

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Акбиева Дина Саликовна

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

14.01.04 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Э.М. Эседов**

Махачкала - 2018

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И РОЛЬ ЦИТОКИНОВ	
В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ	
ЗОНЫ.....	
1.1. Цитокины: краткая характеристика и их роль в патологии.....	12
1.2. Роль цитокинов в развитии гастродуоденальной патологии.....	20
1.3. Антихеликобактерная терапия: современное состояние проблемы.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	35
2.2. Метод иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА) для определения уровней цитокинов в желудочном соке.....	56
2.3. Статистические методы.....	57
ГЛАВА 3. СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ	
ЦИТОКИНОВ (IL-1β, IL-6 и TNF-α) В ЖЕЛУДОЧНОМ	
СОКЕ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУО-	
ДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....	
3.1. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных хроническим неатрофическим гастритом и язвенной болезнью двенадца- типерстной кишки.....	59
3.2. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6	

и TNF- α) в желудочном соке у больных хроническим неатрофическим гастритом в зависимости от степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.....	62
3.3. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от характера течения, длительности язвенного анамнеза, локализации, размеров и глубины язвенных дефектов.....	65
3.4. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных хроническим неатрофическим гастритом и язвенной болезнью двенадца- типерстной кишки в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки хеликобактер пилори.....	74
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СХЕМ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕ- НАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С HELICO- БАКТЕР PYLORI.....	.81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГМУ – Дагестанский государственный медицинский университет

ИПП – ингибитор протонной помпы

ХНГ – хронический *H. pylori*-ассоциированный (неатрофический) гастрит

ЯБ – язвенная болезнь

РД – Республика Дагестан

РФ – Российская Федерация

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

H. pylori – *Helicobacter pylori*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. 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 и язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки [42, 62, 108, 109, 123].

В последние годы проведен ряд научных исследований, которые расширили наши представления о механизмах патогенеза заболеваний гастродуоденальной зоны. Исследования такого рода продолжаются и в настоящее время. Одним из важных направлений в изучении патогенеза кислотозависимых заболеваний современной иммунологии является определение роли про- и противовоспалительных цитокинов в иммунном и воспалительном ответе. На сегодняшний день накоплен обширный фактический материал, касающийся патогенетической роли ключевых, наиболее значимых цитокинов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [2, 23, 25, 77, 88, 100, 113, 121, 122, 124, 141, 156]. Тем не менее, многие вопросы, связанные с участием цитокинов в процессах ульцерогенеза, повреждения, защиты и репарации слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки остаются недостаточно выясненными. Имеющиеся данные, посвященные проблеме про- и противовоспалительных цитокинов при гастродуоденальной патологии, касаются, в основном, их определения в сыворотке крови. Между тем очевидна ограниченность получаемой информации о состоянии цитокинового профиля при исследовании его в крови, поскольку цитокины в первую очередь регулируют развитие местных воспалительных, иммунных и репаративных реакций в тканях [80].

В этой связи представляет значительный клинический интерес изучение цитокинового статуса непосредственно в очаге воспаления. Оценка

особенностей изменения цитокинового профиля в желудочном соке при заболеваниях гастродуоденальной локализации (в том числе *Helicobacter 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 двенадцатиперстной кишки, 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-1β, IL-6 и TNF-α) в желудочном соке у больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (хронический неатрофический гастрит – ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки) в зависимости от стадии (фазы) заболеваний (обострение, ремиссия), степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (у больных ХНГ), характера течения язвенного процесса, а также от наличия или отсутствия *H. pylori* в слизистой оболочке. Установлена роль IL-1β, IL-6, TNF-α в поддержании воспалительного процесса и развитии деструкции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Отмечено, что у хеликобактер-положительных больных с гастродуоденальной патологией уровни провоспалительных цитокинов значимо выше, чем у лиц, не инфицированных хеликобактером. Неполная эрадикация *H. pylori* после лечения в период клинко-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки 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 двенадцатиперстной кишки оптимальной является схема, включающая ингибитор протонной помпы (омепразол) в сочетании с двумя

антибактериальными препаратами (кларитромицин+амоксициллин). 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 слизистой оболочке гастродуоденальной зоны роли провоспалительных цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) позволяет рекомендовать включение исследования их в желудочном соке у пациентов ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки 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 двенадцатиперстной кишки позволяет более эффективно элиминировать инфекционный фактор из пилоро-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 акты 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 результатов 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-амоксициллин) при лечении ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов в желудочном 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, 34-й Межрегиональной конференции РНМОТ (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».

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

Получен патент РФ на изобретение «Способ диагностики активности язвенной болезни 12-перстной кишки» № 2657786.

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://science-education.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, иллюстрирована 22 рисунками, содержит 19 таблиц и два клинических примера. Список литературы включает 143 отечественные и 63 иностранные источники.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Хронические гастродуоденальные заболевания (ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки), несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и терапии, остаются актуальной проблемой современной медицины [19, 42, 62, 108, 109, 124, 126, 142, 176, 179]. Медико-социальное значение указанных патологий определяется не только значительным распространением, но и склонностью их к затяжному, рецидивирующему течению, снижением качества жизни пациентов, формированием осложненных форм заболеваний, в ряде случаев приводящих к инвалидизации [14, 76, 104, 109, 114].

В последние годы был проведен ряд научных исследований, которые расширили наши представления о механизмах патогенеза заболеваний гастродуоденальной зоны. Исследования такого рода продолжаются и в настоящее время. Одним из таких важных направлений современной иммунологии является изучение роли провоспалительных цитокинов в иммунном и воспалительном ответе, в том числе и при гастродуоденальной патологии.

1.1. Цитокины: краткая характеристика и их роль в патологии

Цитокины представляют собой группу иммуномодуляторных белков, которые действуют как гуморальные регуляторы, и как в норме, так и при патологии модулируют активность клеток и тканей [8, 43, 78, 88, 113, 165]. Своего рода аналогами цитокинов являются такие сигнальные молекулы, как пептиды и пептидные гормоны [116]. Их также называют первичными

медиаторами воспаления, которые выполняют функцию по сохранению гомеостаза внутренней среды организма от экзо- и эндогенных патогенов [60].

Цитокины продуцируются активированными клетками, преимущественно лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами в ответ на внешние, внеклеточные стимулы [55, 113, 144, 158, 162,167, 171, 183, 188, 193, 195, 196, 200]. Кроме этих клеток, в синтезе цитокинов принимают участие фибробласты, эндотелиальные, эпителиальные и другие (практически все ядродержащие) клетки. В зависимости от типа продуцирующих клеток (лейкоциты, моноциты) цитокины обозначают как интерлейкины (ИЛ), монокины и др. [39, 105].

В настоящее время известно более 100 разновидностей цитокинов. Среди них выделяют следующие группы [59, 112, 125, 201]:

- интерлейкины со сложившимися порядковыми номерами (ИЛ-1 – ИЛ-25 или IL-1 – IL-25);
- интерфероны (ИФ α , β , γ);
- факторы некроза опухоли (TNF α , LIGHT, CD27-ligand и др.);
- колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ);
- факторы роста (ФРЭ, ФРФ, ТФР-бета);
- хемокины (MCP-1, RANTES, MIP-2, PF-4).

Между отдельными цитокинами может существовать определенное сходство, гомология на уровне ДНК и аминокислотных последовательностей, вместе с тем они достаточно разнородны, представлены рядом изоформ [47].

Следует также отметить, что разные клетки могут синтезировать одни и те же цитокины, в то же время, одни и те же клетки могут вырабатывать разные цитокины [112]. Одни цитокины могут усиливать действие других цитокинов, но могут и наоборот – нейтрализовать, ослаблять этот эффект [43, 113].

Синтез цитокинов запрограммирован генетически [9]. В его регуляции принимают участие специфические и неспецифические ингибиторы и антагонисты. Последние представляют собой молекулы, гомологичные

определенным цитокинам, способные связываться со специфическим рецептором клетки, не вызывая передачи сигналов внутрь её, т.е. действуют как конкурентные ингибиторы.

Цитокины имеют короткий период жизни. После выделения клетками-продуцентами 50% циркулирующих цитокинов интернализуются в течение 30 минут [37]. Катаболизированные цитокины выводятся из организма печенью и почками.

Цитокины обеспечивают передачу сигнала между клетками, как в физиологических условиях, так и при действии различных патогенных факторов – инфекционных микроорганизмов, механических, термических, химических травм [23]. При этом все цитокины действуют на клетку-мишень через специфические цитокиновые рецепторы [105]. Синтезированный цитокин выделяется на поверхность клетки, взаимодействует с рецепторами соседних клеток, передавая сигнал от клетки к клетке [80, 137]. Сложный характер этих сигналов объясняется тем, что каждый цитокин может подавлять или активировать несколько процессов (в том числе синтез свой или других цитокинов), образование рецепторов на поверхности клеток.

У здоровых содержание цитокинов минимально, выявляется лишь в следовых количествах, микрообъемах, достаточных для проявления биологического эффекта. При патологических состояниях общее число и содержание отдельных цитокинов резко возрастает [117, 169]. Повышенный синтез цитокинов приводит к активации множества самых разных типов клеток, причем свою активность цитокины могут проявлять и в очень маленьких концентрациях [34, 103]. Поэтому подавление синтеза или активности некоторых цитокинов может изменить течение воспалительного процесса.

Среди всех цитокинов есть те, которые преимущественно способствуют воспалительному процессу (провоспалительные) (IL-1, IL-6, IL-12, TNF α , IFN α , IFN β , IFN γ , хемокины – IL-8, MCP-1, RANTES и др.), и те, которые

препятствуют его развитию (противовоспалительные) (IL-4, IL-10, TGF β и др.) [22, 39, 87, 105].

Провоспалительные цитокины могут секретировать 90% лимфоцитов, 60% макрофагов тканей [112]. Выработку их стимулируют инфекционные микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибки, паразиты), продукты их жизнедеятельности, токсины, метаболиты, а также измененные, модифицированные клетки собственного организма, некоторые белки растительного происхождения, лекарственные, пищевые аллергены и др. [6, 47, 143].

Наиболее значимыми провоспалительными цитокинами являются фактор некроза опухоли (ФНО α или TNF α) и интерлейкины 1 (ИЛ-1 или IL-1) и 6 (ИЛ-6 или IL-6) [105]. 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 α) начинается на месте внедрения микроорганизма (в клетках слизистой оболочки, 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 (ИЛ-8 и других) и тем самым активируют клетки на продукцию медиаторов воспаления (лейкотриенов, простагландинов, гистамина, оксида азота и других) [112]. Кроме локального действия, эти цитокины оказывают еще и системное: активируют иммунную, эндокринную, нервную системы и систему гемопоеза.

ИЛ-1 является цитокином, открытым одним из первых. Первоначально он был описан как фактор, вызывающий повышение температуры, контролирующей активность лейкоцитов, увеличивающий пролиферацию

клеток костного мозга и приводящий к дегенеративным изменениям в суставах. Позже было обнаружено, что существуют два сходных интерлейкина 1: альфа и бета, которые контролируются самостоятельными, близкосцепленными неаллельными генами [105]. У человека доминирующей формой является ИЛ-1бета. Главными источниками ИЛ-1 в организме являются моноциты и макрофаги, а также фибробласты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, натуральные киллеры и др.

Одно из наиболее существенных свойств ИЛ-1 – стимуляция пролиферации антигенчувствительных Т-лимфоцитов. Механизм его действия заключается в индукции синтеза ИЛ-2 и ИЛ-4 – ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами [105]. Кроме того, ИЛ-1 усиливает экспрессию рецепторов к ИЛ-2 и ИЛ-4, что создает условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов. ИЛ-1 оказывает ростстимулирующее действие на В-клетки через активацию экспрессии рецептора к другому цитокину – ИЛ-2. Известно также опосредованное участие ИЛ-1 в дифференцировке В-лимфоцитов. Сам по себе он не обладает дифференцирующей активностью, но обеспечивает трансформацию примированных клеток в антителопродуценты в сочетании с другими цитокинами.

Особое место среди цитокинов занимает ФНО α . Синтез его осуществляется моноцитами/макрофагами, НК-клетками, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, тучными клетками, гладкомышечными клетками, эндотелиальными клетками и др. [105]. Как известно, воспалительный ответ в месте проникновения патогена характеризуется появлением локального инфильтрата, покраснением, болью, повышением температуры. Все эти патологические нарушения связаны с ФНО α , являющимся пирогеном [147, 203]. При хроническом воспалении этот медиатор активирует катаболические процессы, тем самым способствует развитию симптомов многих хронических заболеваний [139]. Под влиянием ФНО α увеличивается диаметр сосудов в очаге инфекции. Это приводит к локальному

усилению кровотока и проницаемости сосудов, что обеспечивает концентрацию иммуноглобулинов, комплемента и других функционально значимых 30 белков в очаге проникновения инфекции [172]. ФНО α провоцирует экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальные клетки, в результате чего усиливается приток фагоцитов в очаг воспаления, что крайне важно для локализации инфекции [149]. Кроме того, действие ФНО α резко увеличивает образование макрофагами и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов. Он также стимулирует продукцию ИЛ-1бета, являющегося главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [105, 112, 113].

ИЛ-6 является первым открытым и наиболее изученным миокином [21]. ИЛ-6 синтезируется активированными макрофагами и моноцитами, меньше фибробластами, эндотелиальными клетками при воспалении, воздействии бактериальных эндотоксинов, гипоксии, травмах [105]. Биологическая роль ИЛ-6, в первую очередь, заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, вызревание В-клеток, усиление гемопоэза, синтез С-реактивного белка в печени) [105]. Результаты исследований последних лет показали, что наряду с участием в регуляции иммуновоспалительных реакций, ИЛ-6 является активным компонентом регуляции метаболических процессов, контролирует энергетический баланс организма и катализирует потоки энергетических субстратов [20, 31, 93, 185, 191]. Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ФНО α . Однако основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [105]. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунocyтах, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. Участвуя в работе иммунной

системы, ИЛ-6 стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, увеличивает выработку всех классов иммуноглобулинов, усиливает рост опухолевых клеток при множественной миеломе.

После встречи с антигеном, специализированные клетки первоначально выделяют ИЛ-1 и ФНО α , а только потом ИЛ-6 [116]. Последний тормозит выделение предшественников. ИЛ-6 является цитокином, который завершает воспалительную реакцию.

В целом провоспалительные цитокины способны вызывать около 50 разных биологических эффектов, причем мишенями их могут оказаться практически все ткани и органы. При этом действуют провоспалительные цитокины очень эффективно и быстро [116].

Контроль за действием провоспалительных цитокинов осуществляется противовоспалительными цитокинами, к которым относятся ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) [112]. Они не только могут подавлять синтез провоспалительных цитокинов, но и способствовать синтезу рецепторных антагонистов интерлейкинов.

Следовательно, соотношение между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами является важным звеном в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса. От этого баланса зависит как течение болезни, так исход ее.

В завершении следует отметить, что, обладая широким спектром биологических свойств, цитокины индуцируют и регулируют такие физиологические и патологические процессы, как рост, пролиферацию, старение клетки, апоптоз, гемопоэз, воспаление, иммунный ответ, метаболизм, регенерацию тканей и др. [8, 43, 59]. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции [24, 53, 54]. Именно цитокины стимулируют

выработку факторов свертываемости крови в клетках эндотелия сосудов, продукцию хондролитических ферментов, способствуют образованию рубцовой ткани [105]. Следовательно, цитокины служат организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс патофизиологических сдвигов при внедрении патогенов. Образно говоря, с помощью цитокинов клетки иммунной системы общаются друг с другом и с остальными клетками организма, передавая от цитокин-продуцирующих клеток команды на изменение состояния клеток-мишеней.

На основании вышеизложенного можно отметить следующее:

1) цитокины, являясь начальным звеном активации иммунного воспаления, определяют эффективность и тип иммунологического реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в развитии системных и местных воспалительных, иммунных реакций в тканях. При этом сбалансированная продукция цитокинов имеет важное физиологическое значение, а нарушения в цитокиновом балансе вносят существенный вклад в развитие и течение патологического поражения любого органа и ткани организма;

2) важная особенность цитокинов, отличающая их от других биологических жидкостей, заключается в том, что они не производятся "в запас", не депонируются, не циркулируют долго в кровеносной системе, а производятся "по требованию", живут короткое время и оказывают генерализованное и местное воздействие на ближайшие клетки-мишени;

3) уровни цитокинов в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной и ретикуло-макрофагальной систем. Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях, например, в желудочном соке, смывах из полостей, слезе, спинномозговой жидкости, моче и т.д.

1.2. Роль цитокинов в развитии гастродуоденальной патологии

В развитии и течении заболеваний органов пищеварения в настоящее время важную роль отводят нарушениям цитокинового звена иммунитета [33, 128, 174, 190]. В связи с этим, все возрастающее диагностическое значение в практической гастроэнтерологии приобретает определение уровня цитокинов в биологических средах при хронических заболеваниях пищеварительной системы, в том числе и гастродуоденальной области [16, 44, 115].

На сегодняшний день накоплен обширный фактический материал, касающийся патогенетической роли ключевых, наиболее значимых цитокинов при заболеваниях гастродуоденальной локализации [129]. При этом в достаточно большом количестве исследований показано, что цитокины являются важными факторами повреждения слизистой оболочки пилородуоденальной зоны [90].

Наиболее широко у больных с хронической гастродуоденальной патологией исследована концентрация провоспалительных цитокинов в крови [25, 26, 174]. Ряд исследований посвящен изучению у больных хроническим гастродуоденитом и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки продукции цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, которые рассматриваются в числе одних из ключевых цитокинов, участвующих в развитии воспалительного процесса и регуляции иммунного ответа [44, 84, 115, 129, 164]. При этом приводят достаточно противоречивые сообщения. Так, Кирнус и соавт. [44] у детей с хроническими заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта выявили значимое снижение ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови относительно здоровых детей. Гуреев А.Н. [26] в своей работе обнаружил значимо низкие уровни ИЛ-10 в сыворотке крови у детей с ЯБ двенадцатиперстной кишки относительно здоровых и детей с хроническими заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта без эрозивно-язвенных изменений слизистой. Однако другие исследователи [145] выявили увеличение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови при обострении ЯБ.

Рядом отечественных и зарубежных исследователей установлены особенности цитокинового статуса при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях гастродуоденальной локализации [3, 168]. Считается, что *H. pylori* потенцирует синтез провоспалительных цитокинов [90]. В работе Степченко А.А. и соавт. [113] отмечено, что у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки имеет место провоспалительная цитокинемия (увеличение концентрации ИЛ-1бета, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α , интерферона- γ в сыворотке крови). Сравнительная оценка провоспалительной цитокинемии у пациентов ЯБ без персистенции *H. pylori* и у больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, выявила достоверно более высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов ЯБ, инфицированных *H. pylori*. При этом максимальная концентрация провоспалительных цитокинов в крови отмечена у пациентов ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом *H. pylori*. Однако Bayraktaroglu T. и соавт. [145] не обнаружили достоверных различий в содержании ИЛ-6 сыворотки крови между *H. pylori*-положительными и *H. pylori*-отрицательными группами при обострении ЯБ.

На сегодняшний день считается, что реализация иммунного ответа при *H. pylori*-ассоциированном гастрите происходит по Th1 пути [120, 121, 178, 194]. Тем не менее, имеющиеся данные неоднозначны. Так, в исследовании Goll R. и соавт. [156] выявлена экспрессия генов цитокинов, которые секретируются и Th1, и Th2-лимфоцитами.

Выявлена также связь секреции цитокинов в зависимости от генотипа инфекции *H. pylori*. Y.J. Chang и соавт. [2004] обнаружили, что Cag-положительная *H. pylori* инфекция индуцирует образование в слизистой оболочке желудка цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , в то же время Cag-отрицательная инфекция *H. pylori* индуцирует секрецию только ИЛ-1 и ИЛ-8.

Важным показателем изменения цитокинового профиля при хронической гастродуоденальной патологии является исследование спонтанной и ФГА-индуцированной продукции цитокинов клетками периферической крови. В норме спонтанная продукция данных интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-8 равна нулю [32]. У пациентов с ХГ уровни спонтанной и продигозан-индуцированной продукции как ИЛ-8, так и ИЛ-2, значимо повышаются у *H. pylori*-ассоциированных пациентов по сравнению с неинфицированными и со здоровыми людьми. При этом уровень спонтанной продукции ИЛ-8 коррелирует со степенью тяжести морфологических изменений в слизистой оболочке желудка, а уровень продигозан-индуцированной продукции ИЛ-8, наоборот, снижается, достигая минимальных значений с эрозивно-язвенными повреждениями [32]. При оценке же изменений ФГА-индуцированной продукции ИЛ-2 у пациентов, ассоциированных с *H. pylori*, отмечено снижение этого показателя в группе с эрозивно-язвенными дефектами в слизистой оболочке желудка по сравнению с группой с поверхностными изменениями [32]. В исследовании Осадчук М.М. и соавт. [90] отмечено, что ИЛ-8, в свою очередь, способствует увеличению экспрессии Reg-протеина, что ассоциируется с повышенной пролиферацией эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, инфильтрацией слизистой полиморфноядерными лейкоцитами и хронизацией воспаления.

В другом исследовании [102] отмечено, что при ХГ, ассоциированном с *H. pylori*, наблюдается статистически значимое увеличение спонтанной и ФГА-индуцированной продукции ИЛ-8 по сравнению с контролем. При гиперсекреции ИЛ-8 выявлялось относительное снижение сегментоядерных нейтрофилов и повышение абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови. Наряду с этим, отмечалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

В отдельных исследованиях [77] показана способность провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 индуцировать на эндотелиоцитах экспрессию молекул адгезии, облегчающих миграцию моноцитов и нейтрофилов из сосудов в ткани. ИЛ-8 повышает внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ и тем самым может стимулировать эндотелиальную адгезию нейтрофилов и экстравазацию, способствовать их дегрануляции, выбросу лейкотриенов, лизосомальных ферментов и активных кислородных радикалов, повреждающих слизистую оболочку желудка [78]. Кроме того, возможна реализация ulcerогенного действия кортикостероидных гормонов, увеличение уровня которых опосредовано индукцией ИЛ-1 β , что, в конечном счете, способствует гиперсекреции соляной кислоты и пепсиногенов, уменьшению слизиобразования, ухудшению регенераторных процессов [127]. Важным механизмом повреждения ИЛ-1 β , ИЛ-8 является нарушение кровоснабжения слизистой оболочки под их действием за счет усиления свертывания крови, угнетения фибринолиза, развития тромбозов в микроциркуляторном русле и кровоизлияний в тканях [77, 78]. Кроме того, отмечено, что показатели ИЛ-4 и ИЛ-10 в фазе обострения воспалительного и особенно ulcerозного процесса имеют минимальные значения, нарастают при прогрессировании атрофии слизистой оболочки желудка, ограничивая действие провоспалительных цитокинов и усиливая репарацию слизистой.

