CD8 - субпопуляции лимфоцитов и популяции натуральных киллеров (CD 16). Наименее выраженные изменения фиксировались в 1 группе пациентов. У них сохранялись довольно высокие показатели лимфоцитоза с повышением значения регуляторного индекса, популяции натуральных киллеров. Все показатели в данной группе достоверно отличались от контрольных значений ($P < 0,05$). У пациентов 2 группы отмечалась положительная тенденция, проявляющаяся снижением CD 3, CD4 и CD 22, снижением регуляторного индекса, что указывало на выраженное стихание воспалительных процессов.

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у больных ЯБ ДПК через 1 месяц после проведенной терапии.

Показатели	Контрольная группа, n = 25	ЯБ ДПК (n=68)		
		Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=34)	
Лейкоциты	Г/л	5,93 ± 0,25	6,28 ± 0,13*	6,06 ± 0,11*
Лимфоциты	%	30,1 ± 1,8	27,8 ± 1,4*	28,2 ± 1,5°
	Г/л	1,78 ± 0,11	1,68 ± 0,12	1,72 ± 0,14
CD 3	%	55,9 ± 1,9	57,2 ± 1,4*	58,6 ± 1,3*
	Г/л	1,00 ± 0,06	0,95 ± 0,07	1,01 ± 0,06
CD 4	%	39,2 ± 1,2	43,2 ± 1,3*	42,3 ± 1,2
	Г/л	0,70 ± 0,04	0,76 ± 0,04	0,72 ± 0,04
CD 8	%	18,5 ± 1,1	21,2 ± 1,3	22,4 ± 1,2
	Г/л	0,33 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,35 ± 0,02
CD 16	%	20,1 ± 1,2	25,5 ± 1,3*	23,1 ± 1,2°
	Г/л	0,36 ± 0,03	0,45 ± 0,02*	0,39 ± 0,03*
CD 22	%	16,18 ± 1,1	18,1 ± 1,2	17,9 ± 1,1
	Г/л	0,30 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,32 ± 0,02
PI (CD 4/CD 8)		2,12 ± 0,05	2,04 ± 0,05*	1,98 ± 0,04

Примечание:
 * - различия с показателями контрольной группы достоверны ($P < 0,05$);
 ° - различия с показателями 1 группы достоверны ($P < 0,05$).

Через 3 месяца после проведенной терапии во всех группах пациентов отмечалась тенденция к увеличению CD 8 - субпопуляции лимфоцитов и достоверное увеличение натуральных киллеров (CD 16). Вероятно, репарирующая функция лимфоцитов продолжается с участием Tх-субпопуляции и в реконвалесцентный период, требующей негативного иммунологического контроля со стороны CD 8 и CD 16 лимфоцитов. Более выраженные изменения отмечались у пациентов 2 группы. У данной группы пациентов отмечалось ранняя и выраженная нормализация показателей клеточного иммунитета при сохраняющемся высоком уровне CD8, что возможно указывало на напряженный иммунологический контроль процессов репарации при данном виде терапии.

Проведенный анализ показал четкую зависимость результатов лечения ЯБ ДПК от продолжительности антихеликобактерной терапии. Полная редукция воспалительных изменений СО желудка достигнута у 23,3% пациентов с ЯБДПК, получавших 7-дневную эрадикационную терапию, и достоверно чаще ($P < 0,05$) - у 46,4% пациентов с ЯБ ДПК, получавших 14-дневную эрадикационную терапию. Следовательно, хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, «экс-хеликобактерный гастрит» и риск рецидива клинических симптомов сохраняется у 76,6% больных пожилого возраста после 7-дневной схемы и у 53,4% больных после 14-дневной схемы эрадикации инфекта.

Выводы.

У всех пациентов с ЯБ ДПК в сочетании с хеликобактериозом происходят нарушения системного клеточного иммунитета. При сравнении двух стандартных схем эрадикационной терапии более эффективной являлась 14-дневная схема. Эрадикационная терапия первой линии (7 и 14-дневная) была менее эффективна у пациентов с дисрегуляторными сдвигами клеточного иммунитета. После эффективной эрадикации НР через 3 месяца у всех пациентов происходила нормализация основных звеньев иммунитета, снижение показателей лимфоцитоза с сохранением повышенных значений CD 8 и CD 16.

Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшее изучение особенностей состояния клеточного иммунитета позволит разработать дифференцированные схемы лечения, улучшить качество оказания медицинской помощи, уменьшить частоту и сроки госпитализации больных с хеликобактерзависимой ЯБ ДПК.

Список использованной литературы:

1. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV: Florence Consensus Report / Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. [et al.] // Gut 2012. – V. 61. – P. 646–664.
2. Передерий В.Г. Маахстрихсткий консенсус IV - 2010: основные положения и их актуальность для Украины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2011. - № 6 (62). – С. 133-136.
3. Маев И.В. Эффективность новой четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии первой линии с включением висмута трикалия дидцтрата / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Т.И. Коровина, С.А. Караулов // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - № 3 (65). – С. 41-45.
4. Диброва Ю.А. Особенности иммунитета у пациентов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.А. Диброва, А.А. Стасенко // Клінічна хірургія. – 2009. - № 3. – С. 9-14.
5. Степченко А.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori* // Курский научно-практический вестник. – 2011. - № 3. – С. 9-14.
6. O'Farrelly C., Doherty D.G. Basic immunological terms and concepts: a short primer of fundamental immunology / O'Farrelly C., Doherty D.G., Eds. Gershwin M. E., [et al.] // Liver immunology – Hanlly & Belfus, Inc., 2003. – P. 1–13.
7. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // РЖГГК. – 2008. - № 4. – С. 4-13.
8. Дугина В.В. Влияние иммуномодуляторов рибомунила и ликопида на показатели иммунитета при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Дугина, С.Р. Бабаян, Н.В. Лебедева, Г.В. Рудакова // Клин. медицина. – 2012. - № 1. – С. 75-79.

9. Некрасов А.В. Особенности функционирования иммунной защиты у больных хеликобактерным гастритом // Иммунология. - 2009. - № 1. - С. 50–55.
10. Wilson K.T. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies / K.T.Wilson, J.E. Crabtree // Gastroenterology. - 2007. - V. 133. – P. 288–308.

СТАН СИСТЕМНОГО КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ НА ФОНІ СТАНДАРТНОЇ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Акермі Жаафар, Токаренко О. І., Андреева Я.О.

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
б-р Вінтера, 20, 69096, Запоріжжя, Україна*

В статті наведено результати дослідження стану системного клітинного імунітету в гостру фазу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та після проведеної стандартної ерадикаційної терапії. Проведено порівняння ефективності двох ерадикаційних схем (7 та 14-денної), оцінено ефективність наведених схем для корекції імунологічних порушень при виразковій хворобі.

Ключові слова: клітинний імунітет, виразкова хвороба, ерадикаційна терапія, *Helicobacter pylori*.

INTERNAL SYSTEM OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH PEPTIC DUODENAL ULCER AFTER STANDARD ERADICATION THERAPY

Akermi Jafar, Tokarenko A. I., Andreeva Y. A.

*Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education
20 Vinter Avenue, 69096, Zaporizhzhya, Ukraine*

The article presents the survey results of systemic cellular immunity in the acute phase of duodenal ulcer and after the standard eradication therapy. In the article the effectiveness of two eradication schemes (7 and 14 days) is compared. The effectiveness of these schemes to correct immunological disorders in peptic ulcer disease is evaluated.

Key words: cellular immunity, peptic ulcer disease, eradication therapy, *Helicobacter pylori*