

**АКБИЕВА ДИНА САЛИКОВНА**

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ В АКТИВНОЙ ФАЗЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ПОСЛЕ  
КУРСОВОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Махачкала 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Эседов Эсед Мутагирович**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Шептулин Аркадий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ткачёв Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 30 октября 2018 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д.208.025.01 в ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте [www.dgmu.ru](http://www.dgmu.ru) ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1).

Автореферат разослан 30 августа 2018 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**М.Р. Абдуллаев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения хронических заболеваний пищеварительного тракта, отмечается неуклонный рост патологии гастродуоденальной локализации, в структуре которой одно из ведущих мест занимают хронический гастрит (ХГ) и язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [Маев И.В., Голубев Н.Н., 2010; Камалова А.А. и соавт., 2011; Сичинава И.В. и соавт., 2011; Скоморин М.С., 2012; Хафизова Г.Н. и соавт., 2014].

В последние годы проведен ряд научных исследований, которые расширили наши представления о механизмах патогенеза заболеваний гастродуоденальной зоны (ГДЗ). Исследования такого рода продолжаются и в настоящее время. Одним из важных направлений в изучении патогенеза кислотозависимых заболеваний является определение роли про- и противовоспалительных цитокинов в иммунном и воспалительном ответе. Наиболее значимыми провоспалительными цитокинами являются фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$  или TNF $\alpha$ ) и интерлейкины 1 (ИЛ-1 или IL-1) и 6 (ИЛ-6 или IL-6). Они способны оказывать как местное, так и дистальное воздействие (на отдаленные органы и ткани). При проникновении в организм инфекции синтез и секреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) начинается на месте внедрения микроорганизма (в клетках слизистой оболочки (СО), кожи, региональных лимфоузлов), то есть цитокины активируют местные защитные реакции. Они вызывают образование очагов адгезии на внутренней оболочке стенки сосудов (сначала лейкоциты прилипают к эндотелию, а затем проникают через сосудистую стенку), стимулируют синтез и выделение лейкоцитами и эндотелиальными клетками других провоспалительных цитокинов и тем самым активируют клетки на продукцию медиаторов воспаления (лейкотриенов, простагландинов, гистамина, оксида азота и других). Кроме локального действия, эти цитокины оказывают еще и системное: активируют иммунную, эндокринную, нервную системы и систему гемопоза.

На сегодняшний день накоплен обширный фактический материал, касающийся патогенетической роли ключевых, наиболее значимых цитокинов при заболеваниях ЖКТ [Щербак В.А., Витковский Ю.А., 2005; Санникова Н. Е. соавт., 2006; Галова Е.А., 2008; Гуреев А.Н., 2007; Агеева Е.С., 2009; Хаитов Р.М., 2010; Степченко А.А. и соавт., 2010; Матвеева Л.В., 2013; Хафизова Г.Н. и соавт., 2013, 2014; Орадова А.Ш., 2014; Col R., 2007]. Тем не менее, многие вопросы, связанные с участием цитокинов в процессах ульцерогенеза, повреждения, защиты и репарации слизистых оболочек желудка и ДПК остаются недостаточно выясненными. Имеющиеся данные, посвящен-

ные проблеме про- и противовоспалительных цитокинов при гастродуоденальной патологии, касаются, в основном, их определении в сыворотке крови. Между тем очевидна ограниченность получаемой информации о состоянии цитокинового профиля при исследовании его в крови, поскольку цитокины в первую очередь регулирует развитие местных воспалительных, иммунных и репаративных реакций в тканях [Рикке Карл-Хайнц, 2005].

В этой связи представляет значительный клинический интерес изучение цитокинового статуса непосредственно в очаге воспаления. Оценка особенностей изменения цитокинового профиля в желудочном соке при заболеваниях ГДЗ (в том числе *H. pylori*-ассоциированных заболеваний) в значительно большей степени, чем в крови, будет отражать характер и выраженность воспаления, нарушения функции в результате иммуновоспалительной реакции и уровня местной защиты. В конечном счете, это расширит наши знания о патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний желудка и ДПК, а также будет способствовать совершенствованию их диагностики и лечения.

Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России. Номер регистрации темы диссертации – 01201461085.

**Цель исследования:** изучение роли провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке при хроническом неатрофическом гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и динамики их активности при различных стандартных схемах медикаментозной терапии.

**Задачи исследования:**

1. Определить содержание провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке и провести его сравнительный анализ у больных хроническим неатрофическим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до и в конце курсов стандартного лечения.

2. Изучить связь между выраженностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом и уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке.

3. Изучить связь между уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и характером течения заболевания.

4. Исследовать связь между уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке и степенью обсемененности *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны.

5. Изучить сравнительную эффективность различных вариантов сочетанной медикаментозной терапии в зависимости от уровня провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном

соке у больных с гастродуоденальной *H. pylori*-ассоциированной патологией.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые в рамках одного клинического исследования проведено параллельное определение ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке у больных с хроническими заболеваниями ГДЗ (ХЗ ГДЗ) (ХНГ и ЯБ ДПК) в зависимости от стадии (фазы) заболеваний (обострение, ремиссия), степени активности воспалительного процесса в СО желудка (у больных ХНГ), характера течения язвенного процесса, а также от наличия или отсутствия *H. pylori* в слизистой оболочке. Установлена роль IL-1бета, IL-6, TNF-альфа в поддержании воспалительного процесса и развитии деструкции в СО желудка и ДПК у больных ХНГ и ЯБ ДПК.

Отмечено, что у хеликобактер-позитивных больных с гастродуоденальной патологией уровни провоспалительных цитокинов значимо выше, чем у лиц, не инфицированных хеликобактером. Неполная эрадикация *H. pylori* после лечения в период клинико-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ ДПК сопровождается сохранением повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, которые могут служить одной из причин рецидива заболевания.

Показано, что из схем тройной эрадикационной терапии у пациентов ХНГ и ЯБ ДПК оптимальной является схема, включающая ИПП (омепразол) в сочетании с двумя антибактериальными препаратами (кларитромицин+амоксциллин). Такое сочетание препаратов в большей степени способствует нормализации (или снижению) содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке как следствие обратного развития воспаления, снижения или ликвидации заселения пилоро-дуоденальной зоны *H. pylori*.