Как отмечают некоторые исследователи [63, 64, 67], прогрессированию воспалительного процесса, атрофических изменений слизистой оболочки желудка, созданию условий для колонизации *H. pylori* может способствовать выраженное угнетение секреции соляной кислоты под действием ИЛ-1 β и в меньшей степени ИЛ-17. При этом реализуются цитопротективные эффекты ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, которые проявляются индукцией выработки простагландина E₂ и серотонина, повышающих продукцию слизи и бикарбонатов в слизистой оболочке желудка [110, 165]. Установлено, что ИЛ-1 β ,

ИЛ-17 могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, синтез в них простагландина E₂, металлопротеиназ, коллагеновых белков I и III типа [15]. ИЛ-17 также стимулирует секрецию PGE₂, снижающего кислотообразование слизистой оболочки желудка [48, 77, 78, 165]. Угнетение кислотной продукции, в свою очередь, усиливает колонизацию *H. pylori*, что способствует прогрессированию воспалительного процесса, атрофических изменений слизистой оболочки желудка [70].

В некоторых работах приведены данные, свидетельствующие о стимуляции ИЛ-2 продукции гастрина и гистамина клетками слизистой оболочки желудка, что в конечном счете усиливает кислото- и пепсинообразование, уменьшает продукцию гастромукопротеидов [127]. С другой стороны, индуцированная ИЛ-1, ИЛ-2 секреция гастрина и ацетилхолина может повышать Ca²⁺ в клетках слизистой оболочки желудка, способствуя увеличению количества цГМФ и активации синтеза ДНК, и тем самым играя важную роль в клеточной пролиферации; последующее накопление цАМФ стимулирует дифференцировку клеток [110].

Результаты исследования отдельных авторов [190] показывают, что ИЛ-18 может способствовать выраженной инфильтрации слизистой оболочки желудка моноцитами, блокировать активацию Т-хелперов 2-го типа, что сопровождается низким уровнем ИЛ-4.

В некоторых работах авторами отмечено, что усиление синтеза ИЛ-18 приводит к блокированию роста и пролиферации эндотелиоцитов, угнетению ангиогенеза, останавливает формирование новых сосудов, регрессирует растущие сосуды [76, 77].

Есть также работы, в которых проведено сравнительное исследование содержания цитокинов в крови и гомогенатах биоптатов желудка. В частности, в исследованиях Гуреева А.Н. [25], Хафизовой Г.Н. [124] выявлены различные концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 в зависимости от гастродуоденальной патологии и

возраста. А в исследовании Соколовой Г.Н. и Потаповой В.Б. [110] установлено, что уровни сывороточных и тканевых цитокинов при ЯБ желудка изменяются однонаправленно, при этом в сыворотке крови увеличение концентрации более выражено, чем в слизистой оболочке, и отражает динамику патологического процесса.

Однако, как мы отметили выше, наиболее информативным в настоящее время считают определение цитокинов на местном уровне (в соответствующих тканях или жидкостях), так как цитокины в первую очередь регулируют развитие местных воспалительных, иммунных и репаративных реакций в тканях. Цитокины являются близкодействующими медиаторами межклеточных взаимодействий и в норме они практически не попадают в системную циркуляцию, а действуют локально в тканях в месте их выработки [7, 43, 79, 86]. Однако в литературе работ, посвященных исследованию цитокинов в естественных тканях или жидкостях, значительно мало. В частности, имеются единичные исследования, посвящённые изучению цитокинов в желудочном соке при гастродуоденальной патологии. Так, в работе Галовой Е.А. [23] отмечено, что хронический гастрит у детей дошкольного возраста сопровождается увеличением концентрации ИЛ-1бета, ФНО α и ИЛ-4 в натошковой порции желудочного сока, степень повышения ИЛ-1бета связана с периодом заболевания, а уровень ФНО α коррелирует с выраженностью и активностью воспаления. V. Koussoulas и соавт. [170] при определении ИЛ-10 в желудочном соке у взрослых, страдающих ЯБ, значимых различий относительно условно здоровых людей не обнаружили.

В литературе также имеются данные о дозозависимом ингибирующем эффекте TNF α на базальную и стимулированную кислотопродукцию, осуществляемом на пострецепторном уровне [49].

В исследованиях, посвященных исследованию продукции цитокина ИЛ-4 при колонизации слизистой оболочки желудка бактериями *H. pylori*, выявлена

способность свежеизолированных Т-клеток к продукции небольших количеств этого цитокина, однако отличия между количеством ИЛ-4-секретирующих Т-клеток в антральном отделе желудка у пациентов с *H. pylori*-инфицированным гастритом и у здоровых лиц отсутствуют. Не было обнаружено значимых отличий и при оценке продукции ИЛ-4 клетками желудочной слизистой у больных ЯБ, *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных людей [49].

В других работах, посвященных уровню цитокинов в гомогенатах биоптатов антрального отдела желудка, обнаружены повышенные значения ИЛ-6 [177] и ИЛ-10 [146] при *H. pylori*-позитивных гастродуоденальных заболеваниях в отличие от *H. pylori*-негативных заболеваний гастродуоденальной зоны. В работе Хафизовой Г.Н. [124] выявлены повышенные значения ИЛ-6 и ИЛ-10 в гомогенатах биоптатов антрального отдела желудка при *H. pylori*-позитивных гастродуоденальных заболеваниях в отличие от *H. pylori*-негативных заболеваний гастродуоденальной зоны.

В ряде исследований [92, 141] показано, что у пациентов с ХГ при оценке цитокинового статуса во фрагментах слизистой оболочке желудка отмечается повышение концентрации ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8 в 4-6 раз, ИЛ-6 в 2-4 раза, при нормальном или несколько пониженном уровне ИЛ-4. При этом выявлено чётко выраженное различие между пациентами, ассоциированными *H. pylori* и неинфицированными больными. Так, тканевая продукция ИЛ-1 α и β в клетках слизистой оболочки желудка отмечается у *H. pylori*-ассоциированных почти в два раза чаще, чем у неинфицированных, продукция ИЛ-8 клетками слизистой оболочки желудка отмечается у *H. pylori*-ассоциированных более чем в два раза чаще, чем у *H. pylori*-отрицательных [101].

В исследованиях некоторых авторов отмечено, что у больных, инфицированных *H. pylori*, в желудочном эпителии выявляются повышенные уровни таких цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа [140].

По данным некоторых исследователей, уровень ИЛ-4 и ИЛ-1 в ротоглоточном секрете у больных при эрозивных и язвенных процессах желудка оказался сниженным, а также была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем тканевых цитокинов и гистологической активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [101]. При этом наиболее низкий уровень ИЛ-4 в 2 раза чаще встречался у пациентов с лимфоцитарным гастритом, гистологически проявляющимся диффузными изменениями слизистой оболочки желудка, с формированием крупных лимфоидных фолликулов и эрозий. Следует отметить, что не выявлено значимого влияния степени активности воспалительного процесса на уровень ИЛ-4 [92]. При исследовании концентрации цитокинов ФНО- β 1, ИЛ-10 и цитокинов, принимающих участие также в воспалительном/иммунном ответе (ИФН γ , ИЛ-12), у больных с эрозивными и язвенными процессами желудка выявляются значимо более низкие уровни ИФН- γ и ИЛ-10 и высокие уровни ФНО- β 1, INF α и ИЛ-12 [26].

Резюмируя изложенное выше, можно отметить, что изменения цитокинового статуса при заболеваниях гастродуоденальной области выражены в различной степени в зависимости от этиологического фактора, интенсивности воспалительных, иммунопатологических процессов и др. При этом результаты исследования неоднозначны и противоречивы, широко исследуется концентрация цитокинов в крови, в то же время исследований, посвящённых изучению цитокинов в желудочном соке при гастродуоденальной патологии, единичны, хотя определение цитокинов на местном уровне считается наиболее информативным. В свете изложенного представляется перспективным изучение уровня цитокинов непосредственно в желудочном соке при заболеваниях гастродуоденальной зоны. Такого рода исследования содержания цитокинов позволят по-новому подойти к изучению иммуно-воспалительных реакций при

кислотозависимых заболеваниях и обоснованию и оценке эффективности стандартных методов их терапии.

1.3. Антихеликобактерная терапия: современное состояние проблемы

Хеликобактерная инфекция на сегодняшний день признана важнейшим фактором в развитии хронического антрального гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака и мальтомы желудка [13, 35, 41, 65, 68, 71, 74, 75, 80, 90, 97, 113, 119, 130, 151, 152, 161, 163, 186, 197, 198, 199]. Считается, что *H. pylori* и активирующие им лейкоциты повреждают эндотелий питающих слизистую оболочку желудка капилляров, что приводит к микротромбированию и значительному ухудшению трофики. В свою очередь, микротромбы и гипоксия могут стать причиной очаговых инфарктов слизистой, эрозирования и изъязвления в пилородуоденальной зоне. Микротромбирование приводит к снижению выработки бикарбонатов в слизистой оболочке желудка, являющихся важным фактором защиты [90, 96]. Считают, что способность индуцировать воспалительно-деструктивный ответ *H. pylori* во многом определяется их стимулирующим влиянием на выработку эпителиальными клетками различных цитокинов [4, 29, 51, 65, 69, 89, 90, 113, 187, 197, 198].

С учетом изложенного, принцип лекарственной терапии заболеваний, обусловленных воздействием *H. pylori*, должен состоять в обязательном использовании препаратов как с антикислотной, так и с антибактериальной активностью [61, 69, 140, 182].

Современные антикислотные препараты обеспечивают снижение агрессивного действия соляной кислоты и пепсина на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, что способствует быстрому купированию симптомов заболевания, рубцеванию язв, созданию оптимального внутрижелудочного рН для местного действия большинства антибактериальных средств [173, 192]. Эрадикация *H. pylori* с помощью адекватных комбинаций

антибактериальных средств вызывает регрессию воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, восстановление защитных свойств слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, существенное снижение частоты рецидивов язвенной болезни, а, следовательно, и ее осложнений и профилактику развития рака желудка [90, 186, 187, 189].

В 1994 году согласительная группа Национального института здравоохранения США выработала рекомендации по проведению эрадикационной терапии у больных с ЯБ. Спустя небольшой промежуток времени (в 1996 году) в Маахстрихте (Нидерланды) эти рекомендации были стандартизированы [46, 65, 175]. Предлагаемые схемы лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, в настоящее время едины по своей сути и содержат, как правило, мощный ингибитор желудочной секреции (антагонист H_2 -гистаминовых рецепторов; блокатор протонного насоса; пилорид) и антихеликобактерные препараты [56, 69, 72, 73]. Антихеликобактерной активностью обладают метронидазол, тинидазол, амоксициллин, кларитромицин, тетрациклин, коллоидный висмут субцитрат [17, 46, 107, 180].

По современным представлениям, курс эрадикационной терапии следует проводить у каждого больного с гастродуоденальной патологией вне зависимости от стадии течения заболевания (обострения или ремиссии), если у него обнаруживается *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. Однако на практике в подавляющем большинстве случаев эрадикация осуществляется в период обострения болезни, когда эндоскопическое обнаружение процесса сопровождается и подтверждением наличия бактерии в слизистой оболочке желудка (уреазным или морфологическим методами) [135, 202].

Следует отметить, что эрадикация *H. pylori* в настоящее время с помощью какого-либо одного препарата является недостаточно эффективной, поэтому она обязательно проводится с применением комбинации нескольких антихеликобактериальных средств [135]. Отечественный и зарубежный научный

и клинический опыт показал, что при лечении больных целесообразно использовать только те схемы лечения, которые обеспечивают уничтожение бактерий при продолжительности курса лечения в течение 7-14 дней более чем в 80-90% случаев и не приводят к развитию побочных эффектов, требующих отмены терапии [135]. При этом в схемы антихеликобактерной терапии включаются преимущественно ингибиторы протонной помпы, которые, повышая рН содержимого желудка, создают неблагоприятные условия для жизнедеятельности микроорганизма и, кроме того, потенцируют эффекты многих антибактериальных препаратов [150].

Еще сравнительно недавно (в 1995 г.) рекомендовалось проводить эрадикационную терапию с использованием так называемых двойных схем (комбинации омепразола и амоксициллина или комбинация омепразола и кларитромицина) в течение 2-х недель. Однако спустя год, в 1996 году было показано, что частота эрадикации при применении данных схем составляет всего лишь 60%, в связи с чем использование такого рода схем было признано нецелесообразным [30, 91].

В настоящее время в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуют использование трехкомпонентной схемы, включающей любой из блокаторов протонного насоса (омепразол, лансопризол, рабепразол, эзомепразол) или висмута трикалия дицитрат в стандартных дозах в сочетании с двумя антибактериальными препаратами – амоксициллином по 1000 мг 2 раза в день, кларитромицином по 500 мг 2 раза в день или метронидазолом по 500 мг 2 раза в день в течение минимум 7 дней [184, 206]. При отсутствии эффекта применяют терапию второй линии – четырехкомпонентную схему, включающую ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, тетрациклин по 500 мг 4 раза в день и метронидазол по 500 мг 4 раза в день в течение как минимум 7 дней.

Однако каждая из приведенных схем имеет свои как преимущества, так и недостатки [10, 57, 135, 154, 175, 181, 205]. Преимуществами трехкомпонентной терапии является быстрое купирование симптомов болезни, низкий уровень побочных эффектов, а недостатками – развитие резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в процессе лечения, транслокация *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка в случаях нечувствительности микроорганизма к применяемым антибиотикам. Преимуществами четырехкомпонентной терапии является эффективность их даже у больных, инфицированных резистентными к антибиотикам штаммами *H. pylori*, предупреждение развития нечувствительности *H. pylori* к антибиотикам, повышение протективных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, способность инактивировать пепсин. Основные недостатки терапии с использованием данной схемы – это необходимость приема большого количества таблеток и развитие побочных эффектов у 30-50% больных.

Вместе с тем, практический опыт применения антихеликобактерной терапии почти в течение четверти века с целью эрадикации бактерии и колоссальное количество исследований, посвященных различным аспектам эрадикационной терапии, однозначно говорят об отсутствии гарантированного успеха вне зависимости от выбранной схемы эрадикационной терапии [68, 90, 157, 159]. Существующие широко применяемые схемы антихеликобактерной терапии характеризуются нестабильностью результатов и тенденцией к снижению эффективности, коррелируя с ростом антибиотикорезистентности микроорганизма [52, 81, 106, 118, 135].

В последние годы выявились серьезные проблемы при эрадикации *H. pylori*, связанные с растущей устойчивостью штаммов микроорганизма к антибактериальным препаратам, в первую очередь метронидазолу (более 30% случаев) и кларитромицину (более 10% случаев) [99, 153, 204]. В практическом

плане это означает значительное снижение частоты эрадикации *H. pylori* при применении схем, в состав которых входят указанные антибактериальные препараты.

Таким образом, на сегодняшний день ни одна из существующих схем антихеликобактерной терапии не приводит к 100%-ной эрадикации, большинство из них дает побочные эффекты.

В создавшейся ситуации и учитывая отсутствие принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori*, особую актуальность сегодня приобретают аспекты оптимизации существующих схем антихеликобактерной терапии [18, 85, 134, 148]. В частности, были предложены различные способы преодоления резистентности штаммов хеликобактерий к антибактериальным препаратам. Так, в некоторых странах было предложено увеличить продолжительность эрадикационной терапии с 7 до 10-14 дней [155, 157, 166]. Было признано целесообразным повысить суточную дозу кларитромицина (в комбинации с метронидазолом и ингибиторами протонной помпы) с 500 мг до 1000 мг. Обсуждалась также возможность замены метронидазола фуразолидоном.

Все же наиболее действенным способом повышения эффективности антихеликобактерной терапии был признан правильный подход к выбору той или иной схемы, который был отражен в рекомендациях, предложенных консенсусом Маастрихт (2000 г.) [58, 65, 138]. В итоговом документе этой конференции впервые содержалось предложение планировать результаты антихеликобактерной терапии, предусматривая возможность ее неудачи. Кроме того, было сокращено число возможных схем эрадикационной терапии.

В настоящее время сохранена тройная схема первой линии, содержащая блокаторы протонного насоса + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол [1]. При этом сочетание кларитромицина с амоксициллином признано более предпочтительным, чем сочетание клатримицина с

метронидазолом, поскольку это может способствовать достижению лучшего результата при последующем назначении в случае необходимости квадротерапии [160].

Таким образом, в настоящее время существует большое количество терапевтических схем лечения хеликобактерной инфекции. Тем не менее, ни одна из эрадикационных схем не дает стопроцентной гарантии избавления от хеликобактериоза. Поэтому продолжается поиск новых наиболее эффективных схем эрадикационной терапии. При выборе оптимальной антихеликобактерной терапии чаще исходят из принципа – лечение должно быть эффективным и, по возможности, недорогим.

Заключение

Несмотря на большое количество исследований, посвященных провоспалительным цитокинам, многие вопросы, касающиеся их роли в развитии заболеваний гастродуоденальной области (в частности хронического гастрита и ЯБ двенадцатиперстной кишки), остаются недостаточно изученными. Имеющиеся данные, посвященные проблеме цитокинов при гастродуоденальной патологии, неоднозначны, и касаются, в основном, их определения в сыворотке крови. Между тем очевидна ограниченность получаемой информации о состоянии цитокинов при исследовании их в крови, поскольку они в первую очередь регулируют развитие местных воспалительных реакций в тканях. В свете изложенного представляет значительный клинической интерес изучение цитокинового статуса непосредственно в желудочном соке. Оценка особенностей изменения цитокинового профиля в желудочном соке при гастродуоденальной патологии, в том числе *H. pylori* -ассоциированных заболеваний на фоне эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции, в значительно большей степени, чем в крови, будет отражать характер, выраженность воспаления, ориентировать в отношении типа иммунологической

реакции и уровня местной защиты. В конечном счете, это расширит знания клиницистов о патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний гастродуоденальной зоны, будет способствовать совершенствованию их диагностики и лечения.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Для решения поставленных задач в настоящей работе обследовано 126 больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны (62 – хроническим неатрофическим (антральным) гастритом – ХНГ и 64 – ЯБ двенадцатиперстной кишки), лечившихся в гастроэнтерологическом отделении Республиканской клинической больницы Министерства Здравоохранения РД за период с 2013 по 2015 годы (рис. 2.1).

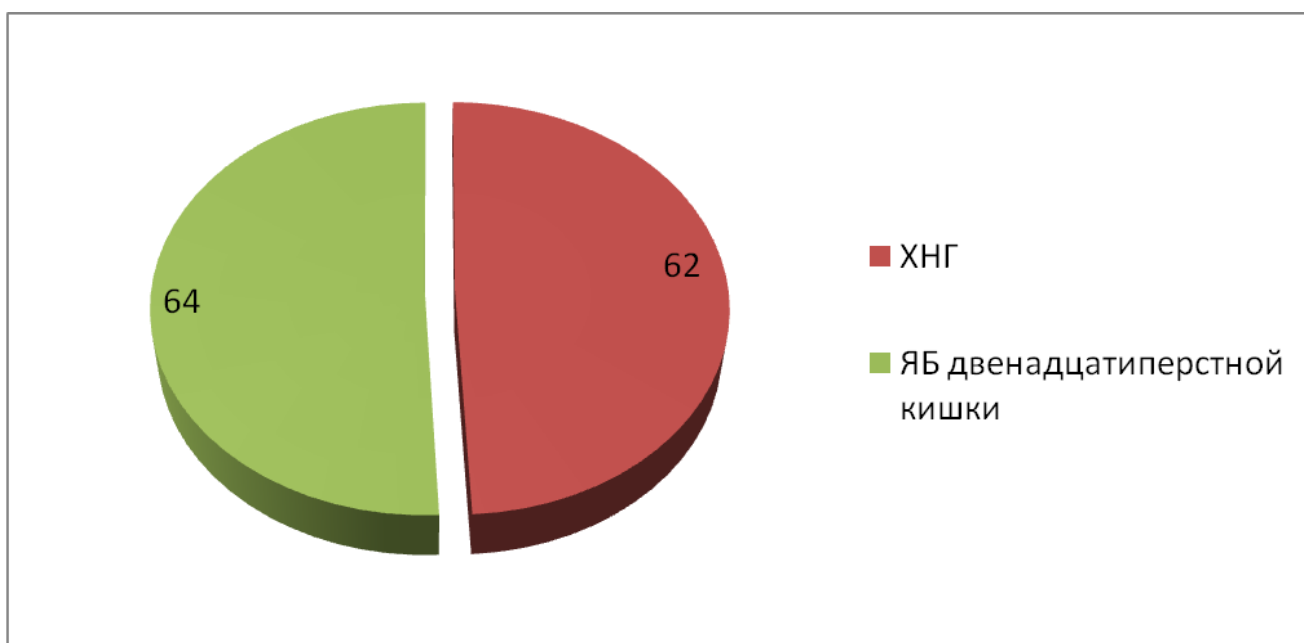


Рис.2.1. Структура и количество обследованных больных.

Возраст больных – от 20 до 55 лет (средний возраст – 36 лет), мужчин – 62, женщин – 64. Больные поступали в стационар на 5-7-й день обострения заболевания.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и одобрено местным этическим комитетом. В исследование включались больные, давшие письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения больных в программу исследования:

1. Хронический гастрит или ЯБ двенадцатиперстной кишки по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС);
2. Возраст более 18 лет;
3. Подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
2. Прием любых антибиотиков в течение месяца до начала текущего лечения;
3. Проведенная ранее эрадикационная терапия;
4. Прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) за 2-4 недели до включения в исследование;
5. Непереносимость антибиотиков, ИПП, используемых в схемах эрадикационной терапии;
6. Осложнения ЯБ, развившиеся во время текущего обострения (перфорация, кровотечения), а также стеноз выходного отдела желудка;
7. Наличие в анамнезе оперативных вмешательств на пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке;
8. Наличие противопоказаний к плановой ЭФГДС (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, тяжелые неврологические заболевания, психические нарушения);
9. Злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и других психотропных веществ;

10. Беременность и лактация.

Критерии выхода больных из исследования:

1. Пациенты, которые не могли пройти все его стадии исследования или отказывались от дальнейшего участия в исследовании;
2. Пациенты, отказавшиеся от выполнения каких-либо диагностических процедур;
3. Пациенты, у которых в процессе проведения исследования выявлялись противопоказания к каким-либо видам обследования, при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора;
4. Пациенты, которые не могут продолжать участвовать в исследовании по причине развития у них нежелательных явлений на фоне терапии;
5. 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. Отсутствие у них изменений в гастродуоденальной слизистой оболочке устанавливали на основании результатов биопсий слизистой оболочки тела, антральной части желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, взятых при эндоскопии.

Результаты обследования документировали по единому протоколу.

Диагнозы ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки устанавливали на основании анамнестических и клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных (эндоскопических и морфологических) методов исследования. Диагностика ХНГ проводилась согласно Хьюстонской классификации [11], а верификация ЯБ базировалась на критериях, рекомендованных В.Т. Ивашкиным с соавт. [38].

Обследование больных включало: 1) изучение анамнестических данных и динамики клинических проявлений заболевания в процессе лечения; 2)

эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией до и после лечения; 3) определение в мазках *H. pylori* в начале и конце курсов лечения; 4) определение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) в натощаковой порции желудочного сока до и в конце курсов лечения.

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

Из данных анамнеза обращали внимание на возраст больных в дебюте заболевания и общую длительность заболевания. Данные о длительности анамнеза у обследованных пациентов в зависимости от нозологической формы заболеваний представлены в таблице 2.1.

Табл. 2.1. Длительность заболеваний обследованных пациентов

Длительность анамнеза	ХНГ		ЯБ двенадцатиперстной кишки	
	n=62	%	n=64	%
До 2 лет	18	29,0	16	25,0
2-5 лет	28	45,2	26	40,6
Более 5 лет	16	25,8	22	34,4
Средняя длительность анамнеза (лет)	4,0 \pm 0,9		4,3 \pm 1,0	

Как видно из данных таблицы 2.1, средняя продолжительность анамнеза в группе больных ХНГ составила 4,0 \pm 0,9 года, ЯБ двенадцатиперстной кишки – 4,3 \pm 1,0 года. В группах больных ХНГ (28 чел. или 45,2%) и ЯБ

двенадцатиперстной кишки (26 чел. или 40,6%) преобладали пациенты со средней (2-5 лет) продолжительностью анамнеза заболевания.

В таблице 2.2 представлены частота встречаемости основных клинических симптомов у больных исследованных групп.

Таблица 2.2

Частота встречаемости основных клинических симптомов
у больных обследованных групп

Симптом начала заболевания	ХНГ		ЯБ двенадцатиперстной кишки	
	n=62	%	n=64	%
Боли периодические или постоянные	57	91,9	64	100,0
Чувство тяжести в эпигастральной области	5	8,1	-	-
Изжога	12	19,4	15	23,4
Тошнота	16	25,8	18	28,1
Рвота	6	9,7	9	14,1

Из данных таблицы 2.2 видно, что в клинической картине ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки ведущим симптомом является болевой синдром.

Боли в эпигастральной области отмечались у 91,9% больных ХНГ и у 100% больных ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) проводили при помощи эндоскопа фирмы «Olympus GIF-G20» по общепринятой методике до и после курса антихеликобактерной терапии. С целью уточнения характера и степени выраженности морфологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны выполняли биопсию фундального, антрального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки с последующим их гистологическим исследованием на кафедре патологической анатомии ДГМУ под руководством заведующего кафедрой, д.м.н., профессора А.М. Шахназарова (рис. 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7).

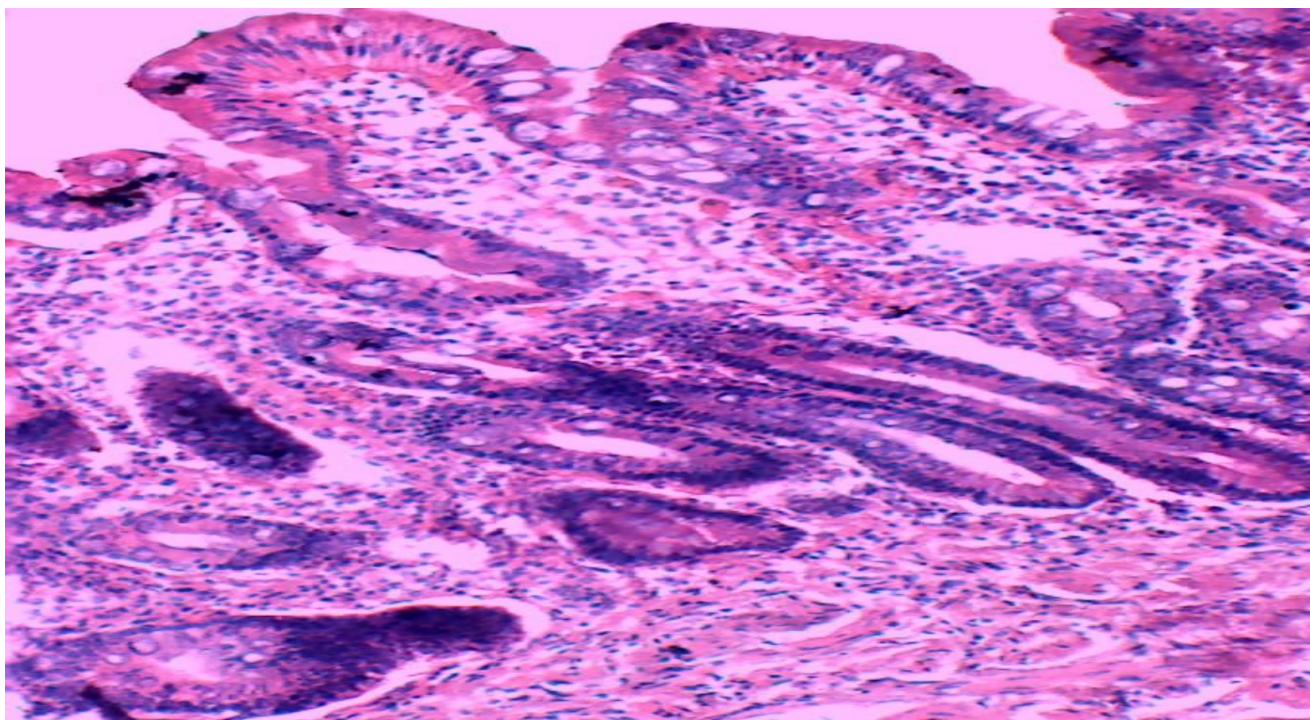


Рис. 2.2. Хронический продуктивный поверхностный антрумгастрит с диффузной Т-лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки с примесью гранулоцитов, а также ангиогенезом с гиперемией и отеком. Покровно-ямочный эпителий с повышенной секрецией мукоида.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20*10.

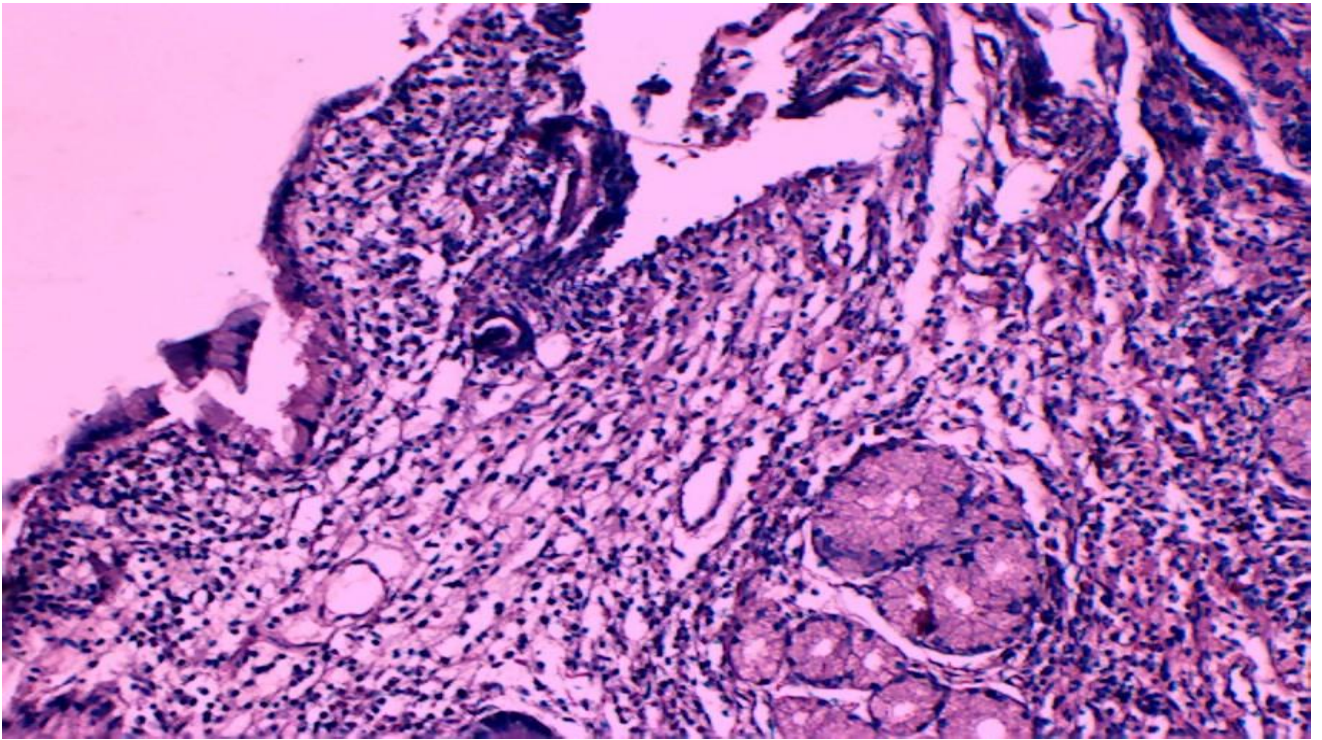


Рис. 2.3. Хронический пилорогастрит в фазе обострения: слизистая оболочка желудка с укороченными сосочками, участками уплощения и десквамацией покровно-ямочного эпителия со снижением секреции мукоида. В собственной пластинке определяется диффузная Т-лимфоцитарная инфильтрация с участками фибротизации и атрофии желез; местами определяются также очаги эрозивной десквамации покровного эпителия.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20*10.

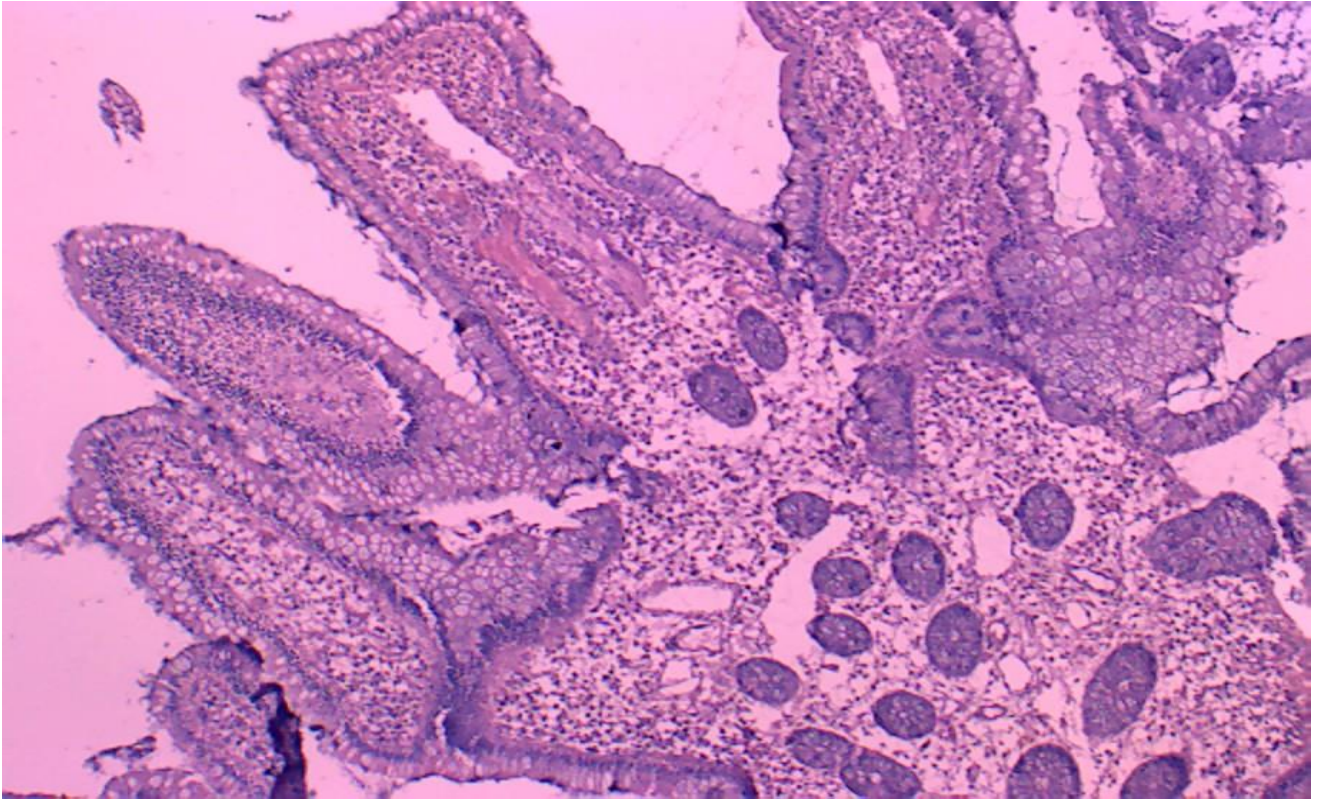


Рис. 2.4. Хронический продуктивный гиперпластический дуоденит с гиперплазией сосочков, вакуольной дистрофией покровного эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается диффузная инфильтрация лимфоцитами с эктазией капилляров с отеком и дезорганизацией крипт.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20*10.

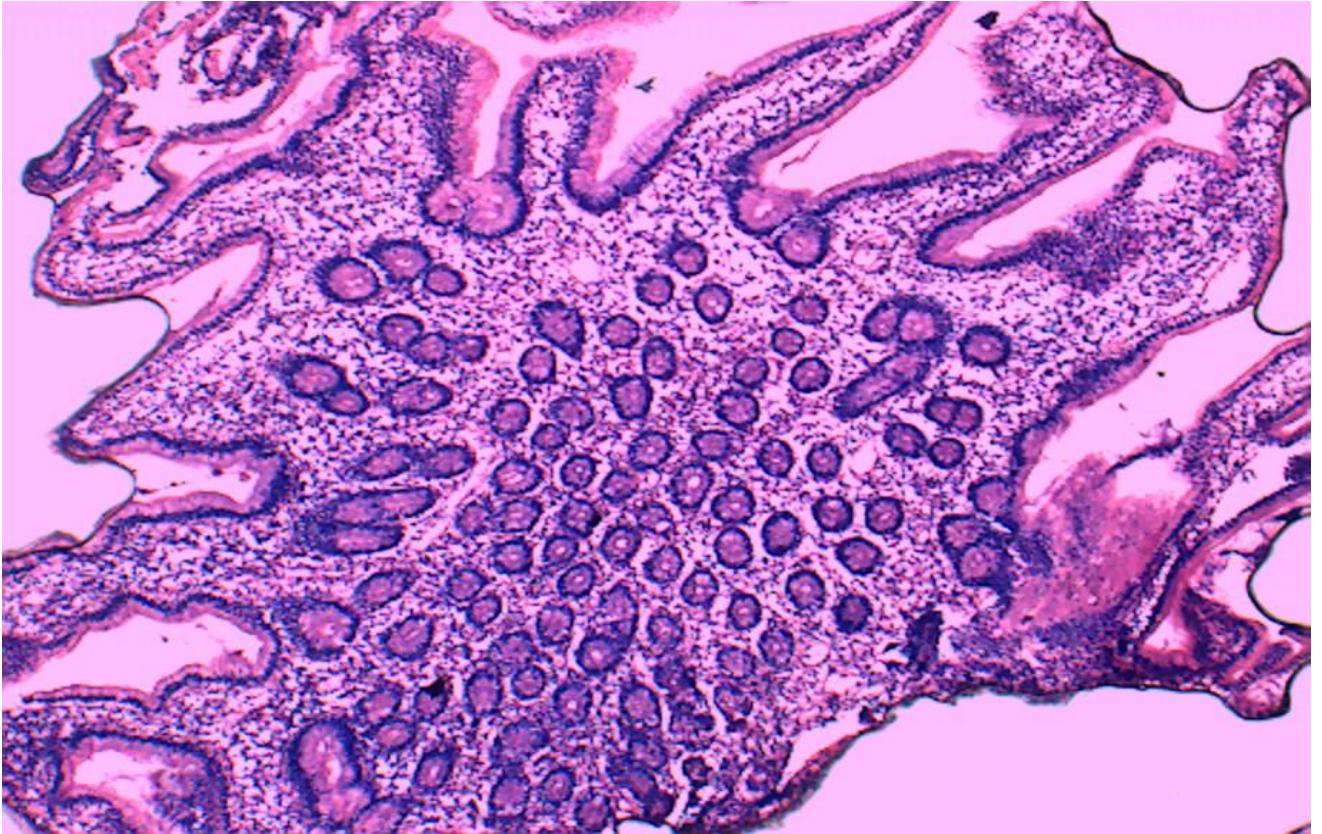


Рис. 2.5. Хронический продуктивный дуоденит с формированием железисто-папиллярного полипа. Гиперплазия сосочков и крипт сочетается с умеренной секреторной активностью мукоцитов, а также диффузной лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20*10.

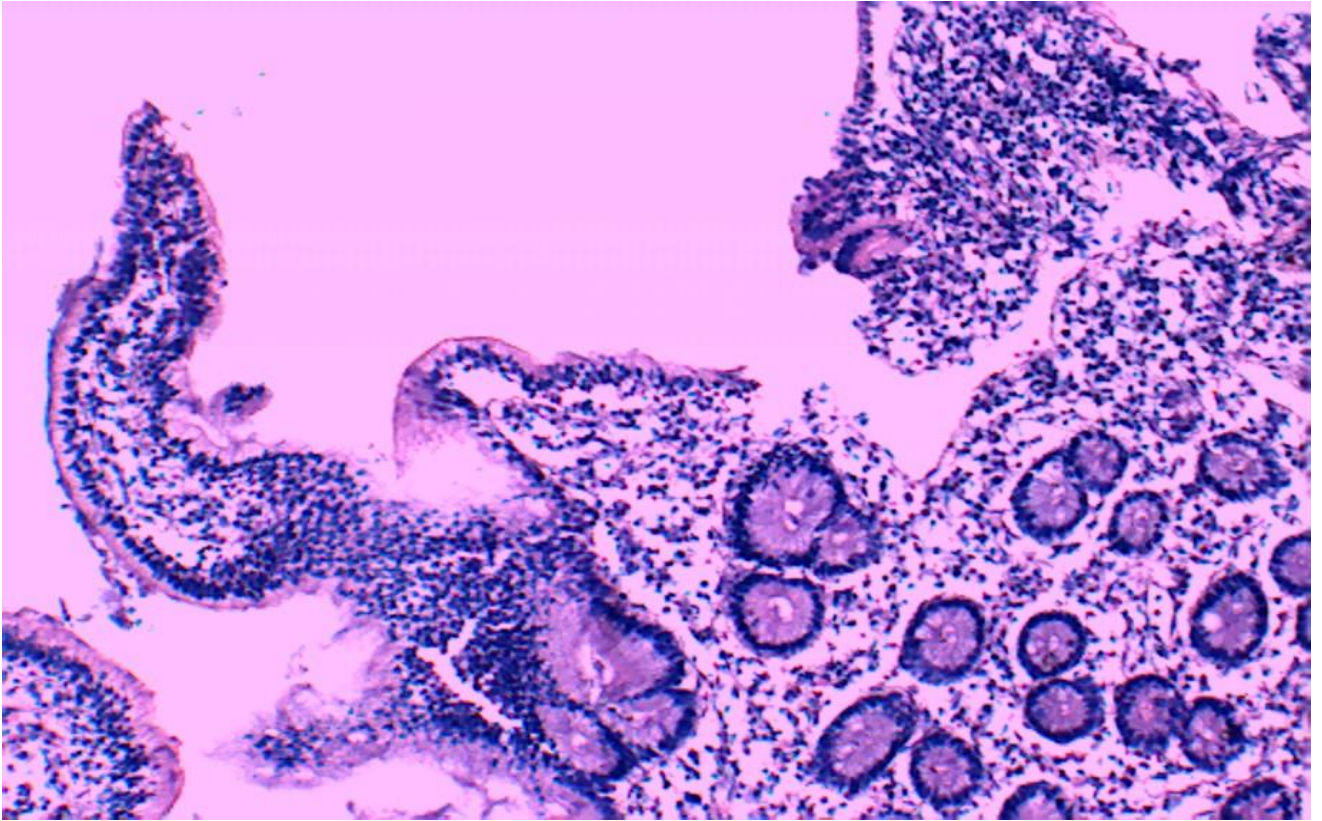


Рис. 2.6. Хронический продуктивный эрозивный дуоденит с деформацией сосочков, участками гиперплазии, атрофии ворсинок, а также с зоной десквамации эпителия, деструкции сосочков и массивной лимфоплазмочитарной инфильтрацией на дне дефекта; в более глубоких зонах сохранена часть крипт слизистой оболочки.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20*10.

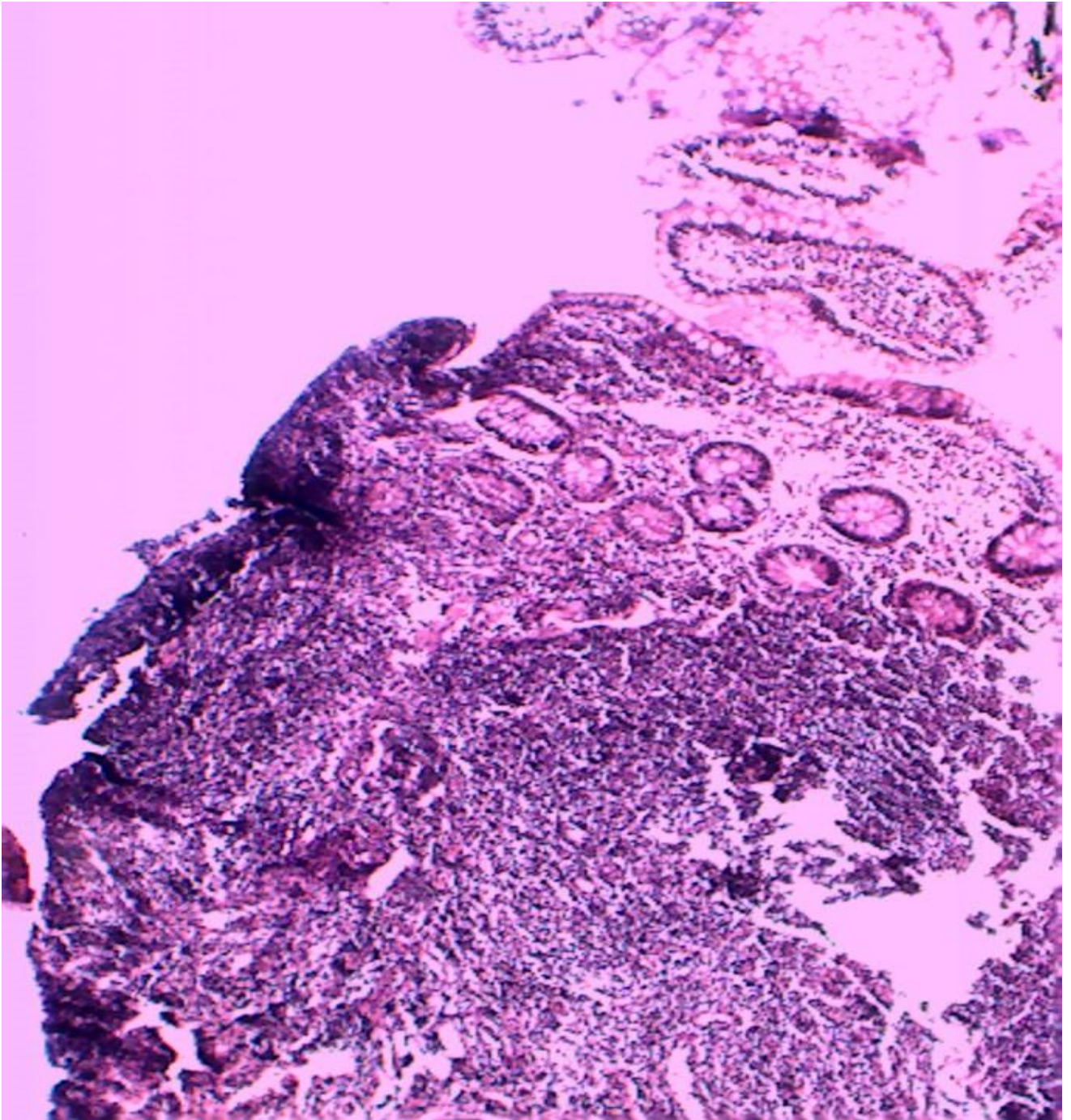


Рис. 2.7. Хронический продуктивный язвенный дуоденит с зоной некробиоза, массивной лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией, формированием фолликулоподобных солидных комплексов без светлых центров. Воспалительный инфильтрат распространяется на подслизистую основу. В краевых участках определяются атрофические ворсинки и дезорганизованные крипты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 10*10.