### **Практическая значимость результатов работы**

Установление в развитии воспалительного и деструктивного процессов в СО ГДЗ роли провоспалительных цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) позволяет рекомендовать включение исследования их в желудочном соке у пациентов ХНГ и ЯБ ДПК в комплекс клинико-лабораторных методов обследования для получения дополнительной релевантной информации о состоянии пораженных органов.

Полученные данные о содержании провоспалительных цитокинов в желудочном соке при заболеваниях пилоро-дуоденальной зоны в зависимости от присутствия или отсутствия *H. pylori* позволяют исследовать их в динамике в комплексе с другими клинико-эндоскопическими и морфологическими методами для оценки эффективности эрадикационной терапии.

Сочетанное применение тройной эрадикационной терапии, включающей омепразол, кларитромицин и амоксициллин, при лечении ХНГ и ЯБ ДПК позволяет более эффективно элиминировать инфекционный фактор из пи-

лоро-дуоденальной зоны, нормализовать содержание цитокинов в желудочном соке и тем самым благоприятствует наступлению клинико-эндоскопической и микробиологической ремиссии.

### **Внедрение результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс**

Результаты настоящей работы внедрены и используются в лечебной практике врачей гастроэнтерологического отделения ГБУ РД «Республиканская клиническая больница». Теоретические положения и практические рекомендации используются в программе обучения студентов 5, 6 курсов, клинических ординаторов, аспирантов на кафедре госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ, о чем имеются результаты внедрения.

**Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.** Автором лично составлены план, программа исследования и его методика, самостоятельно проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, проведена статистическая обработка, анализ, обобщение полученных данных и подготовка публикаций. На основании полученных результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации. Представленные все научные публикации написаны самостоятельно, а также в соавторстве, при личном вкладе не менее 97%.

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

1. Высокая активность провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке является одним из основных факторов формирования воспалительного и язвенного процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. У больных хроническим неатрофическим гастритом уровни провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) в желудочном соке зависят от степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, а у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки уровень TNF-α имеет сопряженность с характером течения язвенной болезни, протяженностью и глубиной деструктивных процессов.

3. Роль инфекции *H. pylori* в развитии воспаления и язвообразования в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки реализуется, помимо других механизмов, через активацию продукции и секреции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в слизистой оболочке желудка.

4. Сочетанное применение тройной эрадикационной терапии (омепразол-кларитромицин-амоксциллин) при лечении ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов в же-

лудочном соке как следствие уменьшения контаминации пилородуоденальной зоны *H. pylori*.

**Апробация результатов диссертации.** Материалы диссертации доложены на: Центральной проблемной комиссии ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава РФ (Махачкала, 2014), XXI Международной научной конференции «Актуальные научные исследования в современном мире» (Переяслав-Хмельницкий, Украина, 2017), XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017), I Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2017), 65-й Всероссийской юбилейной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Единство» (Махачкала, 2017), II съезде терапевтов Республики Дагестан (Махачкала, 2017), VII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, посвященной 85-летию Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, 2017). Награждена дипломом XXI Московского международного салона изобретений и инновационных технологий «Архимед-2018». Получен патент РФ на изобретение «Способ диагностики активности язвенной болезни 12-перстной кишки» № 2657786.

Апробация диссертации проведена на совместной конференции сотрудников кафедр госпитальной терапии №2, госпитальной терапии №1, внутренних болезней, терапии ИДПО ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ и сотрудников РКБ МЗ РД (протокол № 6 от 26 апреля 2018 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ: «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология».- Москва, 2017. - №12 (выпуск 148) – С. 14-19; «Вестник ДГМА».- Махачкала, 2017. - №3 (24) – С. 8-11; «Современные проблемы науки и образования».-2017. №2. (URL:<https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=26324>).

**Объем и структура работы.** Работа изложена на 138 страницах, состоит из введения и 5 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы и приложения, иллюстрирована 22 рисунками, содержит 19 таблиц и два клинических примера. Список литературы включает 143 отечественные и 63 иностранные источники.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленных задач в настоящей работе обследовано 126 больных в возрасте 20-55 лет (мужчин – 62, женщин – 64) с заболеваниями ГДЗ (62 – хроническим неатрофическим

(антральным) гастритом – ХНГ и 64 – ЯБ ДПК), лечившихся в гастроэнтерологическом отделении Республиканской клинической больницы Министерства Здравоохранения РД за период с 2013 по 2015 годы.

**Критерии включения больных в программу исследования:** ХГ или ЯБ ДПК по данным ЭГДС; возраст более 18 лет; подписанное информированное согласие на проведение исследования.

**Критерии исключения больных из исследования:** сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; прием любых антибиотиков в течение месяца до начала текущего лечения; проведенная ранее эрадикационная терапия; прием ИПП за 2- 4 недели до включения в исследование; непереносимость антибиотиков, ИПП, используемых в схемах эрадикационной терапии; осложнения ЯБ, развившиеся во время текущего обострения (перфорация, кровотечения), а также стеноз выходного отдела желудка; наличие в анамнезе оперативных вмешательств на пищеводе, желудке или ДПК; наличие противопоказаний к плановой ЭГДС (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, тяжелые неврологические заболевания, психические нарушения); злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и других психотропных веществ; беременность и лактация.

**Критерии выхода больных из исследования:** пациенты, которые не могли пройти все его стадии исследования или отказывались от дальнейшего участия в исследовании; пациенты, отказывающиеся от выполнения каких-либо диагностических процедур; пациенты, у которых в процессе проведения исследования выявлялись противопоказания к каким-либо видам обследования, при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора; пациенты, которые не могут продолжать участвовать в исследовании по причине развития у них нежелательных явлений на фоне терапии; несоблюдение требований протокола исследования.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 54 лет, которые в течение последнего месяца не переносили острых заболеваний и не имели хронической патологии воспалительно-деструктивного генеза.

Диагнозы ХНГ и ЯБ ДПК устанавливали на основании анамнестических и клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных (эндоскопических и морфологических) методов исследования. Диагностика ХНГ проводилась согласно Хьюстонской классификации [1996], а верификация ЯБ базировалась на критериях, рекомендованных В.Т. Ивашкиным [2002].