При оценке эндоскопических морфологических изменений учитывали выраженность, распространенность и локализацию воспалительной реакции, а также размеры и глубину язвенного дефекта, наличие воспалительного вала вокруг язвы. По состоянию функции привратника, кардиального сфинктера, наличию и выраженности дуоденогастрального и гастроэзофагального рефлюксов оценивали моторную функцию желудка.

При эндоскопическом исследовании у больных ХНГ определялись отечность, сглаженность складок и гиперемия слизистой оболочки желудка, преимущественно антрального его отдела. У 16,1% больных отмечались также гиперемия, отек слизистой оболочки и изменение диаметра просвета двенадцатиперстной кишки (рис. 2.8).

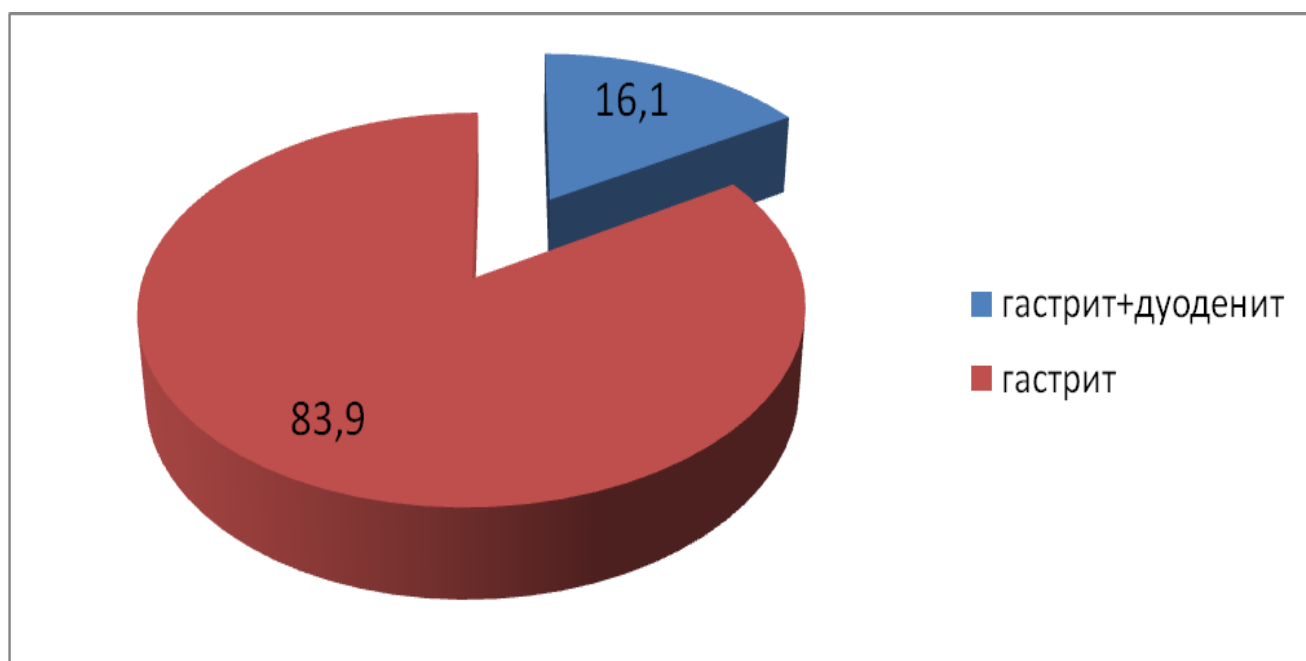


Рис. 2.8. Распространенность (в %) воспалительных изменений в гастродуоденальной зоне у пациентов с ХНГ по данным эндоскопического исследования.

У пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании язвенные дефекты чаще (в 60,9% случаев) обнаруживались на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки (в 39,1% случаев – на задней стенке), в 67,2% случаев выявлялась поверхностная язва (до 0,5 см в глубину от слизистой оболочки) и в 32,8% случаев – глубокая язва (более 0,5 см в глубину от слизистой оболочки) (табл. 2.3). У 32 (50%) пациентов диагностировались язвы малых размеров (менее 0,5 см), у 18 (28,1%) – язвы средних размеров (0,5-1 см) и у 14 (21,9%) – язвы больших размеров (более 1,1 см). Размер язвенного дефекта в среднем составил 0,6 см. Кроме того, у пациентов ЯБ наблюдались признаки неспецифического воспаления (отек, гиперемия) слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки – в 39,1% случаев, а также антрального отдела – в 14,1% случаев.

Таблица 2.3

Локализация, глубина и размеры язвенного дефекта по данным эндоскопии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки (%)

Характеристика язвенного дефекта	ЯБ двенадцатиперстной кишки	
	n=64	%
Расположение:		
- на передней стенке	39	60,9
- на задней стенке	25	39,1
Глубина:		
- поверхностная	43	67,2
- глубокая	21	32,8
Размеры:		

- малые	32	50,0
- средние	18	28,1
- большие	14	21,9

У пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки при ЭГДС в 45,3% случаев отмечалось неполное смыкание привратника и в 32,8% случаев – зияние привратника. Кроме того, у пациентов исследуемых групп (ЯБ двенадцатиперстной кишки в 65,6% случаев, ХНГ в 51,6% случаев) наблюдали наличие в желудочном содержимом темной и густой желчи, что свидетельствовало о наличии дуоденально-желудочного рефлюкса.

Согласно классификации язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, предложенной А.Л. Гребневым и А.А. Шептулиным (1989), выделяют процессы с редкими (1 раз в 2-3 года и реже) (или рецидивирующее течение), ежегодными и частыми (2 раза в год и чаще) (или непрерывно рецидивирующее течение) обострениями, а также впервые выявленную язву. Распределение обследованных нами больных по характеру течения ЯБ двенадцатиперстной кишки представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Распределение обследованных больных ЯБ двенадцатиперстной кишки по характеру течения

Характер течения ЯБ	К-во больных
Впервые выявленная ЯБ	22
Рецидивирующее течение	28
Непрерывно-рецидивирующее течение	14

Степень воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у пациентов ХНГ оценивали по критериям Л.И.Аруина (1993): при 1-й степени имеется умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки; 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 слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (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 слизистой оболочки:

- 1) слабая степень – до 20 микробных тел в поле зрения (при увеличении X 630);
- 2) средняя степень – от 20 до 50 микробных тел в поле зрения;
- 3) высокая степень – более 50 микробных тел в поле зрения.

Данные исследования биопсийного материала слизистой оболочки желудка на наличие *H. pylori*-инфекции у больных обследованных групп представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Частота выявления *H. pylori* у пациентов обследованных групп
(абс. ч. и %)

Группы больных	Всего обследовано	H. pylori			
		положительный		отрицательный	
		абс.	%	абс.	%
ХНГ	62	47	75,8	15	24,2
ЯБ двенадцатиперстной кишки	64	50	78,1	14	21,9
Всего	126	97	77,0	29	23,0

Как видно из данных, представленных в таблице 2.5, у больных ХНГ *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка был обнаружен в 75,8% случаев, а у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки – в 78,1% случаев.

У больных ХНГ степень обсемененности *H. pylori* коррелировала со степенью активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Степень обсемененности *H. pylori* в зависимости от выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у пациентов ХНГ

Активность гастрита (1, 2, 3 степени)	Степень обсемененности <i>H. pylori</i>			Всего
	НР +++ абс. (%)	НР ++ абс. (%)	НР+ абс. (%)	
1 степень	2 (10,0%)	5 (29,4%)	7 (70,0%)	14 (29,8%)
2 степень	8 (40,0%)	8 (47,1%)	2 (20,0%)	18 (38,3%)
3 степень	10 (50,0%)	4 (23,5%)	1 (10,0%)	15 (31,9%)
ИТОГО:	20	17	10	47 (100%)

При высокой степени обсемененности слизистой оболочки желудка (НР+++)
у 50% больных выявлена 3-ья степень активности, у 40% - 2-я степень активности и лишь у 10,0% - 1-ая степень активности гастрита. При средней степени обсемененности бактериями 3-ья, 2-ая и 1-я степени активности выявлена соответственно у 23,5%, 47,1% и 29,4% больных и при слабой степени обсемененности микроорганизмами – соответственно у 10%, 20% и 70% больных. В целом у 33 (70,2%) с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом имеется 2-я и 3-я степень активности.

Следовательно, у пациентов ХНГ степень выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки коррелирует со степенью обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*.

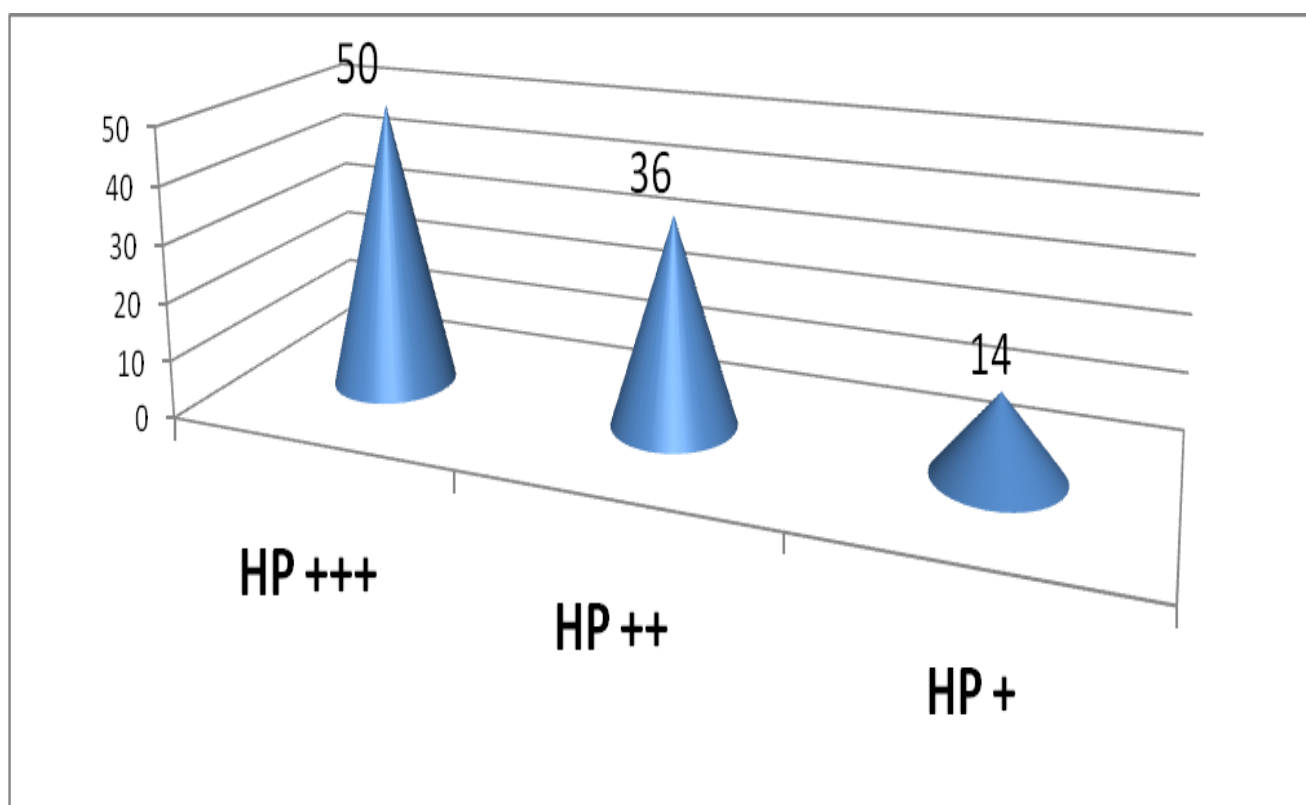


Рис. 3.3. Частота (в %) степени обсемененности *H. pylori* в зависимости от выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки

Из данных рисунка 3.3. видно, что у 25 (50%) пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки выявлялась высокая степень (+++), у 18 (36%) - средняя степень (++) и у 7 (14%) – низкая степень (+) обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка.

Всем обследованным больным проводились общие клинические анализы крови и мочи, исследование кала на скрытую кровь, яйца гельминтов, а также ряд биохимических исследований (глюкоза, холестерин, общий белок, общий билирубин и фракции, АСТ, АЛТ, ЩФ) по показаниям и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Как известно, основным принципом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, является эрадикация (полное уничтожение) в гастродуоденальной слизистой оболочке бактерий *H. pylori* и поддержание этого состояния как можно дольше [136]. Для этой цели используются различные комбинации лекарственных средств, поскольку лечение ими в отдельности не дает стойкого эффекта [1].

Стандартная схема эрадикации *H. pylori* в обязательном порядке включает лекарственные средства, имеющие прямое антибактериальное действие (антибиотики), а также медикаменты, снижающие секрецию желудочного сока и создающие, таким образом, неблагоприятную среду для бактерий.

В настоящее время существует большое количество терапевтических схем лечения хеликобактерной инфекции, наиболее эффективными являются трехкомпонентные с блокатором протонной помпы и 2 антибактериальными препаратами [61]. Тем не менее, ни одна из эрадикационных схем не дает стопроцентной гарантии избавления от хеликобактериоза [1]. В связи с этим в настоящее время продолжается поиск новых, наиболее эффективных, схем эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции. При выборе оптимальной антихеликобактерной терапии чаще исходят из принципа – лечение должно быть эффективным и, по возможности, недорогим.

С учетом отмеченного, мы в своей работе, согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт-4, сочли целесообразным оценить в сравнительном аспекте эффективность, с анализом динамики цитокинового статуса, 3 схем

терапии, включающих один ингибитор желудочной секреции и два антихеликобактерных препарата [95]:

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

Нам кажется, что такой подход будет более объективным и демонстративным, поможет представить какие комбинации в принципе лучше действуют и какие режимы их использования следует предпочесть.

В зависимости от применяемого лечения больных, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, мы разделили на 3 подгруппы (табл. 2.6).

В 1-ю подгруппу включили 31 больного (15 – с ХНГ, 16 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки). Эти больные получали омепразол (ингибитор протонной помпы) по 20 мг 2 раза в сутки за 20-30 минут до приема пищи в течение 14 дней, кларитромицин (антибактериальный препарат) по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин (антибактериальный препарат) по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Во 2-ю подгруппу вошли 32 больных (15 - с ХНГ, 17 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки), которым давали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазол (антибактериальный препарат) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

3-ью подгруппу составили 32 больных (16 - с ХНГ, 16 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки). Больным этой группы назначили омепразол по 20 мг 2 раза в сутки 14 дня, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Таблица 2.6

Распределение больных, ассоциированных с *H. pylori*, по подгруппам в соответствии с применяемой терапией

Подгруппы больных	Препарат
1-я подгруппа (n=31: 15 – с ХНГ, 16 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки)	омепразол + кларитромицин + амоксициллин
2-я подгруппа (n=32: 15 – с ХНГ, 17 - ЯБ двенадцатиперстной кишки)	омепразол + кларитромицин + метронидазол
3-я подгруппа (n=32: 16 – с ХНГ, 16 – с ЯБ двенадцатиперстной кишки)	омепразол + амоксициллин + метронидазол

Определение количественного содержания цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) 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) [51]. Желудочный сок забирали натощак, до завтрака, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи, без применения стимуляторов.

2.2. Метод иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА) для определения уровней цитокинов в желудочном соке

В наборах «ИФА-IL-1бета», «ИФА-IL-6», «ИФА-TNF-альфа» использован «сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента.

Первые моноклональные антитела предварительно иммобилизовали на внутренних поверхностях ячеек твердых планшетов для ИФА. В первые два вертикальные ряда ячеек планшета вносили по 100 мкл стандартов: А - 0 пг/мл исследуемого цитокина, В – 50 пг/мл, С – 250 пг/мл, D – 500 пг/мл, E – 1000 пг/мл, F – 2000 пг/мл цитокина. В остальные ячейки вносили по 100 мкл образцов. Образцы и стандарты вносили в рекомендуемых буферах. Планшет инкубировали в течение 1,5 часов при 18-20° С. После инкубации раствор из ячеек удаляли с помощью пипетки. Затем ячейки трижды промывали внесением 300 мкл промывочного раствора в каждую из них. Остатки промывочного раствора удаляли с помощью пипетки.

Вторые моноклоновые антитела, меченые биотином, вносили по 100 мкл и инкубировали образцы с ними в течение 1,5 часов при непрерывном встряхивании при +18° С. После инкубации раствор из ячеек удаляли с помощью пипетки. Ячейки трижды промывали внесением 300 мкл промывочного раствора в каждую из них. Остатки промывочного раствора удаляли. Конъюгат стрептавидин-пероксидазы, разбавленный 1:100 буфером, вносили по 100 мкл во все ячейки планшета и инкубировали при 18° С и непрерывном встряхивании в течение часа. После инкубации раствор из ячеек удаляли. За 10-15 минут до окончания икубации готовили раствор тетраметилбензидина. Ячейки планшета, после удаления раствора, трижды промывали внесением 300 мкл промывочного раствора в каждую из них и 3-5 раз дистиллированной водой с последующим удалением её встряхиванием планшета над раковиной. Во все лунки добавляли

по 200 мкл раствора тетраметилбензидина. Инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре в темноте. Останавливали реакцию добавлением 50 мкл раствора 1N серной кислоты. Учёт результатов, определяющих активность связанной пероксидазы, проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 492 нм, устанавливая нулевое поглощение по лункам со стандартом без определяемого цитокина в растворе. Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации антитела. Чувствительность метода при использовании отечественных тест-систем – 5 – 30 пг/мл.

Группу контроля при исследовании иммунологических показателей составили 30 практически здоровых лиц в возрасте 20-50 лет. Средние концентрации ИЛ-1бета, ИЛ-6 и ФНО-альфа в желудочном соке составили соответственно $24,8 \pm 1,6$ пг/мл, $6,2 \pm 0,3$ пг/мл и $27,9 \pm 1,8$ пг/мл.

2.3. Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследования проводили на компьютере при помощи пакета программ «Биостат» и Microsoft Excel. При нормальном распределении выборок 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 $p=0,05$.

ГЛАВА 3

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

В настоящей главе изложены результаты исследования содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны – ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки и проведена сравнительная оценка показателей этих цитокинов в зависимости от стадии заболевания (обострение, ремиссия), степени активности воспалительного процесса слизистой оболочки желудка (у больных ХНГ), характера течения язвенного процесса, а также от наличия или отсутствия *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. Про- и противовоспалительные цитокины, как нами было отмечено в главе 1, выполняют важную роль в иммуногенезе хронических воспалительно-язвенных заболеваний пищеварительной системы, инициируя и регулируя воспалительные и иммунологические реакции на системном и местном уровнях.

Содержание провоспалительных цитокинов в желудочном соке мы исследовали у 126 больных (64 женщин и 62 мужчин) в возрасте от 20 до 55 лет, поступивших в стационар, на 5-7-й день обострения заболевания с заболеваниями гастродуоденальной зоны до начала лечения (в стадии обострения) и после проведенного лечения (в стадии клинико-эндоскопической ремиссии) (табл. 3.1). Из них 62 составили больные с хроническим (антральным) гастритом и 64 – с ЯБ двенадцатиперстной кишки. *H. pylori* - положительные среди больных ХГ и язвенной болезнью составили соответственно 47 и 50 человек.

Таблица 3.1

Характеристика исследованных групп больных

Группа	ХНГ (n=62)	ЯБ двенадцатиперстной кишки (n=64)	Всего (n=126)
НР (+)	47	50	97
НР (-)	15	14	29

3.1. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных хроническим неатрофическим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Результаты исследования уровней IL-1 β , IL-6 и TNF- α у обследованных групп больных в период обострения заболевания представлены в таблице 3.2.

Согласно полученным результатам, средние уровни (пг/мл) провоспалительных цитокинов в желудочном соке IL-1 β , IL-6 и TNF- α в период обострения больных с ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки значительно превышали показатели здоровых лиц (табл. 3.2). У больных ХНГ среднее значение IL-1 β составило $62,6 \pm 2,2$ пг/мл ($P < 0,05$), IL-6 – $16,5 \pm 1,2$ пг/мл ($P < 0,05$), TNF- α – $34,4 \pm 1,8$ пг/мл ($P < 0,05$), а у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки – соответственно $48,5 \pm 1,9$ пг/мл ($P < 0,05$), IL-6 – $13,2 \pm 1,0$ пг/мл ($P < 0,05$) и $47,7 \pm 2,0$ пг/мл ($P < 0,05$).

Таблица 3.2

Средние уровни (пг/мл) провоспалительных цитокинов в желудочном соке у исследованных групп больных в период обострения заболеваний (до лечения)

Цитокины	ХНГ (n=62)	ЯБ (n=64)	Группа здоровых лиц (n=30)
IL-1 β	62,6 \pm 2,2*	48,5 \pm 1,9*	24,8 \pm 1,6
IL-6	16,5 \pm 1,2*	13,2 \pm 0,4*	6,2 \pm 0,3
TNF- α	34,4 \pm 1,8*	47,7 \pm 2,0*	27,9 \pm 1,8

Примечание: * - значимость разницы с группой контроля ($p < 0,05$)

Из приведенных данных видно, что у больных ХНГ в периоде обострения, по сравнению с больными ЯБ двенадцатиперстной кишки, отмечается более высокий уровень цитокинов IL-1 β , IL-6, а у больных ЯБ, наоборот, – более высокий уровень TNF- α .

При обследовании больных после проведенного лечения (больные получали ингибиторы протонной помпы 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 (табл. 3.3). У больных ХНГ среднее значение IL-1 β составило 32,4 \pm 1,6 пг/мл ($P < 0,05$), IL-6 – 8,6 \pm 0,4 пг/мл ($P < 0,05$), TNF- α – 30,6 \pm 1,2 пг/мл ($P < 0,05$), а у больных ЯБ – соответственно 31,7 \pm 1,3 пг/мл ($P < 0,05$), IL-6 – 6,9 \pm 0,4 пг/мл ($P < 0,05$) и 34,2 \pm 1,5 пг/мл ($P < 0,05$), т.е. показатели исследованных цитокинов в группах больных

значительно снизились, однако полностью не нормализовались. Тенденция к нормализации показателей цитокинов в желудочном соке у больных свидетельствует, с одной стороны, об эффективности проводимой терапии, с другой стороны, о незаконченности процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, т.е. о неполной морфологической и клинической ремиссии воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны.

Таблица 3.3

Средние уровни (пг/мл) провоспалительных цитокинов в желудочном соке у исследованных групп больных в период ремиссии (после лечения)

Цитокины	ХГ (n=62)	ЯБ (n=64)	Группа здоровых лиц (n=30)
IL-1 β	32,4 \pm 1,6*	31,7 \pm 1,3*	24,8 \pm 1,6
IL-6	8,6 \pm 0,4*	6,9 \pm 0,4*	6,2 \pm 0,3
TNF- α	30,6 \pm 1,2*	34,2 \pm 1,5*	27,9 \pm 1,8

Примечание: * - достоверность разницы с группой контроля ($p < 0,05$)

Таким образом, результаты исследования показывают, что у больных ХНГ в период обострения, по сравнению с больными ЯБ двенадцатиперстной кишки, отмечаются более высокие уровни цитокинов IL-1 β и IL-6, а у больных язвенной болезнью, наоборот, – более высокий уровень TNF- α . В то же время неполная нормализация уровней IL-1 β , IL-6 и TNF- α после проведенного лечения у больных исследованных групп свидетельствует о незавершенности патологических процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке, что требует дополнительной терапевтической коррекции.

3.2. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных хроническим неатрофическим гастритом в зависимости от степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка

Результаты исследования уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) у пациентов ХНГ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка представлены в таблице 3.4.

Из данных таблицы 3.4 видно, что чем выше степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, тем выше уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке, однако степень выраженности их была различной. Уровни IL-1 β в желудочном соке у пациентов ХНГ имели существенные различия в зависимости степени активности (1-я, 2-я и 3-я) воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и с ростом активности содержание интерлейкина значительно нарастало: концентрация IL-1 β 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 существенная ($P < 0,05$).

Аналогичного рода изменения ($P < 0,05$) у больных ХНГ в зависимости от степени активности воспалительного процесса выявлялись и со стороны IL-6. Концентрация IL-6 в желудочном соке у пациентов 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 значима ($P < 0,05$).

Таблица 3.4

Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) у больных ХНГ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (M \pm m)

Степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка	К-во больных	IL-1 β		IL-6		TNF- α	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я степень	19	54,7 \pm 1,13	21,3 \pm 0,82	12,4 \pm 0,37	6,0 \pm 0,22	28,5 \pm 1,25	26,4 \pm 1,07
2-я степень	19	59,4 \pm 1,24*	25,8 \pm 0,98	15,6 \pm 0,36*	7,43 \pm 0,35	34,3 \pm 1,23*	29,4 \pm 1,21
3-ья степень	24	66,5 \pm 2,20*****	28,8 \pm 0,94	18,4 \pm 0,41*****	8,80 \pm 0,37	36,6 \pm 1,72	33,8 \pm 1,18
Здоровые лица	30	24,8 \pm 1,6		6,2 \pm 0,3		27,9 \pm 1,8	

Примечание: * - разница достоверна ($P < 0,05$) между 1-й и 2-й степенями активности;

* - разница достоверна ($P < 0,05$) между 2-й и 3-й степенями активности;

*** - разница достоверна ($P < 0,05$) между 1-й и 3-й степенями активности.

Следовательно, у больных ХНГ повышение концентрации IL-1 β и IL-6 в желудочном соке тесно коррелирует с выраженностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Увеличение уровней этих цитокинов в секрете при ХНГ, очевидно, отражало наличие воспалительного процесса и активацию местной (слизистой) иммунной системы в желудке на действие патогенных факторов [Козлов В.К., 2010].

Что касается фактора некроза опухоли, то уровни TNF- α 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 слизистой оболочке желудка незначительны ($P > 0,05$). Концентрация TNF- α в секрете при 1-й степени активности воспалительного процесса составила $28,5 \pm 1,25$ пг/мл, при 2-й степени - $34,3 \pm 1,23$ пг/мл и 3-й степени - $36,6 \pm 1,72$ пг/мл.

Обращает на себя внимание, что нормализация уровней показателей IL-1 β , IL-6 и TNF- α после курса лечения имела место лишь у пациентов ХНГ при 1-й степени активности – соответственно $21,3 \pm 0,82$ пг/мл, $6,0 \pm 0,22$ пг/мл и $26,4 \pm 1,07$ пг/мл ($P < 0,05$). При 2-й степени активности данные показатели также заметно снизились и составили соответственно $25,8 \pm 0,98$ пг/мл ($P > 0,05$), $7,43 \pm 0,35$ пг/мл ($P > 0,05$) и $29,4 \pm 1,21$ пг/мл ($P > 0,05$), однако не достигли нормы. При 3-й степени активности уровни IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке оставались высокими: соответственно $28,8 \pm 0,94$ пг/мл ($P < 0,05$), $8,8 \pm 0,37$ пг/мл ($P < 0,05$), $33,8 \pm 1,68$ пг/мл ($P < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). При ЭФГДС у этих пациентов сохранялись признаки воспаления слабой степени выраженности.

Таким образом, анализ результатов исследования провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны показывает, что степень активности воспалительного процесса слизистой

оболочки желудка оказывает существенное влияние на содержание интерлейкинов. При этом с активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка сопряжена концентрация IL-1 β и IL-6 в желудочном соке, в то же время, хотя содержание TNF- α в секрете отражает наличие воспаления в слизистой оболочке желудка, однако не зависит от его активности.

3.3. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от характера течения, длительности язвенного анамнеза, локализации, размеров и глубины язвенных дефектов

Как известно, начальная фаза язвенного процесса характеризуется развитием острого воспаления и ответной реакции со стороны местной иммунной системы, в реализации и регуляции которых принимают участие про- и противовоспалительные цитокины.

В данной подглаве мы провели анализ концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке в зависимости от характера течения ЯБ двенадцатиперстной кишки, длительности язвенного анамнеза, локализации, размеров и глубины язвенных дефектов.

Показатели интерлейкинов у пациентов исследованных групп в зависимости от характера течения ЯБ двенадцатиперстной кишки (впервые выявленная язвенная болезнь, рецидивирующее течение и непрерывно рецидивирующее течение) представлены в таблице. 3.5.

Таблица 3.5

Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) в стадии обострения (до лечения) ЯБ двенадцатиперстной кишки в зависимости от характера течения ($M \pm m$)

Характер течения ЯБ	К-во больных	IL-1 β	IL-6	TNF- α
Впервые выявленная ЯБ	22	54,3 \pm 2,4*	14,5 \pm 1,0*	50,3 \pm 2,25*
Рецидивирующее течение	28	46,3 \pm 1,25*	13,3 \pm 0,8*	45,5 \pm 1,23*
Непрерывно-рецидивирующее течение	14	40,1 \pm 1,19*	12,4 \pm 0,7*	42,2 \pm 1,29*
Здоровые лица	30	24,8 \pm 1,6	6,2 \pm 0,3	27,9 \pm 1,8

*Примечание: * - разница достоверна ($P < 0,05$) по сравнению со здоровыми*

Как видно из представленных в таблице 3.5 данных, у пациентов всех 3-х групп показатели IL-1 β в желудочном соке существенно ($P < 0,05$) отличались от показателей у лиц с неизменной гастродуоденальной слизистой оболочкой. Максимальное повышение концентрации исследованных

интерлейкинов в секрете при поступлении в стационар наблюдалось у пациентов с впервые выявленной ЯБ двенадцатиперстной кишки. Уровень IL-1 β , IL-6 и TNF- α был значительно увеличен по сравнению с группой здоровых лиц. У пациентов этой группы содержание IL-1 β 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- α). 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- α – соответственно $50,3 \pm 2,25$ пг/мл, $45,5 \pm 1,23$ пг/мл и $42,2 \pm 1,29$ пг/мл. Следовательно, у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки отмечаются повышенные показатели провоспалительных цитокинов в желудочном соке, выраженные в различной степени в зависимости от варианта течения заболевания. Максимальное повышение содержания их имеет место у пациентов с впервые выявленной ЯБ двенадцатиперстной кишки. У пациентов с рецидивами язвенной болезни характер изменений содержания этих цитокинов имел ту же направленность, но меньшей степени выраженности. Эти данные свидетельствуют о зависимости концентрации интерлейкинов в желудочном соке от продолжительности и течения заболевания.

При обследовании пациентов после проведенного базисного лечения (ингибиторы протонной помпы с антибиотиками) (через 2,5-3 недели) в фазу клинической ремиссии показатели интерлейкинов у пациентов с впервые выявленной ЯБ двенадцатиперстной кишки почти нормализовались: IL-1 β – $26,6 \pm 1,2$ пг/мл ($P > 0,05$), IL-6 – $6,5 \pm 0,2$ пг/мл ($P > 0,05$) и TNF- α – $29,0 \pm 1,14$ пг/мл ($P > 0,05$) (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) в стадии ремиссии (после лечения) ЯБ двенадцатиперстной кишки
в зависимости от характера течения (M \pm m)

Характер течения ЯБ	К-во больных	IL-1 β	IL-6	TNF- α
Впервые выявленная ЯБ	22	26,6 \pm 1,2	6,5 \pm 0,2	29,0 \pm 1,14
Рецидивирующее течение	28	28,2 \pm 1,18	6,7 \pm 0,19	30,8 \pm 1,25
Непрерывно-рецидивирующее течение	14	30,5 \pm 1,22	7,1 \pm 0,17	34,5 \pm 1,16
Здоровые лица	30	24,8 \pm 1,6	6,2 \pm 0,3	27,9 \pm 1,8

Тенденцию к нормализации имели показатели интерлейкинов у пациентов с рецидивирующим течением заболевания. У пациентов этой группы IL-1 β снизился до 28,2 \pm 1,18 пг/мл (P>0,05), IL-6 – до 6,7 \pm 0,19 пг/мл (P>0,05) и TNF- α – до 30,8 \pm 1,25 пг/мл (P>0,05). В то же время у пациентов с

непрерывно рецидивирующим течением ЯБ содержание провоспалительных интерлейкинов в желудочном соке оставалось выше нормы: IL-1 β – 30,5 \pm 1,22 пг/мл (P<0,05), IL-6 – 7,1 \pm 0,17 (P<0,05) пг/мл и TNF- α – 34,5 \pm 1,16 пг/мл (P<0,05).

Следовательно, базисная терапия ЯБ двенадцатиперстной кишки 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 язвенной болезни, в стадии ремиссии сохранялось минимальное повышение уровня исследуемых интерлейкинов, особенно уровня TNF- α . 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.

Далее нами был проанализирован характер изменения показателей провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки в зависимости от длительности язвенного анамнеза, локализации язв, размеров и глубины язвенных дефектов.

Результаты исследования уровня IL-1 β в желудочном соке у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в зависимости от длительности язвенного анамнеза представлены на рисунке 3.1.

Из данных рисунка 3.1 видно, что уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке не зависят от длительности язвенного анамнеза. При длительности язвенного анамнеза до 2 лет уровень IL-1 β 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 по показателям других двух интеркинов – IL-6 и TNF- α в желудочном соке.

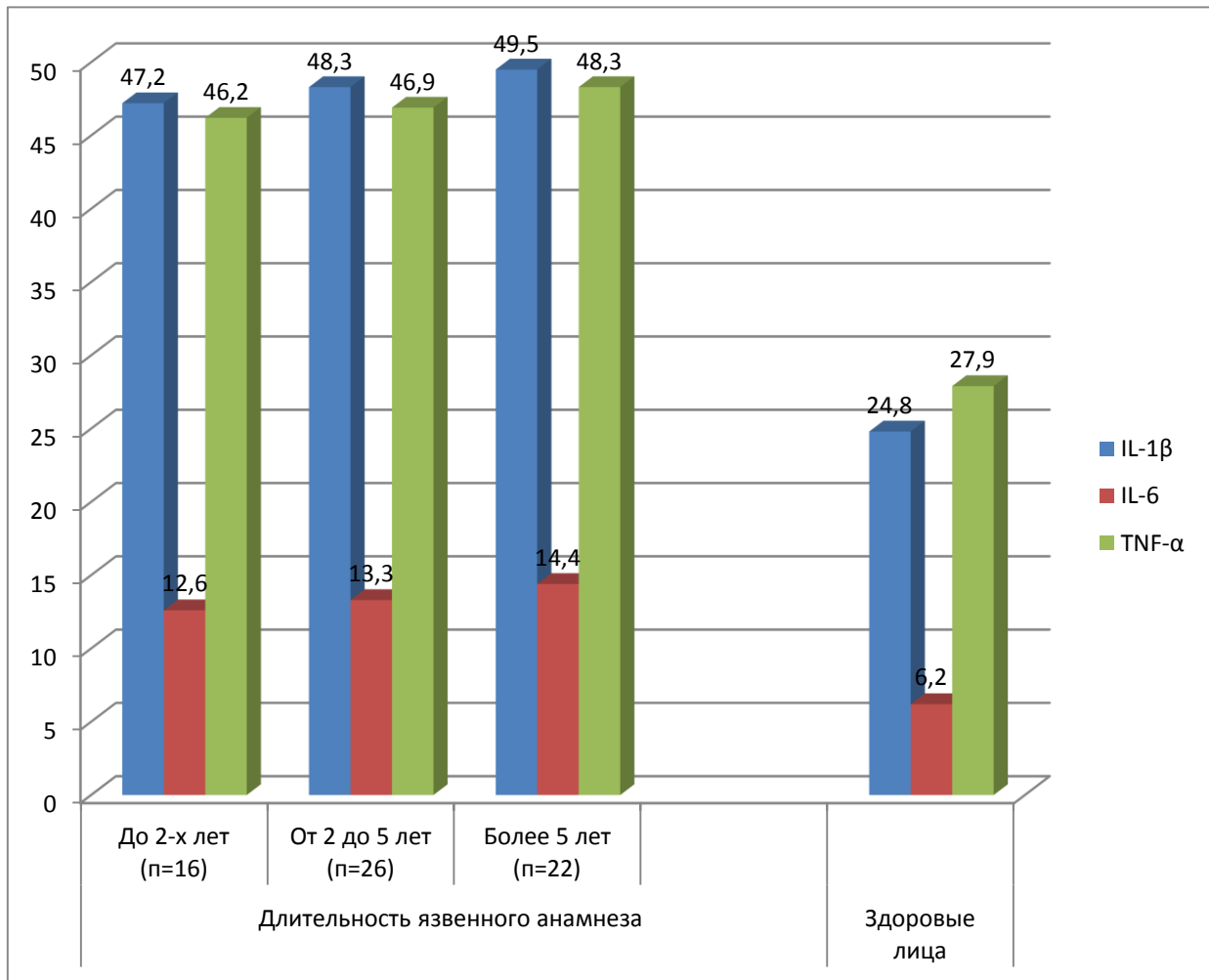


Рис. 3.1. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в период обострения в зависимости от длительности язвенного анамнеза

Не выявлено значимых различий в показателях провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных ЯБ

двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации (язва передней или задней стенки), что видно из данных, представленных на рисунке 3.2.

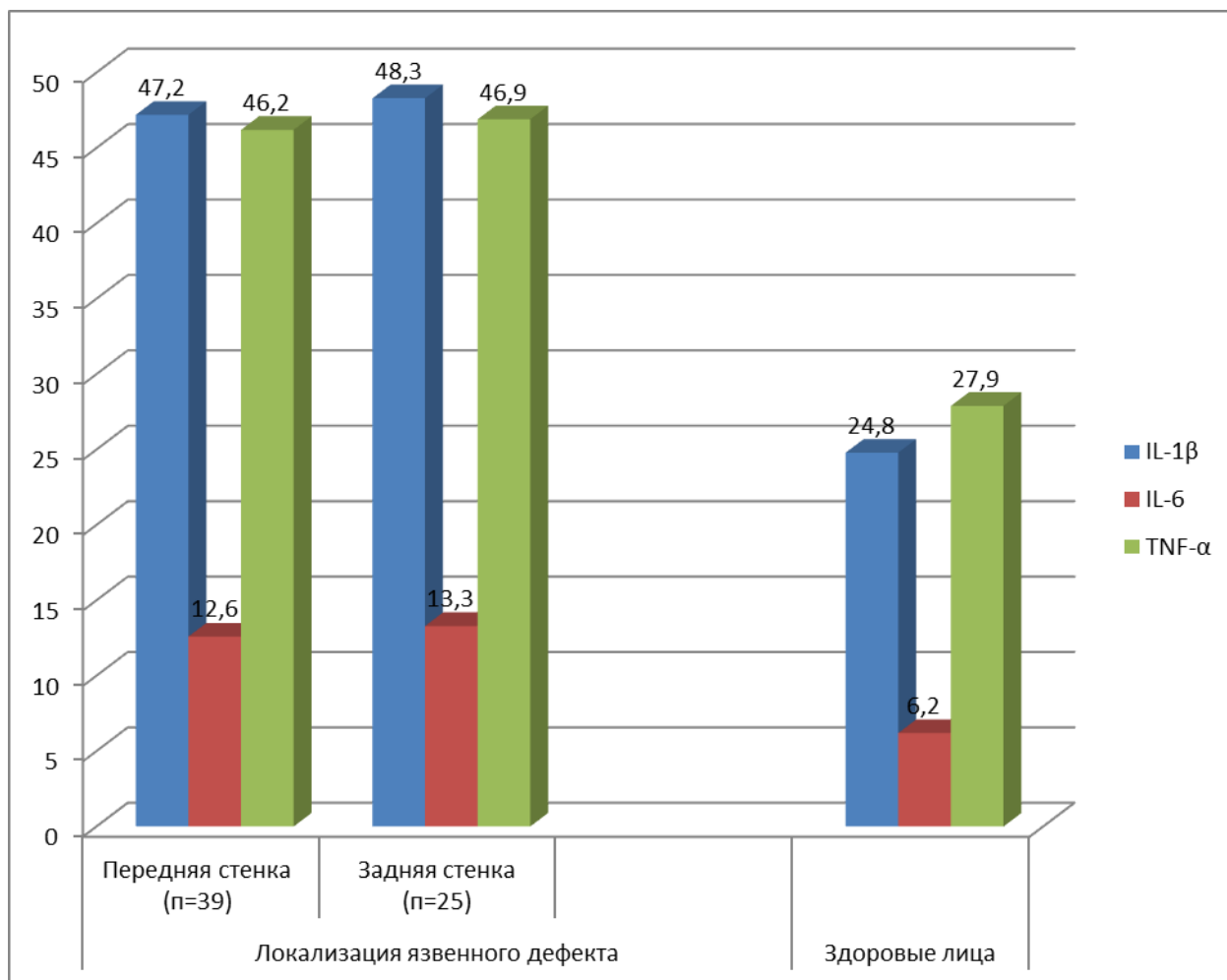


Рис. 3.2. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в период обострения в зависимости от локализации язвенного дефекта

Анализ показателей провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки в зависимости от размеров язвенных дефектов показал следующее: содержание IL-1 β и IL-6 в секрете у пациентов не зависит от размеров язв, в то же время уровень TNF- α в секрете коррелирует с размерами язвенных дефектов (рис. 3.3). При язвенных

дефектах малых размеров (менее 0,5 см) уровни IL-1 β 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 группами незначительны ($P>0,05$). В то же время концентрация TNF- α в желудочном соке у пациентов при наличии больших размеров язв была существенно ($P>0,05$) выше, 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.

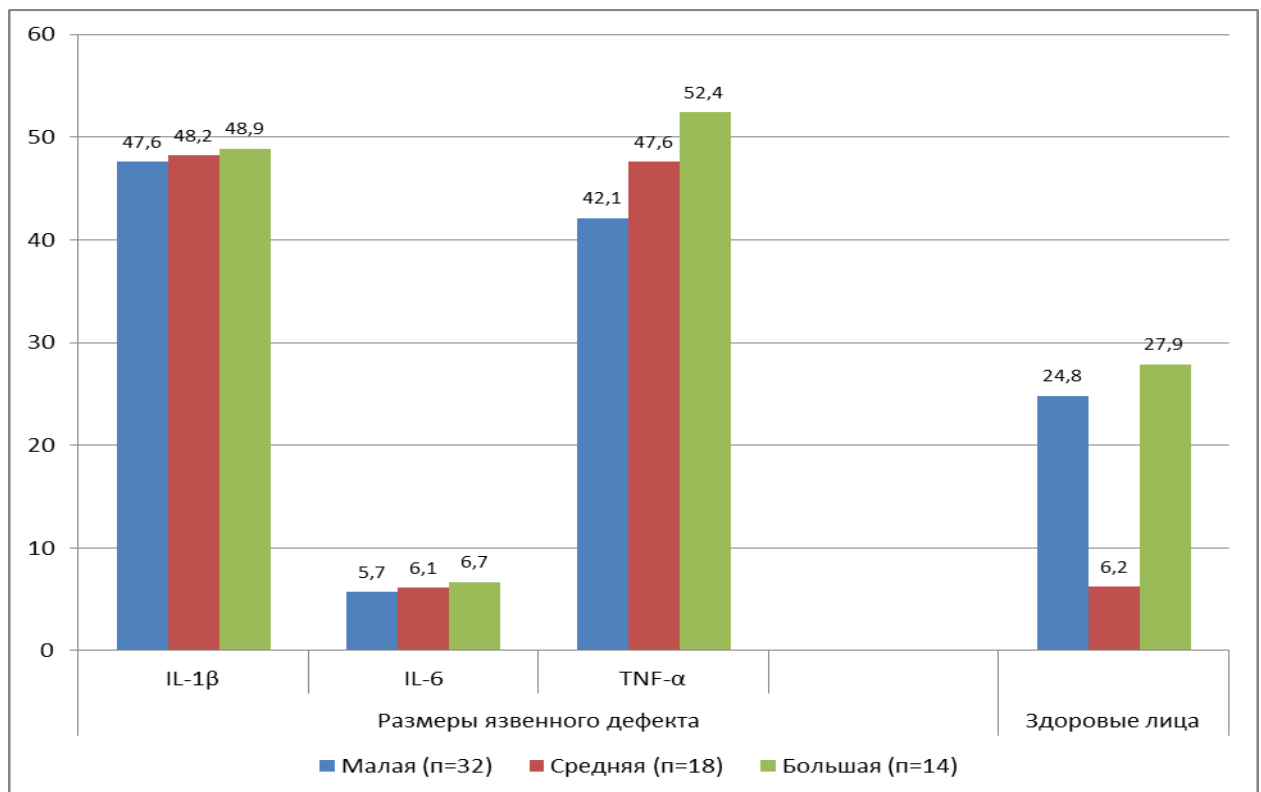


Рис. 3.3. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в период обострения в зависимости от размеров язвенного дефекта

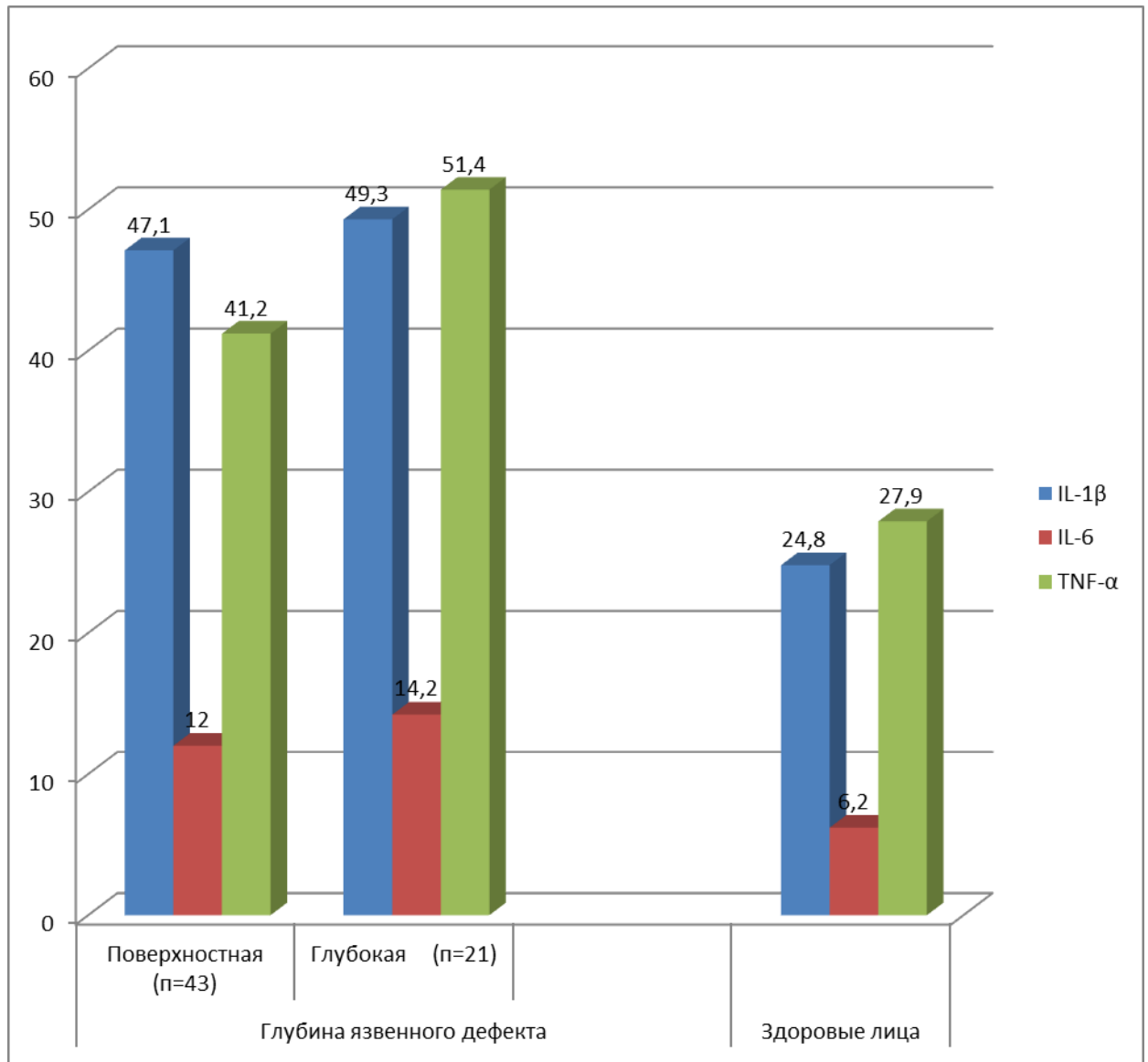


Рис. 3.4. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в период обострения в зависимости от глубины язвенного дефекта

Такого же рода изменения выявлены и при анализе показателей интерлейкинов в зависимости от глубины язвенных дефектов. При этом уровни IL-1 β и IL-6 в желудочном соке у пациентов с поверхностными и глубокими язвами существенно ($P > 0,05$) не отличались (рис. 3.4). У больных с поверхностными язвами концентрации IL-1 β 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- α 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 ($P < 0,05$).