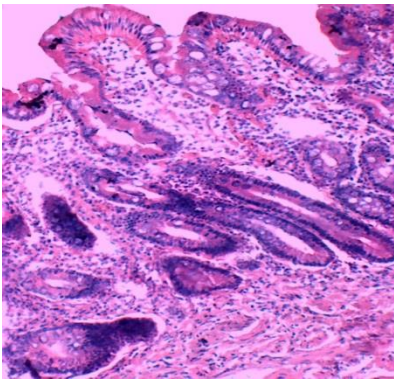
Обследование больных включало: 1) изучение анамнестических данных и динамики клинических проявлений заболевания в процессе лечения; 2) ЭГДС с прицельной биопсией до и после лечения; 3) определение в мазках Н. рylogi в начале и конце курсов лечения; 4) определение уровней провос-



палительных цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) в натошачковой порции желудочного сока до и в конце курсов лечения.

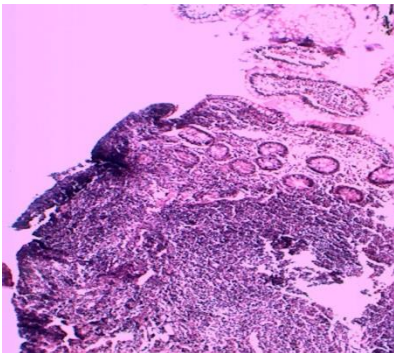
У 32 пациентов исследования проводили и в динамике – через 6 месяцев после окончания лечения.

ЭГДС проводили при помощи эндоскопа фирмы «Olympus GIF-G20» по общепринятой методике. С целью уточнения характера и степени выраженности морфологических изменений СО ГДЗ выполняли биопсию фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК с последующим их гистологическим исследованием на кафедре патологической анатомии ДГМУ под руководством заведующего кафедрой, д.м.н., профессора А.М. Шахназарова (рис. 1, 2).



**Рис.1. Хронический продуктивный поверхностный антрумгастрит с диффузной Т-лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки с примесью гранулоцитов, а также ангиогенезом с гиперемией и отеком. Покровно-ямочный эпителий с повышенной секрецией мукоида.**

**Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20\*10**



**Рис. 2. Хронический продуктивный язвенный дуоденит с зоной некробиоза, массивной лимфоплазмоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией, формированием фолликулоподобных солидных комплексов без светлых центров. Воспалительный инфильтрат распространяется на подслизистую основу. В краевых участках определяются атрофические ворсинки и дезорганизованные крипты.**

**Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10\*10**

При оценке эндоскопических морфологических изменений учитывали выраженность, распространенность и локализацию воспалительных реакций, а также размеры и глубину язвенного дефекта, наличие воспалительного вала вокруг язвы. Степень воспалительного процесса в СО желудка у пациентов ХНГ оценивали по критериям Л.И. Аруина (1993): при 1-й степени

имеется умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки СО; при 2-й – она более демонстративная и захватывает помимо собственной пластинки, эпителий; при 3-й степени, наряду с выраженной инфильтрацией собственной пластинки и эпителия, определяются микроэрозии.

Наличие и степень инфицированности *H. pylori* определяли в гистологических препаратах биоптатов, полученных при эндоскопии из участков СО фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК (при язвенных дефектах) с наиболее выраженными эндоскопически морфологическими изменениями (гиперемия, отек и сглаженность складок слизистой оболочки) до и после лечения. Окрашивание мазков проводили по Гимзе. Диагностику эрадикации (контрольные исследования) проводили через 2 недели после окончания курса антихеликобактерной терапии.

При оценке гистологических препаратов выделяли 3 степени обсемененности СО: слабая степень – до 20 микробных тел в поле зрения (при увеличении X 630); средняя степень – от 20 до 50 микробных тел в поле зрения; высокая степень – более 50 микробных тел в поле зрения.

В настоящее время существует большое количество терапевтических схем лечения хеликобактерной инфекции, наиболее эффективными являются трехкомпонентные с блокатором протонной помпы и 2 антибактериальными препаратами. Тем не менее, ни одна из эрадикационных схем не дает стопроцентной гарантии избавления от хеликобактериоза.

В своей работе мы сочли целесообразным оценить в сравнительном аспекте эффективность, с анализом динамики цитокинового статуса, 3 схем терапии, включающих один ингибитор желудочной секреции и два антихеликобактерных препарата:

- 1) омепразол + кларитромицин + амоксициллин;
- 2) омепразол + кларитромицин + метронидазол;
- 3) омепразол + амоксициллин + метронидазол.

Определение количественного содержания цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в натощаковой порции желудочного сока проводилось иммуноферментным методом (ИФА) с помощью соответствующих иммуноферментных наборов реагентов «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ» для ИФА фирмы «Вектор-Бест», РФ (в соответствии с инструкцией производителя). Желудочный сок забирали натощак, до завтрака, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи, без применения стимуляторов.

**Статистическую обработку результатов исследования** проводили на компьютере при помощи пакета программ «Биостат» и Microsoft Excel. При нормальном распределении выборки использовали критерий Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, - критерий Крускала-Уоллиса. Средние величины представлены в виде среднего арифметического (M) и его

ошибки ( $\pm m$ ). За критический уровень критерия различий принимали значения при  $p=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным результатам, средние уровни (пг/мл) провоспалительных цитокинов в желудочном соке IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в период обострения больных с ХНГ и ЯБ ДПК значительно превышали показатели здоровых лиц. У больных ХНГ среднее значение IL-1 $\beta$  составило  $62,6 \pm 2,2$  пг/мл ( $P=0,024$ ), IL-6 –  $16,5 \pm 1,2$  пг/мл ( $P=0,036$ ), TNF- $\alpha$  –  $34,4 \pm 1,8$  пг/мл ( $P=0,045$ ), а у больных ЯБ ДПК – соответственно  $48,5 \pm 1,9$  пг/мл ( $P=0,032$ ), IL-6 –  $13,2 \pm 1,0$  пг/мл ( $P=0,033$ ) и  $47,7 \pm 2,0$  пг/мл ( $P=0,026$ ).

При обследовании больных после проведенного лечения (больные получали ИПП в сочетании с антибактериальными препаратами) через 2-2,5 недели отмечено существенное снижение уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке одновременно с положительной динамикой клинических и эндоскопических показателей в обеих группах. У больных ХНГ среднее значение IL-1 $\beta$  составило  $32,4 \pm 1,6$  пг/мл, IL-6 –  $8,6 \pm 0,4$  пг/мл, TNF- $\alpha$  –  $30,6 \pm 1,2$  пг/мл, а у больных ЯБ – соответственно  $31,7 \pm 1,3$  пг/мл, IL-6 –  $6,9 \pm 0,4$  пг/мл и  $34,2 \pm 1,5$  пг/мл, т.е. показатели исследованных цитокинов в группах больных значительно снизились, однако полностью не нормализовались.