3.4. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных хроническим неатрофическим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки хеликобактер пилори

В ряде исследований последнего времени показана причинная роль хеликобактерной инфекции в патогенезе хронического неатрофического (антрального) гастрита и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки [Парохонский А.П., 2006]. Отмечено, что *H. pylori* обладает способностью как непосредственно (за счет действия уреазы и липополисахарида), так и опосредованно через иммунные воспалительные механизмы (за счет индукции цитокинов), влиять на клеточное обновление [Дворкин М.И. и соавт., 2016; Денисов Н.Л., 2009; Захарова Н.А., 2010].

С учетом изложенного нами была предпринята попытка изучить содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки в зависимости от обсемененности *H. pylori*.

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных ХНГ в зависимости от обсемененности *H. pylori* представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) у больных ХНГ в период обострения в зависимости от обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки (M \pm m)

Цитокины	ХГ		Здоровые лица (n=30)
	<i>H. pylori</i> - положительный (n=47)	<i>H. pylori</i> - отрицательный (n=15)	
IL-1 β , пг/мл	66,7 \pm 1,7*	57,3 \pm 2,4	24,8 \pm 1,6
IL-6, пг/мл	17,3 \pm 1,0*	14,2 \pm 0,8	6,2 \pm 0,3
TNF- α , пг/мл	36,4 \pm 1,8*	31,8 \pm 1,6	27,9 \pm 1,8

Примечание: * - достоверность разницы между подгруппами *H. pylori*(+) и *H. pylori* (-)

Из данных таблицы 3.7 видно, что уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у пациентов ХНГ как при наличии *H. pylori*, так и при его отсутствии в слизистой оболочке желудка превышают показатель у здоровых лиц. Концентрации интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α 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).

В таблице 3.8 представлены результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке у больных ХНГ в период обострения в зависимости от степени обсемененности *H. pylori*.

Таблица 3.8

Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке (пг/мл) у ХНГ в период обострения в зависимости от степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки (M \pm m)

Степень обсемененности <i>H. pylori</i> в слизистой оболочке желудка	К-во больных	Уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке (пг/мл)		
		IL-1 β	IL-6	TNF- α
НР+	20	65,2 \pm 1,7	16,3 \pm 0,5	35,7 \pm 0,9
НР++	17	67,0 \pm 1,3	17,5 \pm 0,6	36,8 \pm 1,1
НР+++	10	69,4 \pm 1,6	18,9 \pm 0,5	38,1 \pm 1,2

Примечание: - разница между группами достоверная ($P < 0,05$).

Из данных таблицы 3.8 видно, что чем обсемененность *H. pylori* в слизистой оболочке желудка выражена сильнее, тем больше уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке. У пациентов ХНГ слабой степени инфицированности *H. pylori* содержание интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и

TNF- α в желудочном соке составило соответственно $65,2 \pm 1,7$ пг/мл, $16,3 \pm 0,5$ пг/мл и $35,7 \pm 0,9$ 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 $69,4 \pm 1,6$ пг/мл, $18,9 \pm 0,5$ пг/мл и $38,1 \pm 1,2$ пг/мл. Различия достоверны ($P < 0,05$) между высокой и слабой степенями инфицированности, а между средней и слабой, высокой и средней степенями инфицированности – недостоверны ($P > 0,05$).

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в зависимости от обсемененности Н. рyлогі представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке (пг/мл) у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в период обострения в зависимости от обсемененности Н. рyлогі слизистой оболочки ($M \pm m$)

Цитокины	ЯБ		Здоровые лица (n=30)
	НР-положит. (n=50)	НР-отрицат. (n=14)	
IL-1 β , пг/мл	$53,1 \pm 2,2^*$	$37,6 \pm 1,9$	$24,8 \pm 1,6$
IL-6, пг/мл	$14,5 \pm 0,7^*$	$12,1 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$
TNF- α , пг/мл	$50,2 \pm 2,1^*$	$42,6 \pm 1,7$	$27,9 \pm 1,8$

Примечание: * - достоверность разницы между группами НР (+) и НР (-) ($P < 0,05$).

Из данных таблицы 3.9 видно, что у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки наибольшие уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) выявляются при наличии *H. pylori* в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Различия уровня интерлейкинов в секрете между группами при наличии *H. pylori* (IL-1 β – 53,1 \pm 2,2 пг/мл, IL-6 – 14,5 \pm 0,7 пг/мл, и TNF- α – 50,2 \pm 2,1 пг/мл) в желудочном соке и при его отсутствии в слизистой оболочке (IL-1 β – 37,6 \pm 1,9 пг/мл, IL-6 – 12,1 \pm 0,3 пг/мл, и TNF- α – 42,6 \pm 1,7 пг/мл) в желудочном соке достоверные ($P < 0,05$).

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10

Уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке (пг/мл) у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в период обострения в зависимости от степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки ($M \pm m$)

Степень обсемененности <i>H. pylori</i> в слизистой оболочке желудка	К-во больных	Уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке (пг/мл)		
		IL-1 β	IL-6	TNF- α
НР+	7	52,1 \pm 1,2	13,3 \pm 0,4	48,4 \pm 1,5
НР++	18	53,7 \pm 1,7	14,5 \pm 0,5	50,7 \pm 1,7
НР+++	25	55,2 \pm 1,8	15,4 \pm 0,6	52,3 \pm 2,0

Примечание: * - разница достоверна ($P < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

Данные таблицы 3.10 свидетельствуют, что уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки коррелируют со степенью обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. У пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки слабой степени инфицированности *H. pylori* содержание интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке составило соответственно 52,1 \pm 1,2 пг/мл, 13,3 \pm 0,4 пг/мл и 48,4 \pm 1,5 пг/мл, при средней степени инфицированности - соответственно 53,7 \pm 1,7 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 1,8 пг/мл, 15,4 \pm 0,6 пг/мл и 52,3 \pm 2,0 пг/мл. Различия достоверны ($P < 0,05$) между высокой и слабой степенями инфицированности, а между средней и слабой, высокой и средней степенями инфицированности – недостоверны ($P > 0,05$).

Таким образом, на основании результатов анализа связи между уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке и степенью инфицированности *H. pylori* слизистой оболочки при гастродуоденальных заболеваниях можно отметить, что чем обсемененность *H. pylori* в слизистой оболочке выраженнее, тем больше уровень интерлейкинов в секрете. Более высокие уровни провоспалительных цитокинов у больных с хронической гастродуоденальной патологией можно объяснить тем, что антигены *H. pylori*, проникая через базальную мембрану, активируют макрофаги собственной пластинки. В ответ на это полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, моноциты продуцируют в большом количестве противовоспалительные цитокины, которые активируют дифференцировку Т- и В-лимфоцитов [Галова Е.А., 2008]. Следовательно, продукция провоспалительных цитокинов в ответ на инфицирование *H. pylori* является важным фактором в развитии хронического воспаления слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Динамическое определение содержания IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке может иметь прогностическое

значение, а также может быть использовано для дальнейшей коррекции проводимого лечения и профилактики обострений.

Итак, подводя краткое резюме данному разделу исследования, следует отметить, что у пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (ХНГ, ЯБ двенадцатиперстной кишки) в периоде обострения наблюдается повышенное содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке. У пациентов ХНГ отмечаются более высокие уровни цитокинов IL-1 β и IL-6, выраженность которых зависит от степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, а у больных язвенной болезнью – более высокий уровень TNF- α . Последний имеет сопряженность с характером течения язвенной болезни, протяженностью и глубиной деструктивных процессов. При рецидивирующем течении язвенной болезни в стадии ремиссии уровни этих интерлейкинов, и особенно TNF- α , остается повышенными, что может служить свидетельством продолжающегося воспалительного процесса, затяжного течения и замедления нормализации защитных реакций организма, требующих дополнительной медикаментозной коррекции. У H. pylori-позитивных больных с гастродуоденальной патологией средние уровни провоспалительных цитокинов значимо выше, чем у лиц, не инфицированных хеликобактером.

Таким образом, суммируя данные исследования противовоспалительных цитокинов у больных с гастродуоденальной патологией, можно констатировать, что повышение IL-1 β и IL-6, по всей видимости, отражает в большей степени активность воспалительного процесса, а TNF- α – глубину поражения слизистой оболочки.

ГЛАВА 4

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СХЕМ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С *HELICOBACTER PYLORI*

Оценка влияния эффективности различных схем эрадикационной терапии на уровни противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке нами проводилась у 95 пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки), 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 двенадцатиперстной кишки). Больные этой группы 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.

Во 2-ую группу вошли 32 больных (15 - с ХНГ, 17 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки), 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.

В 3-ью группу включили 32 больных (16 - с ХНГ, 16 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки). 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.

Степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов обследованных групп представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Степень обсемененности *H. pylori* у пациентов сравниваемых групп

Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i>	Группа		
	1-я группа (омепразол + кларитромицин+ амоксициллин) (n=31) 15-м 16-ж	2-я группа (омепразол + кларитромицин+ метронидазол) (n=32) 16-м 16-ж	3-я группа (омепразол + амоксициллин + метронидазол) (n=32) 17-м 15-ж
НР (+++)	12	12	11
НР (++)	11	12	10
НР (+)	8	8	11

Как видно из данных таблицы 4.1, по степени обсемененности *H. pylori* группы существенно не различались.

Возрастно-половой состав сравниваемых групп также был вполне сопоставим. В 1-ой группе мужчин было 15, женщин-16, во 2-ой группе - соответственно 16 и 16, в 3-й группе – соответственно 17 и 15. Средний возраст больных в группах составил соответственно $36,6 \pm 3,4$, $36,0 \pm 4,0$ и $35,8 \pm 3,7$ лет. Диаметр язвенных дефектов дуоденальной зоны у пациентов исследованных групп составил 4-10 мм.

Контроль за эффективностью лечения пациентов в группах осуществляли на основании результатов клинико-эндоскопического обследования больных, определения антихеликобактерной активности каждого из применяемых вариантов лекарственных препаратов, а также по динамике уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке. Для выполнения поставленной задачи обследование больных проводили в стадии обострения до начала лечения и после проведенной терапии (через 1 месяц \pm 3 дня) в стадии клинико-эндоскопической ремиссии.

Клиническую эффективность сравниваемых схем медикаментозной терапии у пациентов оценивали по средним срокам купирования болевого и диспепсического синдромов и симптомов локальной болезненности.

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.

На рисунке 4.1 представлены средние сроки (в сутках) купирования болевого синдрома в эпигастральной области в зависимости от применяемого варианта лечения.

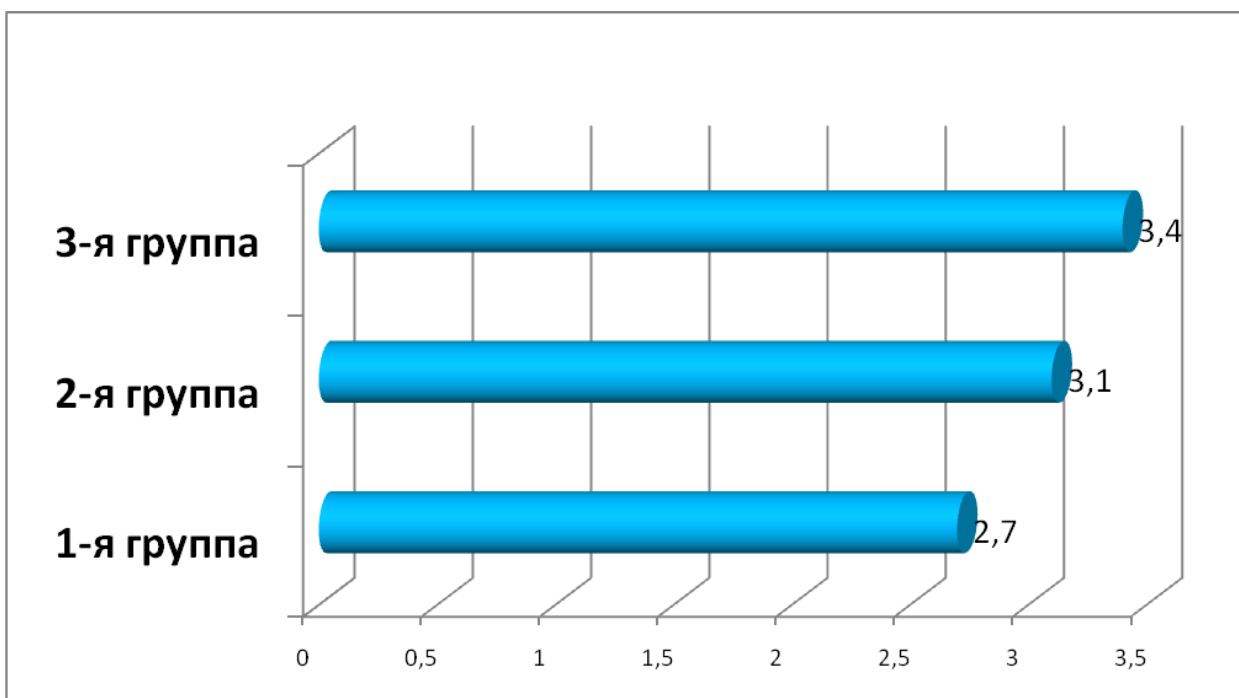


Рис. 4.1. Средние сроки (в сутках) купирования болевого синдрома у пациентов исследованных групп.

Из данных рисунка 4.1 видно, что болевой синдром раньше всех купировался у пациентов 1-й группы. У пациентов этой группы средние сроки купирования боли в эпигастральной области составили $2,7 \pm 0,2$ сутки, 2-й группы – $3,1 \pm 0,2$ сутки, и 3-й группы – $3,4 \pm 0,3$ сутки. Различия статистически достоверны между 1-й и 3-й группами ($P < 0,05$).

Средние сроки (в сутках) купирования диспепсического синдрома у пациентов в зависимости от применяемого варианта лечения представлена на рисунке 4.2.

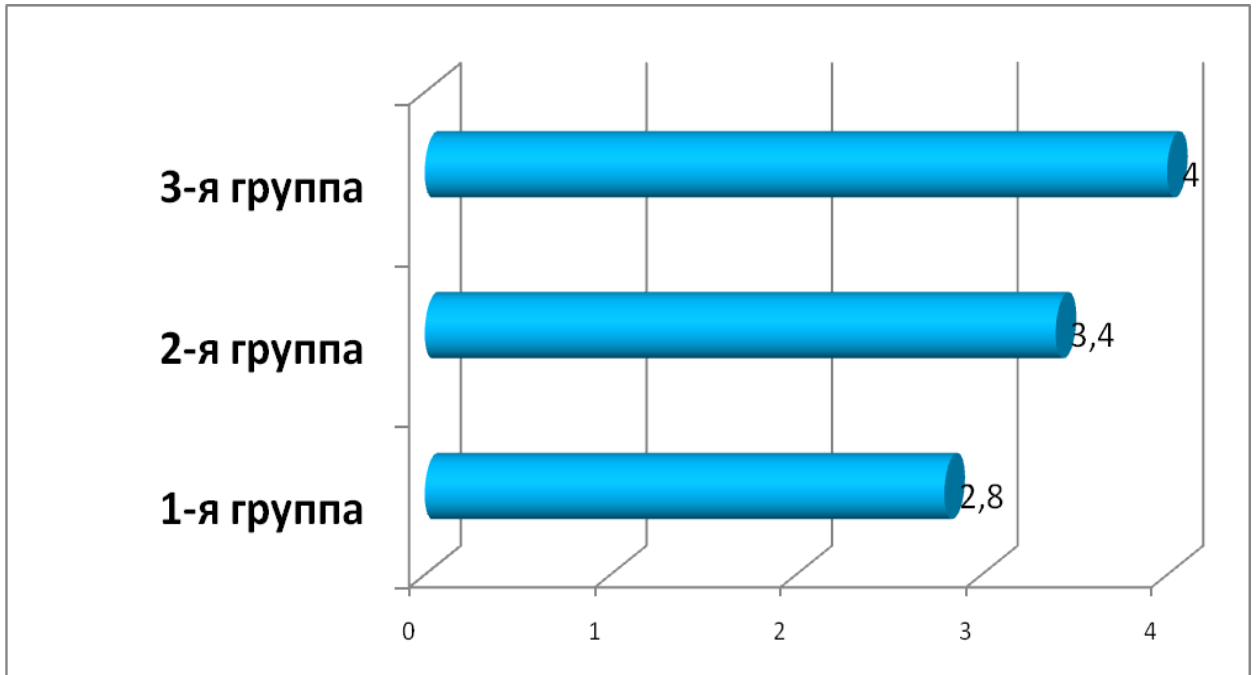


Рис. 4.2. Средние сроки (в сутках) купирования диспепсического синдрома у пациентов исследованных групп.

Как видно из данных рисунка 4.2, у пациентов 1-й группы в более ранние сроки купировался также и диспепсический синдром. У них 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 (рис. 4.6). Различия статистически значимы между 1-й и 2-й ($P < 0,05$) и 1-й и 3-й группами ($P < 0,05$).

Средние сроки (в сутках) купирования локальной болезненности у пациентов в зависимости от применяемого варианта лечения представлена на рисунке 4.3.

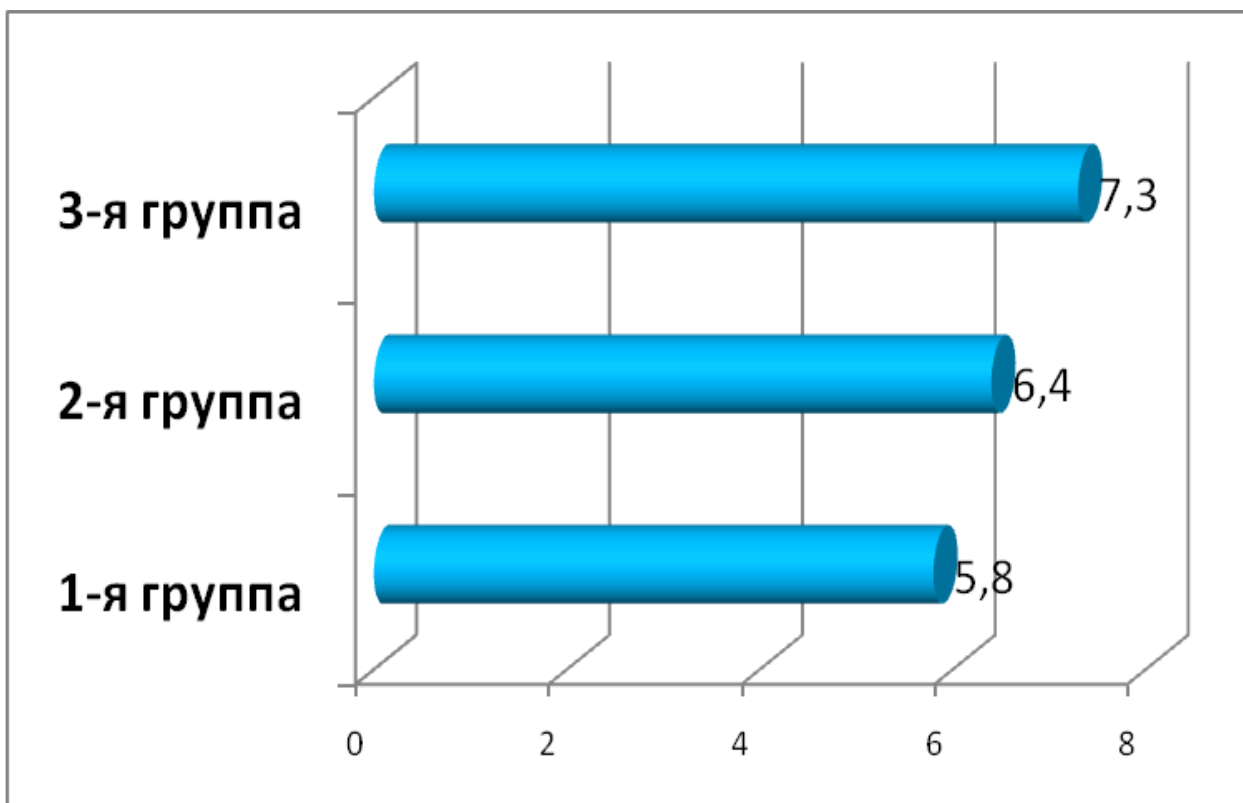


Рис. 4.3. Средние сроки (в сутках) купирования локальной болезненности у пациентов исследованных групп.

Средние сроки купирования локальной болезненности в эпигастральной области у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп в среднем составили соответственно $5,8 \pm 0,2$, $6,4 \pm 0,2$ и $7,2 \pm 0,3$ сутки (рис. 4.3), т.е. пальпаторная болезненность в эпигастральной области раньше исчезла у пациентов 1-й группы. Различия статистически достоверны между 1-й и 2-й ($P < 0,05$) и 1-й и 3-й группами ($P < 0,05$).

При ЭФГДС, проведенной в среднем через 28 дней от начала лечения, у пациентов 1-й группы рубцовая пластинка луковицы двенадцатиперстной кишки констатирована у 87,5%, во 2-й – у 81,2% и в 3-й группе – у 70,9% (рис. 4.4).

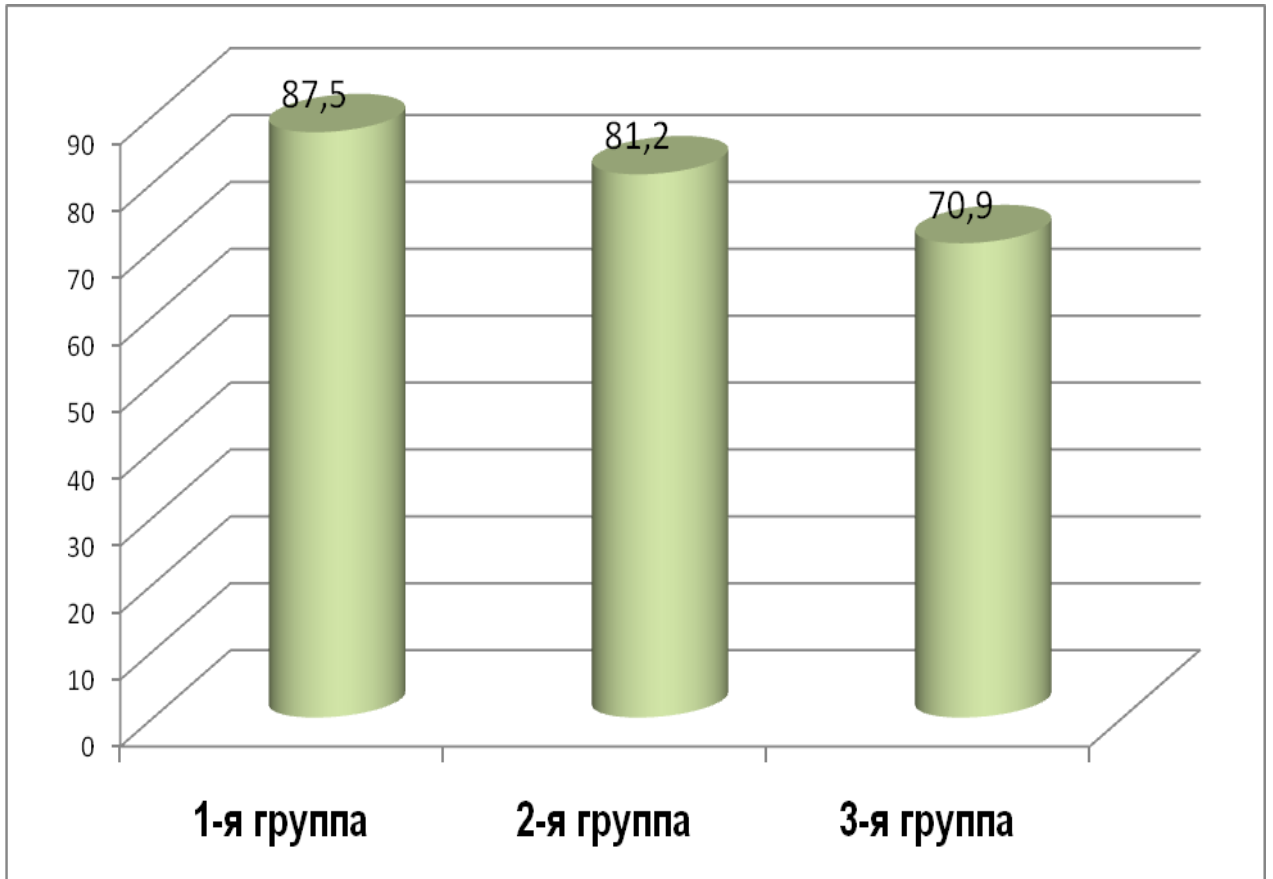


Рис. 4.4. Частота заживления дуоденальных язв (в %) у пациентов обследованных групп после курсов лечения.

Таким образом, из приведенных выше данных видно, что наилучший клиничко-эндоскопический эффект отмечался в группе пациентов, получивших лечение по схеме омепразол + кларитромицин + амоксициллин. У больных 2-й (получившие омепразол + кларитромицин + метронидазол) и 3-й (получившие омепразол + амоксициллин + метронидазол) групп результаты лечения были менее эффективными.

При изучении влияния различных схем медикаментозных препаратов на эрадикацию *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны было установлено, что используемые комбинации препаратов отличаются различным элиминационным эффектом (рис.4.5). 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.

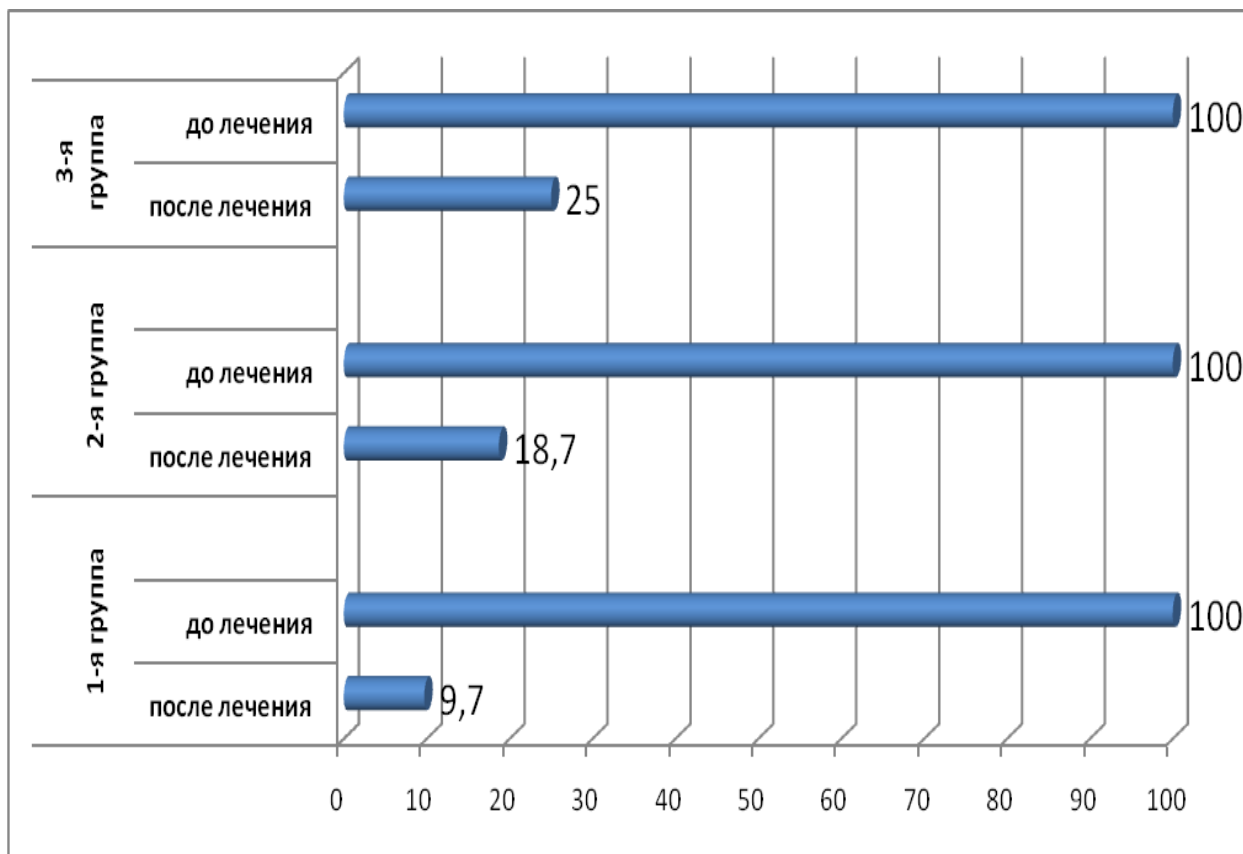


Рис. 4.5. Частота обнаружения *Helicobacter pylori* у больных исследованных групп до и после лечения.

Необходимо отметить, что 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 ($P < 0,05$).

Особый интерес представляла динамика уровней провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов при различных видах комплексной эрадикационной терапии.

Результаты исследования уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у пациентов обследованных групп при различных видах комплексной эрадикационной терапии представлены на рисунках 4.6, 4.7 и 4.8.

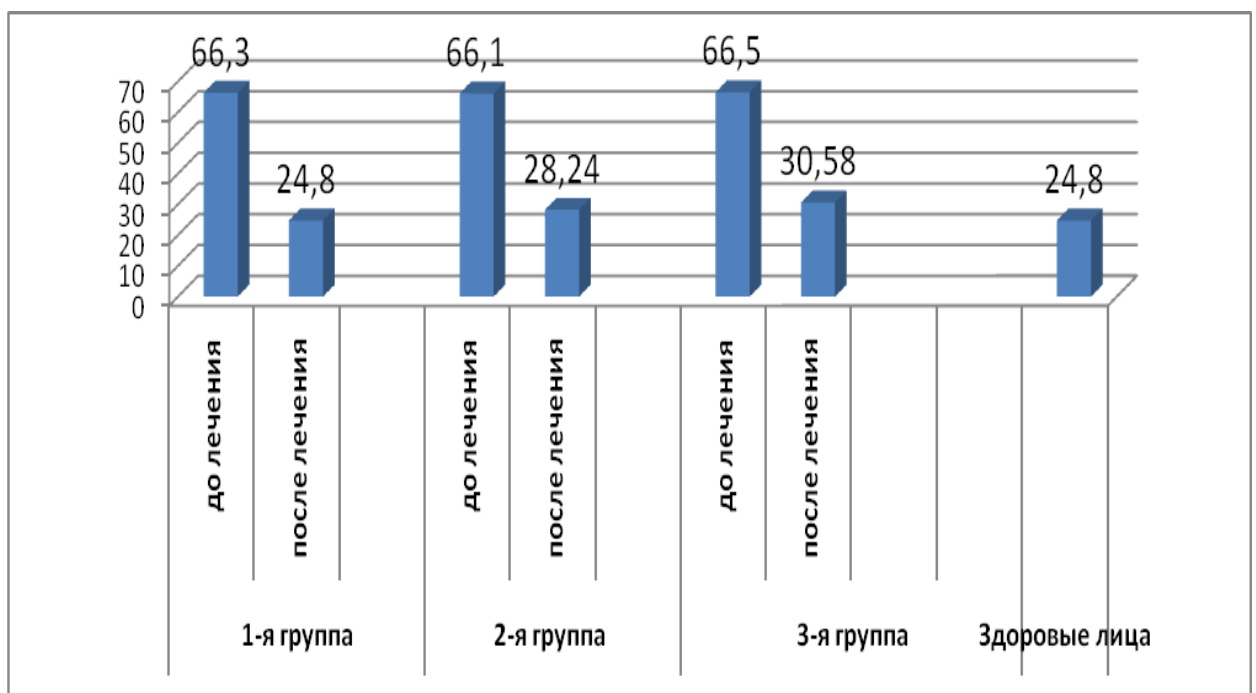


Рис. 4.6. Уровень IL-1 β в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии

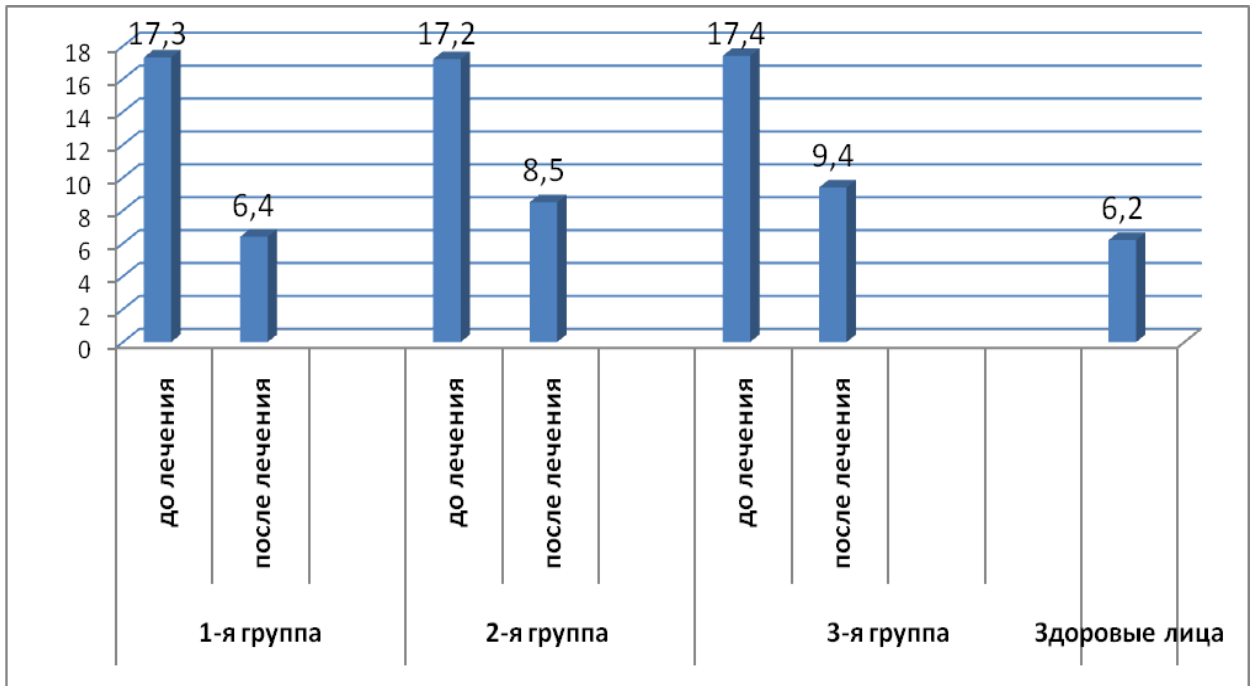


Рис. 4.7. Уровень IL-6 в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии

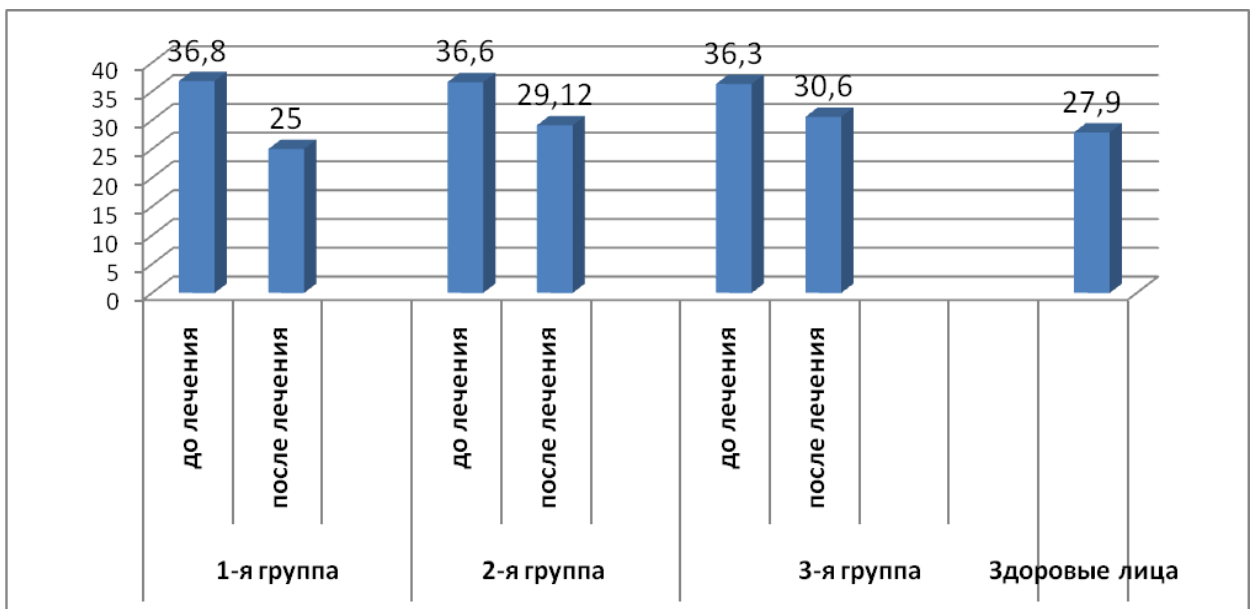


Рис. 4.8. Уровень TNF-α в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии

Из данных, представленных на рисунках 4.6 (уровень IL-1 β), 4.7 (уровень IL-6) и 4.8 (уровень TNF- α) видно, что уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов до лечения были сопоставимыми друг с другом: концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в 1-й, 2-й и 3-й группах существенно не отличались между группами ($P>0,05$). После окончания курса лечения показатели интерлейкинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) снизились во всех группах, однако уровни их нормализовались у пациентов только 1-й группы ($P<0,05$). 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 ($P>0,05$).

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+амоксициллин. 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 слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Результаты исследования представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) (пг/мл) 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)	
	НР+ (n=3)	НР- n=28)	НР+ (n=6)	НР- (n=26)	НР+ (n=8)	НР- (n=24)
IL-1 β	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- α	27,8	24,7	30,1	28,9	32,4	30,0

Как видно из данных, представленных в таблице 4.2, во всех группах после завершения курсов проведенных схем лечения уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке при сохранении *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны превышали таковые у пациентов, у которых произошла санация микроба, хотя различия были недостоверными ($P > 0,05$).

Таким образом, из схем тройной эрадикационной терапии оптимальной является схема, включающая ингибитор протонной помпы (омепразол) в

сочетании с двумя антибактериальными препаратами (кларитромицин, амоксициллин). Такое сочетание препаратов более эффективно при лечении ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки, способствует нормализации содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке как следствие снижения или ликвидации заселения пилоро-дуоденальной зоны *H. pylori*.

32 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, из которых у 17 после проведенной терапии в слизистой оболочке сохранялся *H. pylori*, мы наблюдали в динамике в течение 6 месяцев. Из *H. pylori*-положительных больных у 8 определялось содержание *H. pylori* слабой степени, у 6 – умеренной степени и у 3 – высокой степени обсемененности. 3 пациентов получали лечение по первой схеме, 6 пациентов – по второй схеме и 8 пациентов – по третьей схеме.

На рисунке 4.9 представлены данные о частоте обострений (в %) за 6 месяцев после лечения у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки с *H. pylori*-положительными и *H. pylori*-негативными вариантами.

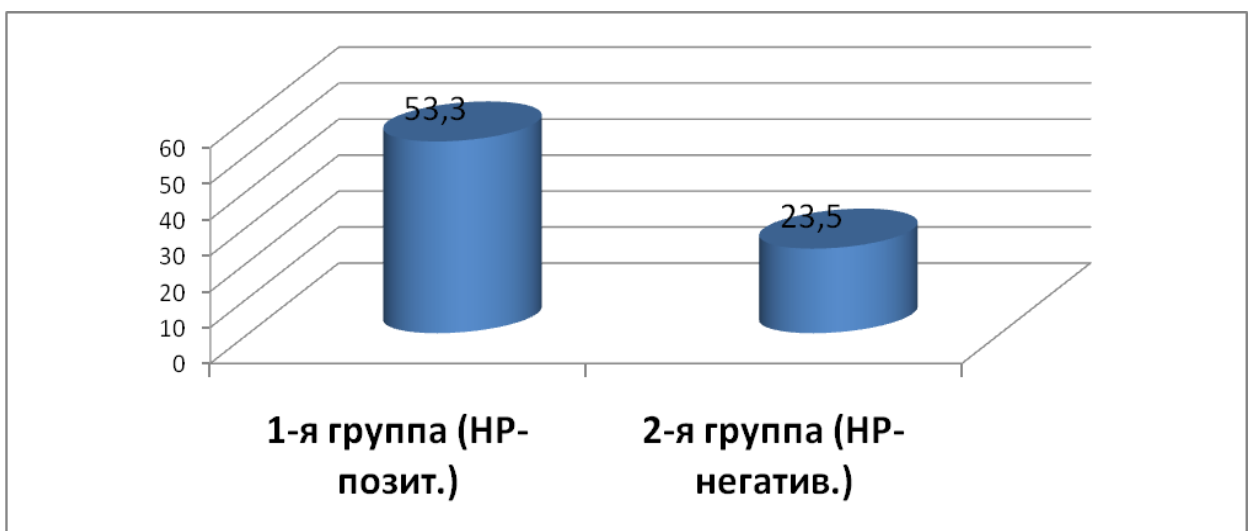


Рис. 4.9. Частота обострений (в %) за 6 месяцев после лечения у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки с *H. pylori*-положительными и *H. pylori*-негативными вариантами.

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 наблюдалось у больных, у которых в слизистой оболочке выявлялся *H. pylori*: у 8 (53,3%) из 17 больных: у 1 с легкой, у 4 – с умеренной и у 3 с высокой степенью обсеменения (рис. 4.9). Из них 1 пациент получал лечение по первой схеме, 2 пациента – по второй схеме и 5 пациентов – по третьей схеме. Из 15 пациентов с *H. pylori*-негативной формой заболевания обострение за 6 месяцев возникало у 4 (22,5%).

Анализ содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных с обострением ЯБ показал, что концентрация их у всех 8 пациентов после проведенных курсов терапии превышала норму ($P < 0,05$) и составляли IL-1 β – $30,30 \pm 1,15$ пг/л, IL-6 – $10,4 \pm 0,83$ пг/л и TNF- α – $32,5 \pm 1,13$ пг/л. При этом уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке коррелировала со степенью обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Следовательно, сохранение *H. pylori* в конце курсов лечения у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается повышенной продукцией и секрецией провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для наглядности вышеизложенных результатов приводим 2 выписки из историй болезни.

1. Истории болезни № 29/0898

Больной О., 49 лет, поступил в отделение гастроэнтерологии Республиканской клинической больницы 18.09.2015 года с жалобами на боли в эпигастральной области, возникающие через 1-1,5 часа после приема пищи,

продолжительностью около 20-25 минут, голодные боли по утрам, изжогу, временами на тошноту.

Болеет с 2012 года, когда впервые появилась изжога после употребления консервированных соленых продуктов. К врачам не обращался и не лечился. Боли в эпигастральной области беспокоят с 2014 года. Амбулаторно принимал омепразол, антациды, ранитидин, после которых отмечал улучшение состояния. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Наследственность отягощена: отец страдал ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Язык влажный, обложен сероватым налетом. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области справа от срединной линии. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, самостоятельный, раз в сутки.