Таким образом, у больных ХНГ в период обострения, по сравнению с больными ЯБ ДПК, отмечаются более высокие уровни цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6, а у больных ЯБ, наоборот, – более высокий уровень TNF- $\alpha$ . В то же время неполная нормализация уровней IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  после проведенного лечения у больных исследованных групп свидетельствует о незавершенности воспалительного процесса в желудке и ДПК, что требует дополнительной терапевтической коррекции.

Результаты исследования уровней провоспалительных цитокинов у пациентов ХНГ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в СО желудка показали, что чем выше степень активности воспалительного процесса в СО желудка, тем выше уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке, однако степень выраженности их была различной - с повышением активности содержание интерлейкинов значительно нарастало. Так, концентрация IL-1 $\beta$  в желудочном соке при 1-й степени активности составила  $54,7 \pm 1,13$  пг/мл, при 2-й степени -  $59,4 \pm 1,24$  пг/мл; при 3-й степени -  $66,5 \pm 2,20$  пг/мл. Разница между показателями в группах пациентов в зависимости от степени активности воспалительного процесса существенная ( $P<0,05$ ). Аналогичного рода изменения ( $P<0,05$ ) у больных ХНГ в зависимости от степени активности воспалительного процесса выявлялись и по показателям IL-6. Концентрация IL-6 в желудочном соке у паци-

ентов ХНГ 1-й, 2-й и 3-й степени активности составила соответственно  $12,4 \pm 0,37$  пг/мл,  $15,6 \pm 0,36$  пг/мл,  $18,4 \pm 0,41$  пг/мл. Разница между показателями значимая ( $P < 0,05$ ).

Что касается фактора некроза опухоли, то уровни TNF- $\alpha$  в желудочном соке у пациентов ХНГ имели тенденцию к росту, однако различия показателей интерлейкина в секрете между степенями активности (1-й и 2-й, 2-й и 3-й) воспалительного процесса в СО желудка не существенны ( $P > 0,05$ ). Концентрация TNF- $\alpha$  в секрете при 1-й степени активности воспалительного процесса составила  $29,5 \pm 1,81$  пг/мл, при 2-й степени -  $33,3 \pm 2,09$  пг/мл и 3-й степени -  $35,6 \pm 2,62$  пг/мл.

Нормализация уровней показателей IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  после курса лечения имела место лишь у пациентов ХНГ при 1-й степени активности – соответственно  $21,3 \pm 0,82$  пг/мл ( $P = 0,467$ , по сравнению со здоровыми лицами),  $6,0 \pm 0,22$  пг/мл ( $P = 0,274$ ) и  $26,4 \pm 1,07$  пг/мл ( $P = 0,366$ ). При 2-й степени активности данные показатели также заметно снизились и составили соответственно  $25,8 \pm 0,98$  пг/мл ( $P = 0,69$ ),  $7,43 \pm 0,35$  пг/мл ( $P = 0,129$ ) и  $29,4 \pm 1,21$  пг/мл ( $P = 0,357$ ), однако не достигли нормы. При 3-й степени активности уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в желудочном соке, по сравнению со здоровыми лицами, оставались высокими (соответственно  $28,8 \pm 0,94$  пг/мл ( $P < 0,034$ ),  $8,8 \pm 0,37$  пг/мл ( $P < 0,022$ ),  $33,8 \pm 1,68$  пг/мл ( $P < 0,037$ ). При ЭГДС у этих пациентов сохранялись признаки воспаления слабой степени активности.

Таким образом, анализ результатов исследования провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями ГДЗ показывает, что от степени активности воспалительного процесса СО желудка существенно зависит содержание интерлейкинов в желудочном соке. При этом с активностью воспалительного процесса в СО желудка сопряжена концентрация IL-1 $\beta$  и IL-6 в желудочном соке, в то же время, хотя содержание TNF- $\alpha$  в секрете отражает наличие воспаления в СО желудка, однако не зависит от его активности.

У пациентов ЯБ ДПК максимальное повышение концентрации исследованных интерлейкинов в секрете при поступлении в стационар наблюдалось при впервые выявленном варианте течения. У пациентов этой группы содержание IL-1 $\beta$  равнялось  $54,3 \pm 2,4$  пг/мл, тогда как у больных с рецидивирующим и непрерывно рецидивирующим течением заболевания данный показатель был на уровнях соответственно  $46,3 \pm 1,25$  пг/мл и  $40,1 \pm 1,19$  пг/мл. Такого же рода тенденция отмечена при исследовании и других цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ). Так, уровень IL-6 у пациентов с впервые выявленной ЯБ составил  $14,5 \pm 1,0$  пг/мл, рецидивирующим течением –  $13,3 \pm 0,8$  пг/мл и непрерывно рецидивирующим течением –  $12,4 \pm 0,7$  пг/мл; уровень TNF- $\alpha$  – соответственно  $50,3 \pm 2,25$  пг/мл,  $45,5 \pm 1,23$  пг/мл и  $42,2 \pm 1,29$  пг/мл.

При обследовании пациентов после проведенного базисного лечения (ИПП с антибиотиками) (через 2,5-3 недели) в фазу клинической ремиссии показатели интерлейкинов у пациентов с впервые выявленной ЯБ ДПК почти нормализовались: IL-1 $\beta$  – 26,6 $\pm$ 1,2 пг/мл (P>0,05), IL-6 – 6,5 $\pm$ 0,2 пг/мл (P>0,05) и TNF- $\alpha$  – 29,0 $\pm$ 1,14 пг/мл (P>0,05). Тенденцию к нормализации имели показатели интерлейкинов у пациентов с рецидивирующим течением заболевания. У пациентов этой группы IL-1 $\beta$  снизился до 28,2 $\pm$ 1,18 пг/мл (P>0,235), IL-6 – до 6,7 $\pm$ 0,19 пг/мл (P>0,089) и TNF- $\alpha$  – до 30,8 $\pm$ 1,25 пг/мл (P>0,256). В то же время у пациентов с непрерывно рецидивирующим течением ЯБ содержание провоспалительных интерлейкинов в желудочном соке оставалось выше нормы: IL-1 $\beta$  – 30,5 $\pm$ 1,22 пг/мл (P=0,033), IL-6 – 7,1 $\pm$ 0,17 пг/мл (P=0,024) и TNF- $\alpha$  – 34,5 $\pm$ 1,16 пг/мл (P<0,048).

Следовательно, базисная терапия ЯБ ДПК способствовала существенному снижению концентрации провоспалительных цитокинов в желудочном соке одновременно с положительной динамикой клинических и эндоскопических показателей в обеих группах. Однако у пациентов с рецидивирующим течением и, особенно, с непрерывно рецидивирующим течением ЯБ в стадии ремиссии сохранялось минимальное повышение уровня исследуемых интерлейкинов, особенно уровня TNF- $\alpha$ . Сохранение высокого уровня провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли, свидетельствует о незавершенности репаративных процессов, затяжном течении и невозможности защитных реакций организма, что требует дополнительной медикаментозной коррекции.

Результаты исследования уровня IL-1 $\beta$  в желудочном соке у больных ЯБ ДПК в зависимости от длительности язвенного анамнеза показали, что уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке не зависят от длительности язвенного анамнеза. При длительности язвенного анамнеза до 2 лет уровень IL-1 $\beta$  в желудочном соке в периоде обострения заболевания (до лечения) составил соответственно 47,2 $\pm$ 1,31 пг/мл, от 2 до 5 лет - 48,3 $\pm$ 1,22 пг/мл и более 5 лет - 49,5 $\pm$ 1,24 пг/мл. Различия между группами (1-я и 2-я, 2-я и 3-ья, 1-я и 3-ья) незначительны (P>0,05). Такого же рода изменения отмечались у пациентов исследованных групп и со стороны других двух интеркинов – IL-6 и TNF- $\alpha$  в желудочном соке. Не выявлено значимых различий (P>0,05) в показателях провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке у больных ЯБ ДПК и в зависимости от локализации (язва передней или задней стенки).

Анализ показателей провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов ЯБ ДПК в зависимости от размеров язвенных дефектов показал следующее: содержание IL-1 $\beta$  и IL-6 в секрете у пациентов не зависит от размеров язв, в то же время уровень TNF- $\alpha$  в секрете коррелирует с размерами

язвенных дефектов. При язвенных дефектах малых размеров (менее 0,5 см) уровни IL-1 $\beta$  и IL-6 составили соответственно 47,6 $\pm$ 1,32 пг/мл и 5,7 $\pm$ 0,24 пг/мл, средних размеров (0,5-1 см) – соответственно 48,2 $\pm$ 1,23 пг/мл и 6,1 $\pm$ 0,14 пг/мл, больших размеров (более 1,1 см) – соответственно 48,9 $\pm$ 1,12 пг/мл и 6,7 $\pm$ 0,11 пг/мл. Различия между соответствующими показателями у пациентов сравниваемых групп незначительны ( $P>0,05$ ). В то же время концентрация TNF- $\alpha$  в желудочном соке у пациентов при наличии больших размеров язв была существенно выше ( $P<0,05$ ), чем у пациентов с малыми язвенными дефектами: при язвенных дефектах малых размеров концентрация интерлейкина составила 42,1 $\pm$ 1,26 пг/мл, средних размеров – 47,6 $\pm$ 1,35 пг/мл, больших размеров – 52,4 $\pm$ 1,42 пг/мл.

Такого же рода изменения выявлены и при анализе показателей интерлейкинов в зависимости от глубины язвенных дефектов. При этом уровни IL-1 $\beta$  и IL-6 в желудочном соке у пациентов с поверхностными и глубокими язвами существенно ( $P>0,05$ ) не отличались. У больных с поверхностными язвами концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 составили соответственно 47,1 $\pm$ 1,24 пг/мл и 12,0 $\pm$ 0,35 пг/мл, с глубокими язвенными дефектами – соответственно 49,3 $\pm$ 1,86 пг/мл ( $P>0,05$ ) и 14,2 $\pm$ 0,29 пг/мл ( $P>0,05$ ). В то же время установлена отчетливая зависимость уровня TNF- $\alpha$  в желудочном соке от глубины язв: более высокие концентрации его выявлялись у пациентов с глубокими язвами 41,2 $\pm$ 1,36 пг/мл и 51,4 $\pm$ 1,45 пг/мл ( $P<0,05$ ).

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке у больных ХНГ в зависимости от обсемененности *H. pylori* показали, что уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке у пациентов ХНГ как при наличии *H. pylori*, так и при его отсутствии в СО желудка превышают показатель у здоровых лиц. Концентрации интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  у пациентов при наличии *H. pylori* составили соответственно 66,7 $\pm$ 1,7 пг/мл, 17,3 $\pm$ 1,0 пг/мл и 36,4 $\pm$ 1,8 пг/мл, а у пациентов при отсутствии *H. pylori* – соответственно 57,3 $\pm$ 2,4 пг/мл, 14,2 $\pm$ 0,8 пг/мл и 31,8 $\pm$ 1,6 пг/мл. Различия показателей между группами значимые ( $P<0,05$ ). При этом установлено, что чем обсемененность *H. pylori* в СО желудка выражена сильнее, тем больше уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке. У пациентов ХНГ слабой степени инфицированности *H. pylori* содержание интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в желудочном соке составило соответственно 65,2 $\pm$ 1,4 пг/мл, 16,3 $\pm$ 0,5 пг/мл и 35,7 $\pm$ 0,7 пг/мл, при средней степени инфицированности - соответственно 67,0 $\pm$ 1,3 пг/мл, 17,5 $\pm$ 0,6 пг/мл и 36,8 $\pm$ 1,1 пг/мл и при высокой степени инфицированности - соответственно 69,4 $\pm$ 1,2 пг/мл, 18,9 $\pm$ 0,5 пг/мл и 38,1 $\pm$ 0,8 пг/мл. Различия значимы ( $P<0,05$ ) между высокой и слабой степенью

ми инфицированности, а между средней и слабой, высокой и средней степенями инфицированности – недостоверные ( $P>0,05$ ).

Такого же рода изменения провоспалительных цитокинов в зависимости от обсемененности *H. pylori* в СО отмечались и у больных ЯБ ДПК - наибольшие уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  выявлялись при наличии *H. pylori* в СО ДПК. Различия уровня интерлейкинов в секрете между группами при наличии *H. pylori* (IL-1 $\beta$  – 53,1 $\pm$ 2,2 пг/мл, IL-6 – 14,5 $\pm$ 0,7 пг/мл, и TNF- $\alpha$  – 50,2 $\pm$ 2,1 пг/мл) в желудочном соке и при его отсутствии в слизистой оболочке (IL-1 $\beta$  – 37,6 $\pm$ 1,9 пг/мл, IL-6 – 12,1 $\pm$ 0,3 пг/мл, и TNF- $\alpha$  – 42,6 $\pm$ 1,7 пг/мл) в желудочном соке значимые ( $P<0,05$ ).

Уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов ЯБ ДПК коррелируют со степенью обсемененности *H. pylori* СО ДПК. У пациентов ХНГ слабой степени инфицированности *H. pylori* содержание интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в желудочном соке составило соответственно 52,1 $\pm$ 1,2 пг/мл, 13,3 $\pm$ 0,4 пг/мл и 48,4 $\pm$ 1,1 пг/мл, при средней степени инфицированности - соответственно 53,7 $\pm$ 1,2 пг/мл, 14,5 $\pm$ 0,5 пг/мл и 50,7 $\pm$ 1,7 пг/мл и при высокой степени инфицированности - соответственно 55,2 $\pm$ 1,0 пг/мл, 15,4 $\pm$ 0,6 пг/мл и 52,3 $\pm$ 1,4 пг/мл. Различия значимы ( $P<0,05$ ) между высокой и слабой степенями инфицированности, а между средней и слабой, высокой и средней степенями инфицированности – недостоверны ( $P>0,05$ ).

Оценка влияния эффективности различных схем эрадикационной терапии на уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке нами проводилась у 95 пациентов с хроническими заболеваниями ГДЗ (ХНГ и ЯБ ДПК), ассоциированными с *H. pylori*.

Пациентов в зависимости от варианта применяемого лечения мы разделили на 3 группы: 1-ую группу составил 31 больной (15 – с ХНГ, 16 - с ЯБ ДПК), получали омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение 14 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; 2-ую группу - 32 больных (15 - с ХНГ, 17 - с ЯБ ДПК), которым назначали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; 3-ью группу - 32 больных (16 - с ХНГ, 16 - с ЯБ ДПК), больным этой группы давали омепразол по 20 мг 2 раза в течение 14 дней, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

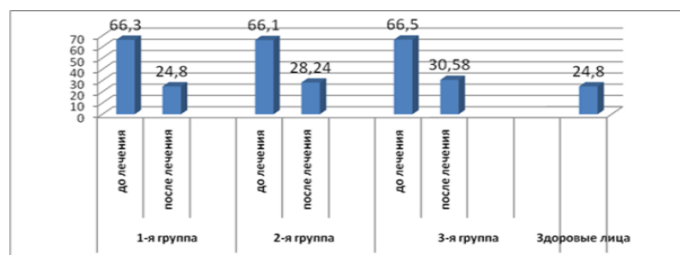
Сравнительный анализ основных клинических синдромов до и после лечения показали, что улучшение на фоне проводимого лечения наступило у пациентов всех групп. Однако болевой и диспепсический синдромы у пациентов 1-й группы купировались значительно быстрее, чем у пациентов 2-й и 3-й групп. У пациентов этой группы средние сроки купирования боли в эпи-

гастральной области составили  $2,7 \pm 0,2$  сутки (2-й группы –  $3,1 \pm 0,2$  сутки, 3-й группы –  $3,4 \pm 0,2$  сутки), симптомы диспепсии (чувство тяжести в подложечной области, тошнота, рвота, изжога) исчезли на  $2,8 \pm 0,1$  сутки (во 2-й и 3-й группах – соответственно на  $3,4 \pm 0,2$  и  $4,0 \pm 0,2$  сутки). Средние сроки купирования локальной болезненности в эпигастральной области у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп в среднем составили соответственно  $5,8 \pm 0,1$ ,  $6,4 \pm 0,2$  и  $7,2 \pm 0,3$  сутки. При ЭГДС, проведенной в среднем через 28 дней от начала лечения, у пациентов 1-й группы рубцовая пластинка луковицы ДПК константирована у 81,2%, во 2-й – у 70,9% и в 3-й группе – у 87,5%.

Таким образом, из приведенных выше данных видно, что наилучший клинико-эндоскопический эффект отмечался в группе пациентов, получивших лечение по схеме омепразол + кларитромицин + амоксициллин.

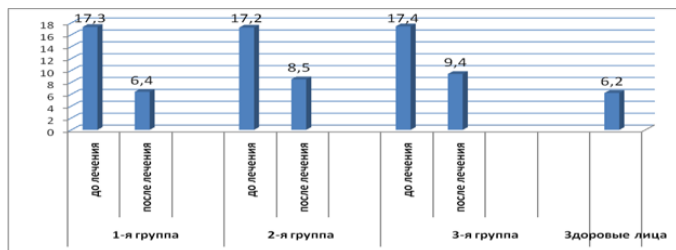
При изучении влияния различных схем медикаментозных препаратов на эрадикацию *H. pylori* в СО ГДЗ было установлено, что используемые комбинации препаратов отличаются различным элиминационным эффектом. При применении первой схемы лечения эрадикация микроорганизма отмечена у 28 (90,3%) из 31 больного, во 2-й группе – у 26 (81,3%) из 32 больных и в 3-й группе – у 24 (75%) из 32 больных. Следовательно, в 1-й группе персистенция (длительное сохранение) *H. pylori* в СО отмечалась у 3, во 2-й группе – у 6 и в 3-й группе – у 8 больных.

Частота эрадикации в группах коррелировала с клинической эффективностью схем медикаментозной терапии: у пациентов 1-й группы, у которых отмечалась высокая эрадикация (90,3% случаев), клинические симптомы заболеваний исчезли раньше ( $3,4 \pm 0,2$  сутки), чем в других группах со сравнительно меньшей эрадикацией *H. pylori*: во 2-й группе –  $4,3 \pm 0,2$  сутки ( $P < 0,05$ ), в 3-й группе –  $4,9 \pm 0,3$  сутки ( $P < 0,05$ ).

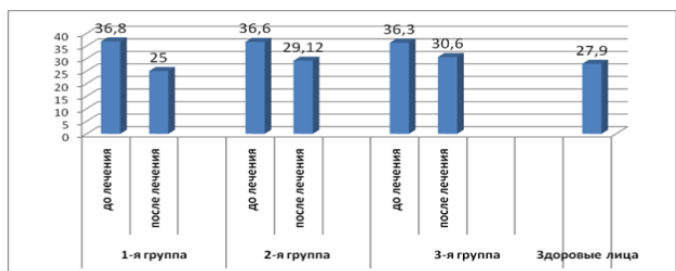


**Рис. 3.** Динамика содержания П-1В в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии





**Рис. 4.** Динамика содержания ИЛ-6 в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии



**Рис. 5.** Динамика содержания TNF- $\alpha$  в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии

Из данных, представленных на рисунках 3 (динамика содержания ИЛ-1 $\beta$ ), 4 (динамика содержания ИЛ-6) и 5 (динамика содержания TNF- $\alpha$ ) видно, что после окончания курса лечения показатели интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ ) снизились во всех группах, однако уровни их нормализовались у пациентов только 1-й группы: концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  составили соответственно 24,8 пг/мл, 6,4 пг/мл и 25 пг/мл ( $P < 0,05$ ). Во 2-й и в 3-й группах уровни цитокинов в секрете, хотя заметно снизились ( $P < 0,05$ ) по сравнению с показателями до лечения, но оставались несколько выше уровня здоровых лиц ( $P > 0,05$ ). У пациентов 2-й группы концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  составили соответственно 28,24 пг/мл, 8,5 пг/мл и 29,12 пг/мл, у пациентов 3-й группы – соответственно 30,58 пг/мл, 9,4 пг/мл и 30,6 пг/мл.

Таким образом, наиболее выраженное снижение содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке на фоне лечения выявлено у пациентов 1-й группы, получивших комбинированную терапию по схеме омепразол+кларитромицин+амоксциллин. У больных 2-й группы (получившие омепразол + кларитромицин + метронидазол) по окончании курса лечения сохранялись незначительные изменения исследуемых интерлейкинов в желудочном соке по сравнению с контролем. У больных 3-й группы (получившие омепразол + амоксициллин + метронидазол) в конце курса лечения, хотя

показатели провоспалительных цитокинов также снижались, но оставались на достаточно высоком уровне по сравнению с показателями здоровых лиц.

Показатели провоспалительных цитокинов по завершении курсов терапии в группах мы анализировали с учетом эффективности эрадикации *H. pylori* из СО ГДЗ.

Как видно из данных, представленных в таблице, во всех группах по окончании курсов проведенных схем лечения уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке при сохранении *H. pylori* в СО ГДЗ превышали таковые у пациентов, у которых произошла санация микробиота, хотя различия были недостоверными ( $P > 0,05$ ) (табл.).

**Таблица. Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) (пг/л) в желудочном соке у пациентов исследуемых групп в зависимости от эффективности эрадикации *H. pylori* из слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (после завершения курсов терапии)**

Провоспалительные цитокины	1-я группа (омепразол + кларитромицин + амоксициллин)		2-я группа (омепразол + кларитромицин + метронидазол)		3-я группа (омепразол + амоксициллин + метронидазол)	
	HP+ (n=3)	HP- (n=28)	HP+ (n=6)	HP- (n=26)	HP+ (n=8)	HP- (n=24)
IL-1 $\beta$	26,2	24,6	29,5	27,9	31,90	30,34
IL-6	7,7	6,2	9,8	8,2	10,3	9,1
TNF- $\alpha$	27,8	24,7	30,1	28,9	32,4	30,0

Таким образом, из схем тройной эрадикационной терапии оптимальной является схема, включающая ИПП (омепразол) в сочетании с двумя антибактериальными препаратами (кларитромицин, амоксициллин). Такое сочетание препаратов более эффективно при лечении ХНГ и ЯБ ДПК, способствует нормализации содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке как следствие снижения или ликвидации заселения пилоро-дуоденальной зоны *H. pylori*.

32 больных ЯБ ДПК мы наблюдали в динамике в течение 6 месяцев. Из них у 17 пациентов после проведенных курсов лечения сохранялся *H. pylori* в СО ГДЗ: у 8 пациентов определялся *H. pylori* слабой степени, у 6 – умеренной степени и у 3 – высокой степени обсемененно-

сти. 3 пациента получали лечение по первой схеме, 6 пациентов – по второй схеме и 8 пациентов – по третьей схеме. Результаты исследования показали, что сохранение повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке у *H. pylori*-позитивных больных коррелирует с высокой частотой рецидивов ЯБ – обострение заболевания (клинико-эндоскопически подтвержденное) чаще (в 53,3% случаев) наблюдалось у больных, у которых в СО выявлялся *H. pylori* (у пациентов с *H. pylori*-негативной формой заболевания обострение в 22,5% случаев). При этом сохранение *H. pylori* в СО в конце курсов лечения у больных ЯБ ДПК в подавляющем большинстве случаев характеризовалось повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в желудочном соке.

На основании полученных данных можно заключить, что хеликобактерная инфекция возможно влияет на процессы воспаления и язвообразования в СО желудка и ДПК, помимо других механизмов, через активацию провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке. Неполная эрадикация *H. pylori* после лечения в период клинико-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ ДПК в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, которые могут служить одной из причин рецидива заболевания.

### **ВЫВОДЫ:**

1. У больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (хронический неатрофический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) в период обострения имеет место повышение продукции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) в тощачковой порции желудочного сока, что связано с активностью воспалительных и деструктивных изменений в слизистой оболочке. Повышение IL-1β и IL-6 в желудочном соке отражает преимущественно активность воспалительного процесса, а TNF-α – глубину и степень язвенно-некротического поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. У больных хроническим неатрофическим гастритом уровни провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) в желудочном соке тем выше, чем выраженнее степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, а у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки уровень TNF-α имеет сопряженность с характером течения язвенной болезни, протяженностью и глубиной воспалительно-некротических процессов.

3. При впервые выявленной язвенной болезни двенадцатиперстной

кишки уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке на фоне лечения достигают нормы по сравнению с рецидивирующим и непрерывно рецидивирующим течением заболевания. Сохранение повышенных показателей цитокинов в желудочном соке у больных с рецидивирующим течением заболевания в стадии клинической ремиссии указывает на незавершение репаративных процессов в слизистой оболочке желудка, что требует дополнительной терапевтической коррекции.

4. У хеликобактер-позитивных больных с хроническим неатрофическим гастритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки средние значения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке значимо выше, чем у лиц, не инфицированных хеликобактером. Уровень цитокинов в желудочном соке тем выше, чем сильнее выражена обсемененность *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

5. Из использованных схем тройной эрадикационной терапии у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки оптимальной является комбинация, включающая омепразол в сочетании с кларитромицином-амоксциллином, чем схемы, включающие омепразол-кларитромицин-метронидазол и омепразол-амоксциллин-метронидазол. Комплексная терапия, сочетающая омепразол, кларитромицин и амоксициллин у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*, приводит к нормализации клинико-эндоскопической картины, эрадикации *Helicobacter pylori*, а также достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В программу комплексного обследования больных с хроническим неатрофическим гастритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки рекомендуется включать определение содержания уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке. Исследование их содержания у больных с гастродуоденальной патологией важно для определения активности воспалительного процесса, глубины поражения слизистой оболочки желудка, что позволяет использовать предложенные тесты для объективной оценки тяжести заболевания и эффективности применяемых стандартов терапии.

2. Определение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в желудочном соке в динамике может служить дополнительным лабораторным критерием контроля эффективности лекарственной терапии при хронических воспалительно-деструктивных

заболеваниях гастродуоденальной зоны. Сохранение высоких уровней интерлейкинов в период клинической ремиссии после лечения требуют дополнительной медикаментозной коррекции.

3. Научные и основные методические положения диссертации могут быть использованы при преподавании курса внутренних болезней на кафедрах внутренних болезней ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ и гастроэнтерологических отделениях стационаров и амбулаторно-поликлиническом звене.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Акбиева Д.С. Эффективность влияния схем эрадикационной терапии на содержание провоспалительных цитокинов в желудочном соке у больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с *Helicobacter pylori* / Э.М. Эседов, Д.С. Акбиева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2017, выпуск 148, №12. – С. 14-19.

2. Акбиева Д.С. Роль провоспалительных цитокинов в желудочном соке при хроническом гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Э.М. Эседов, Д.С. Акбиева // Вестник ДГМА, 2017, №3 (24). С. 8-11.

3. Акбиева Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны / Д.С. Акбиева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - №2 - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26324> (дата обращения: 24.07.2017).

4. Акбиева Д.С. Цитокиновый спектр при воспалительных заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода / Э.М. Эседов, Д.С. Акбиева // Вестник ДГМА, 2014, №4 (13).С. 69-74.

5. Акбиева Д.С. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / Э.М., Эседов, Д.С. Акбиева // Проблемы экологической медицины: Материалы III Республиканской научно-практической конференции. Махачкала: ДГМА МЗ РД, 27.11.2014 г. ч.1.- С. 144-149.

6. Акбиева Д.С. Содержание провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов с хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Д.С. Акбиева // iScience. Актуальные научные исследования в современном мире. Сборник тезисов. Выпуск 1 (21). Часть 2. Переяславль-Хмельницкий, 2017.- С. 7-10.

7. Акбиева Д.С. Содержание цитокинов в желудочном соке у больных с заболеваниями гастродуоденальной области / Д.С. Акбиева // XII Международная (XXI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. - Москва, 2017. – С. 95.

8. **Акбиева Д.С.** Содержание провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов с воспалительными заболеваниями гастроудоденальной зоны / Э.М. Эседов, **Д.С. Акбиева** // Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардиологии и ревматологии в терапевтической практике». - Махачкала, 2017. – С. 165-168.

9. **Акбиева Д.С.** Изменение содержания интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  в желудочном соке у пациентов с хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / **Д.С. Акбиева** // Материалы 65-й Всероссийской юбилейной научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Махачкала, 2017. – С. 25-26.

10. **Акбиева Д.С.** Содержание провоспалительных цитокинов в желудочном соке при хроническом гастрите и язвенной болезни / **Д.С. Акбиева** // I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной». I Всероссийская конференция молодых терапевтов. – М., 2017. – С. 4.

11. **Акбиева Д.С.** Динамика провоспалительных цитокинов в желудочном соке при кислотозависимых заболеваниях / Э.М. Эседов, **Д.С. Акбиева** // II Съезд терапевтов Республики Дагестан. 34 Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ. – Махачкала. –2017. – С. 62-63.

12. **Акбиева Д.С.** Содержание цитокинов в желудочном соке у больных с заболеваниями гастроудоденальной области / **Д.С. Акбиева** // Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Знания молодых для развития теоретической и клинической медицины». – Махачкала, 2017. – С. 16-18.

13. **Акбиева Д.С.** Роль провоспалительных цитокинов в патологии гастроудоденальной зоны / Э.М. Эседов, **Д.С. Акбиева** // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию ДГМУ. – Махачкала, 2017. – С. 206-208.

14. **Акбиева Д.С.** Содержание провоспалительных цитокинов в желудочном соке при хроническом гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Э.М. Эседов, **Д.С. Акбиева** // VII Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа, посвященной 85-летию ДГМУ. – Махачкала, 2017. – С. 93-94.

15. **Акбиева Д.С.** Цитокиновый профиль желудочного сока при хроническом гастрите и язвенной болезни / Э.М. Эседов, **Д.С. Акбиева** // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Материалы Двадцать третьей Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. Приложение №50. Москва, 2017, №5, Том 27.–С. 27.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ДГМУ – Дагестанский государственный медицинский университет  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИПП – ингибитор протонной помпы  
ХНГ – хронический *H. pylori*-ассоциированный (неатрофический) гастрит  
ЯБ – язвенная болезнь  
РД – Республика Дагестан  
РФ – Российская Федерация  
СО – слизистая оболочка  
СО ГДЗ – слизистая оболочка гастродуоденальной зоны  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия  
*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

Сдано в набор 13.08.2018 г. Подписано в печать 14.08.2018 г.  
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Печ. л. 1,5.  
Тираж 100, заказ 90.

Издательско-полиграфический центр ДГМУ  
г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1.