Общие анализы крови, мочи и микроскопоскопия кала без особенностей. Концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке составили соответственно 49,4 пг/мл, 13,7 пг/мл и 48,6 пг/мл. ЭГДС заключение: пищевод проходим, слизистая не изменена, кардия смыкается плотно; слизистая желудка розового цвета, складки продольные, привратник проходим; слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки отечна и гиперемирована, по передней стенке определяется язвенный дефект размером 5-7 мм, овальной формы, дно покрыто фибринозным налетом; края язвы гладкие, четкие. Взяты биопсии с краев язвы и периульцерозной зоны. В мазках-отпечатках обнаружены *H. pylori* ++++. Диагноз: Язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, ассоциированной с *H. pylori*(++++).

На фоне лечения: 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 – боли в эпигастральной области и диспепсические проявления исчезли на 3-й день. По окончании курса терапии (на 28-й день)

при контрольной ЭГДС на месте язвы определяется рубцовая пластинка, вокруг гиперемия слизистой оболочки. В мазках из биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки *H. pylori* не обнаружены. Концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке составили соответственно 25,0 пг/мл, 6,5 пг/мл и 28,5 пг/мл.

Из описанного случая болезни видно, что у больного ЯБ двенадцатиперстной кишки по окончании курса лечения, включавшего ингибитор протонной помпы (омепразол) и два антибактериального препарата (кларитромицин-амоксициллин), наступила клинко-эндоскопическая ремиссия, нормализовались уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке и произошла элиминация *H. pylori* слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

При наблюдении за больным в динамике в течение 5 месяцев после проведенной терапии не было отмечено обострение заболевания.

2. История болезни №29/1041

Больная Д., 28 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии Республиканской клинической больницы 28.10.2015 года с жалобами на боли в эпигастральной области, возникающие через 1,5-2 часа после приема пищи, голодные боли по утрам, изжогу, тошноту, временами рвоту на высоте болей, приносящую облегчение.

Больной себя считает с 2013 года: временами беспокоила изжога, однако не обращала на нее внимания. С 2015 года стали беспокоить боли в эпигастральной области после приема пищи через 1-2 часа, голодные боли по утрам, изжога, тошнота, рвота на высоте болей, приносящая облегчение. Периодически получала лечение омепразолом, антацидами, отмечала улучшение состояния. Не курит, спиртные не употребляет.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области справа от

срединной линии. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, самостоятельный, раз в сутки.

Общие анализы крови, мочи и кала – без особенностей. Концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке составили соответственно 49,2 пг/мл, 13,9 пг/мл и 49,0 пг/мл. ЭГДС заключение: пищевод свободно проходим, слизистая не изменена; слизистая желудка не изменена, пилорус проходим, по передней стенке луковицы язвенный дефект размером 4-6 мм. Взяты биопсии с краевой и периульцерозной зон язвы. В мазках-отпечатках выявлены *H. pylori* +++.
Клинический диагноз: Язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, хроническое течение, фаза обострения, ассоциированная с *H. pylori* (+++).

В результате проведенного лечения: омепразол по 20 мг 2 раза в течение 14 дней; амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней - болевой синдром прошел к 3,1-му дню, диспепсические проявления прекратились к 2,2-му дню. Концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке составили 27,9 пг/мл, 9,3 пг/мл и 31,2 пг/мл. В конце терапии на 28-й день при контрольной эзофагогастродуоденоскопии на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки на месте язвы определяется регенерирующая грануляционная ткань, вокруг язвы гиперемия и отечность слизистой, уменьшился воспалительный вал. В биоптатах, взятых с околорубцовой зоны, выявлены *H. pylori* +.

Как видно из описанного наблюдения, комбинированное лечение, включающее в себя ингибитор протонной помпы (омепразол) и два antimicrobных препарата (амоксициллин и метронидазол) у пациента ЯБ двенадцатиперстной кишки, хотя привело к положительной клинико-эндоскопической динамике, тем не менее концентрации провоспалительных цитокинов превышали нормальные показатели и не наступила полная

санация слизистой оболочки гастродуоденальной зоны от *H. pylori*. При наблюдении за больным в динамике было отмечено обострение заболевания через 4 месяца после курса терапии.

Подводя итог данному разделу работы, можно заключить, что хеликобактерная инфекция возможно влияет на процессы воспаления и язвообразования в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, помимо других механизмов, через активацию провоспалительных цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) в желудочном соке. Неполная эрадикация *H. pylori* после лечения в период клинико-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, что может служить одной из причин рецидива заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенный интерес к изучению патологии органов пищеварения, и в частности кислотозависимых заболеваний гастродуоденальной области, прежде всего, обусловлен рецидивирующим характером течения со склонностью к прогрессированию морфофункциональных изменений и сочетанному поражению органов пищеварения, а в ряде случаев недостаточной эффективностью проводимой терапии и формированием осложненных форм, приводящих к ранней инвалидизации со снижением качества жизни пациентов [19, 109, 114, 126, 131, 132, 133, 142]. Все это указывает на то, что в настоящее время проблемы заболеваний пищеварительного тракта, включая и гастродуоденальную патологию, далеки от разрешения [42, 62, 82, 108, 111, 133].

Тем не менее, за последние 20-30 лет накоплен обширный фактический материал, касающийся патогенетической роли ключевых, наиболее значимых цитокинов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [2, 5, 23, 77, 78, 83, 88, 98, 100, 113, 121, 122, 123, 141, 156]. Цитокины, будучи начальным звеном активации иммунного ответа, определяют эффективность и тип иммунного реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в регуляции иммунологической защиты [112].

В ряде научных исследований выявлены общие закономерности в изменениях цитокинового статуса при заболеваниях органов пищеварения в зависимости от этиологического фактора, вариантов течения, продолжительности, стадии заболевания, проводимой терапии [2, 25, 100, 121]. В то же время, имеющиеся данные о роли про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта неоднозначны и касаются, в основном, их определения в сыворотке крови [23, 141]. Между тем очевидна ограниченность получаемой

информации о состоянии цитокинового профиля при исследовании его в крови, поскольку цитокины в первую очередь регулируют развитие местных воспалительных, иммунных реакций в тканях [80]. В этой связи представляет значительный клинический интерес изучение цитокинового статуса пищеварительных секретов непосредственно в желудочном соке при заболеваниях гастродуоденальной зоны (в том числе *H. pylori* - ассоциированных заболеваний), что в значительно большей степени, чем в крови, будет отражать характер, выраженность воспаления, ориентировать в отношении типа иммуновоспалительной реакции и уровня местной защиты, вследствие чего это расширит наши знания о патогенезе воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, будет способствовать совершенствованию их диагностики и лечения.

В настоящем исследовании мы остановились на изучении роли провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке при хронических заболеваниях гастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки) и динамики их активности при различных вариантах антихеликобактерной терапии. Проведена сравнительная оценка показателей цитокинов в зависимости от стадии (фазы) заболевания (обострение, ремиссия), степени активности воспалительного процесса слизистой оболочки желудка (у больных ХНГ), характера течения язвенного процесса, а также от наличия или отсутствия хеликобактер пилори (*H. pylori*) в слизистой оболочке желудка.

Для решения поставленных задач было обследовано 126 больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны: 62 – хроническим неатрофическим (антральным) гастритом – ХНГ и 64 – язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки.

Диагнозы ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки устанавливали на основании анамнестических и клинических данных, результатов

лабораторно-инструментальных (эндоскопических и морфологических) методов исследования. Диагностика ХНГ проводилась согласно Хьюстонской классификации (1994) [11], а верификация ЯБ базировалась на критериях, рекомендованных В.Т.Ивашкиным с соавт. [38].

Программа обследования больных включало: изучение анамнестических данных и динамики клинических проявлений заболевания в процессе лечения; эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией до и после лечения; определение в мазках *H. pylori* в начале и конце курсов лечения; определение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в натошачевой порции желудочного сока до и в конце курсов лечения. Определение количественного содержания цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) в желудочном соке проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем [112]. Желудочный сок забирали натошак, до завтрака, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи, без применения стимуляторов. Средние концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в желудочном соке составили соответственно $24,8 \pm 1,6$ пг/мл, $6,2 \pm 0,3$ пг/мл и $27,9 \pm 1,8$ пг/мл.

Согласно результатам исследования, средние уровни (пг/мл) провоспалительных цитокинов в желудочном соке IL-1β, IL-6 и TNF-α в период обострения больных с ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки значимо превышали показатели здоровых лиц. При этом у больных ХНГ в периоде обострения, по сравнению с больными ЯБ двенадцатиперстной кишки, отмечался более высокий уровень цитокинов IL-1β, IL-6, а у больных ЯБ, наоборот, – более высокий уровень TNF-α. У больных ХНГ среднее значение IL-1β составило $62,6 \pm 2,2$ пг/мл ($P=0,024$), IL-6 – $16,5 \pm 1,2$ пг/мл ($P=0,036$), TNF-α – $34,4 \pm 1,8$ пг/мл ($P=0,045$), а у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки – соответственно $48,5 \pm 1,9$ пг/мл ($P=0,032$), $13,2 \pm 1,0$ пг/мл ($P=0,033$) и $47,7 \pm 2,0$ пг/мл ($P=0,026$).

При обследовании больных после проведенного лечения (больные получали ингибиторы протонной помпы в сочетании с антибактериальными препаратами) через 2-2,5 недели, наряду с положительной динамикой клинико-эндоскопических проявлений заболеваний, отмечено существенное снижение уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, тем не менее, показатели не достигали полной нормализации. У больных ХНГ среднее значение IL-1 β составило 32,4 \pm 1,6 пг/мл, IL-6 – 8,6 \pm 0,4 пг/мл, TNF- α – 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. Неполная нормализация концентрации интерлейкинов свидетельствует, с одной стороны, о сравнительно низкой эффективности проводимой терапии, с другой стороны, о незавершенности репаративных процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, т.е. о неполной клинической ремиссии при ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки, что требует дополнительной терапевтической коррекции.

Результаты исследования провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у пациентов ХНГ показали, что повышение концентрации IL-1 β и IL-6 в желудочном соке тесно коррелирует с выраженностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Увеличение уровней этих цитокинов в секрете при ХНГ, очевидно, отражало наличие воспалительного процесса и активацию специфического иммунитета в слизистой оболочке желудка на действие патогенных факторов [47]. Что касается фактора некроза опухоли, то уровни TNF- α 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 слизистой оболочке желудка несущественны ($P > 0,05$).

Как известно, начальная фаза язвенного процесса характеризуется развитием острого воспаления и ответной реакции со стороны иммунной системы, в реализации и регуляции которых принимают участие про- и противовоспалительные цитокины. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки отмечаются повышенные показатели провоспалительных цитокинов в желудочном соке, выраженные в различной степени в зависимости от варианта течения заболевания. Максимальное повышение содержания их имеет место у пациентов с впервые выявленной ЯБ двенадцатиперстной кишки. У пациентов этой группы содержание IL-1 β 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- α). Полученные данные свидетельствуют о зависимости концентрации интерлейкинов в желудочном соке от течения заболевания.

Базисная терапия (ИПП, 2 антихеликобактерных препарата) ЯБ двенадцатиперстной кишки способствовала существенному снижению провоспалительных цитокинов в желудочном соке одновременно с положительной динамикой клинико-эндоскопических показателей в обеих группах. Однако у пациентов с рецидивирующим течением и, особенно, с непрерывно рецидивирующим ЯБ двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии сохранялось минимальное повышение уровня исследуемых интерлейкинов, особенно уровня TNF- α . Сохранение высокого уровня провоспалительных цитокинов, особенно TNF- α в конце курсового лечения, свидетельствует о незавершенности воспалительного процесса, затяжном течении и угнетении защитных механизмов слизистой оболочки желудка и

двенадцатиперстной кишки, что требует дополнительной медикаментозной коррекции.

Нами также были изучены уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке в зависимости от длительности язвенного анамнеза, локализации язвенного дефекта (язва передней или задней стенки) двенадцатиперстной кишки. При этом существенной связи между ними не выявлено. Кроме того, установлено, что содержание IL-1 β и IL-6 в секрете у пациентов не зависит от размеров язв, а уровень TNF- α в секрете коррелирует с размерами язвенных дефектов. Такого же рода изменения выявлены и при анализе показателей интерлейкинов в зависимости от глубины язвенных дефектов. При этом уровни IL-1 β и IL-6 в желудочном соке у пациентов с поверхностными и глубокими язвами существенно ($P > 0,05$) не отличались. В то же время установлена отчетливая зависимость уровня TNF- α в желудочном соке от глубины язв: более высокие концентрации его выявлялись у пациентов с глубокими язвами ($P < 0,05$).

В настоящее время имеется огромное количество научных исследований, в которых отмечена важность *H. pylori* для развития таких заболеваний, как ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки [13, 35, 40, 65, 66, 75, 90, 113, 119, 151, 163, 186, 197, 198]. Тем не менее, данные литературы о содержании *H. pylori* и соотношении с концентрацией цитокинов при ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки и их диагностическом и прогностическом значении немногочисленны и достаточно противоречивы и нуждаются в продолжении соответствующих исследований [45].

Результаты проведенного нами анализа связи между уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке и инфицированностью *H. pylori* слизистой оболочки при хронических гастродуоденальных заболеваниях (ХНГ, ЯБ двенадцатиперстной кишки), показали, что у *H. pylori*-позитивных больных средние значения

концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке значимо выше, чем у лиц, не инфицированных хеликобактером. При этом уровни цитокинов в желудочном соке тем выше, чем сильнее выражена обсемененность *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Более высокие уровни провоспалительных цитокинов у больных с хронической гастродуоденальной патологией можно объяснить тем, что антигены *H. pylori*, проникая через базальную мембрану, активируют макрофаги в слизистой оболочке. В ответ на это полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, моноциты продуцируют в большом количестве противовоспалительные цитокины, которые активируют дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и включение в воспалительный процесс слизистой иммунной системы [23].

Следовательно, продукция провоспалительных цитокинов в ответ на инфицирование *H. pylori* является важным фактором в развитии хронического воспаления слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. При инфекции *H. pylori* продукция цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в желудочном соке значительно повышена, что указывает на развитие воспалительного ответа, а определение содержания их в динамике может быть использовано для оценки прогноза и дальнейшей коррекции проводимого лечения.

Как известно, основным принципом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, является полное уничтожение (эрадикация) бактерии в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и поддержание этого состояния как можно дольше [50, 65, 70, 71, 73, 140]. Принцип лекарственной терапии *H. pylori*-обусловленных заболеваний состоит в обязательном использовании комбинации препаратов с антикислотной и антибактериальной активностью [69, 182].

В настоящее время существует большое количество терапевтических схем лечения хеликобактерной инфекции, наиболее эффективными являются

трехкомпонентные с блокатором протонной помпы и двумя антибактериальными препаратами [65, 74]. Тем не менее выполнение любой схемы лечения на практике не всегда сопровождается стопроцентной эффективностью. С учетом отмеченного, нами была проведена оценка влияния эффективности трех различных схем эрадикационной терапии на уровни противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у 95 пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки), ассоциированными с *H. pylori*. Пациенты в зависимости от варианта эрадикационной (*H. pylori*) терапии были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы получили комплексное лечение омепразол + кларитромицин + амоксициллин, 2-й группы – омепразол + кларитромицин + метронидазол и 3-й группы – омепразол + амоксициллин + метронидазол.

Сравнительный анализ основных клинических синдромов до и после лечения показали, что болевой и диспепсический синдромы у пациентов 1-й группы купировались быстрее, чем у пациентов 2-й и 3-й групп. У пациентов 1-й группы средние сроки купирования боли в эпигастральной 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 (различия достоверны между 1-й и 3-й группами, $P < 0,05$); симптомы диспепсии (чувство тяжести в подложечной области, тошнота, рвота, изжога) в группах исчезли соответственно на $2,8 \pm 0,1$ сутки, $3,4 \pm 0,2$ и $4,0 \pm 0,2$ сутки (различия значимы между 1-й и 2-й, $P < 0,05$, и 1-й и 3-й группами, $P < 0,05$). Наилучший клиничко-эндоскопический эффект также отмечался в группе пациентов, получивших лечение по схеме омепразол + кларитромицин + амоксициллин. При ЭГДС, проведенной в среднем через 28 дней от начала лечения, у пациентов этой группы рубцовая пластинка луковицы двенадцатиперстной кишки констатирована у 81,2%, во 2-й – у 70,9% и в 3-й группе – у 87,5%.

При изучении влияния выбранных схем медикаментозных препаратов на эрадикацию *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны лучшую эффективность также установлена у пациентов 1-й группы – в этой группе элиминация *H. pylori* из желудка и двенадцатиперстной кишки отмечена у 90,3%, во 2-й группе - у 81,3% и в 3-й группе – у 75% больных. Частота эрадикации *H. pylori* 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 ($P < 0,05$).

Особый интерес представляла динамика уровней провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов при различных видах комплексной эрадикационной терапии. После окончания курсов лечения показатели интерлейкинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) снизились во всех группах, однако уровни их нормализовались у пациентов только 1-й группы ($P < 0,05$). Во 2-й и в 3-й группах уровни цитокинов в секрете, хотя заметно снизились по сравнению с показателями до лечения, но оставались несколько выше уровня здоровых лиц ($P > 0,05$). При этом следует отметить, что после завершения курсов проведенных схем лечения концентрация провоспалительных цитокинов в желудочном соке при сохранении *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны превышала таковые у пациентов, у которых произошла санация микроба, хотя различия были недостоверными ($P > 0,05$).

32 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки мы наблюдали в динамике в течение 6 месяцев. Из них у 17 пациентов после проведенных курсов лечения сохранялся *H. pylori* в слизистой гастродуоденальной зоны: у 8 пациентов определялся *H. pylori* слабой степени, у 6 – умеренной степени и у 3 –

высокой степени обсемененности. 3 пациентов 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 слизистой оболочке выявлялся *H. pylori* (у пациентов с *H. pylori*-негативной формой заболевания обострение в 22,5% случаев). При этом сохранение *H. pylori* в слизистой оболочке в конце курсов лечения у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождалось повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в желудочном соке.

На основании полученных данных можно заключить, что хеликобактерная инфекция возможно влияет на процессы воспаления и язвообразования в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, помимо других механизмов, через активацию провоспалительных цитокинов (IL-1бета, IL-6, TNF-альфа) в желудочном соке. Неполная эрадикация *H. pylori* после лечения в период клинико-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки 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-1 β , IL-6 и TNF- α) в тощаковой порции желудочного сока, что связано с активностью воспалительных и деструктивных изменений в слизистой оболочке. Повышение IL-1 β 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-1 β , 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 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке на фоне лечения достигает 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 β , IL-6 и TNF- α) 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 и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки оптимальной является комбинация, включающая омепразол в сочетании с кларитромицином-амоксициллином, чем схемы, включающие омепразол-кларитромицин-метронидазол и омепразол-амоксициллин-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 и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки рекомендуется включать определение содержания уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) 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 β , IL-6 и TNF- α) 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков Р.А. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии / Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 7-10.
2. Агеева Е.С. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, В.В. Цуканов, Н.В. Рязанцева // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2009.–№ 3.
3. Агеева Е.С. Ассоциация полиморфизмов генов G-174 CIL6 и T-251A ИЛ8 с язвенной болезнью у Хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 131-133.
4. Агеева Е.С. Роль нарушений системы цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, В.М. Иптышев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 5-8.
5. Агеева Е.С. Показатели спонтанного и индуцированного апоптоза при *Helicobacter pylori*-инфекции / Е.С. Агеева // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 37-39.
6. 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).
7. Акбиева Д.С. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / Д.С. Акбиева, Э.М. Эседов // Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Проблемы экологической медицины». Часть 1-Махачкала.-С. 144-149.
8. Александрова Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 2.

9. Анаев Э.Х. О роли цитокинов при бронхиальной астме / Э.Х.Анаев, И.Д. Дугарова, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 96-102.
10. Андреев Д. Н. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии / Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. – 2013. – № 8. – С. 5-9.
11. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита /Л.И. Аруин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -1997. -№3. -С. 82-85.
12. Аруин Л.И. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при Нр – инфекции / Л.И. Аруин, А.В. Кононов // Архив патологии. – 2009. – № 5. – С. 57-63.
13. Балабеков А.В. Пролиферация и апоптоз при Н. Pylori – ассоциированном хроническом атрофическом гастрите с метаплазией эпителия / А.В. Балабеков, В.Д. Пасечников, С.З. Чуков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 93-97.
14. Баранов А.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №1. – С. 102-108.
15. Баринов Э.Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты – роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 3. – С. 9-18.
16. Безус Е.В. Иммуногенетические параметры и коррекция иммунных нарушений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Безус. – Оренбург, 2008. – 22 с.

17. Белоусов Ю.Б. Применение азитромицина и омепразола в составе эрадикационных схем при хеликобактерной инфекции / Ю.Б. Белоусов, А. Н. Грацианская, П.А. Татаринцов [и др.] // Фарматека. – 2006. – № 12. – С. 10-16.
18. Белькова Ю.А. Современные подходы к оптимизации антибактериальной терапии в многопрофильных стационарах: мировые тенденции и отечественный опыт / Ю.А. Белькова, С.А. Рачина // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21 (2). – С. 31-40.
19. Бельмер С. В. Хронический гастродуоденит у детей. Спорные вопросы / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 3. – С. 80-83.
20. Березина А.В. Особенности окисления жиров при физических нагрузках различной интенсивности у больных абдоминальным ожирением / А.В. Березина, О.Д. Беляева, Е.А. Баженова // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 56 (2). – С. 20-26.
21. Братков А.В. Роль интерлейкина-6 при физических нагрузках /А.В. Братков, Е.Ю. Дьякова // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти В.С.Пирусского «Физическая культура, здравоохранение и образование». – Томск, 2014. – С. 128-131.
22. Воробьева, А.А. Иммунология и аллергология: учебник для вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. – М.: Практическая медицина, 2006. – 296 с.
23. Галова Е.А. Новые механизмы патогенеза хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста (иммунологические аспекты) / Е. А. Галова, Н. Е. Сазанова /Е.А. Галова // Клиническая медицина. СТМ. – 2010. – № 1. – С. 49-55.
24. Губергриц Н.Б. Клинико-патогенетические особенности и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с различными штаммами

Helicobacter pylori /Н.Б. Губергриц, О.А. Прилучкая // Соучастна гастроентерология. – 2005. – Т. 1, № 21. – С. 19-30.

25. Гуреев А.Н. Роль факторов иммунитета в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей: автореф. дис... канд. мед. наук / А.Н. Гурев. – М., 2007. – 25 с.

26. Гуреев А.Н. Расстройство иммунорегуляции у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter Pylori* инфекцией / А.Н. Гуреев, С.С. Хромова, Л.Н. Цветкова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, №1 – С. 60.

27. Дворкин М.И. Цитокины у больных хеликобактерной инфекцией (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка) / М.И. Дворкин, М.И. Китаев // Вестник КРСУ. - 2016. – Том 16, № 11. – С. 29-32.

28. Денисов Н.Л. Местная иммунная система и язвенная болезнь желудка / Н.Л. Денисов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 1. – С. 19.

29. Денисов Н.Л. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов / Н.Л. Денисов, В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 6. – С. 22-26.

30. Дехнич Н.Н. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, А.А. Пунин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 9-18.

31. Донников А.Е. Влияние шестичасового ультрамарафона на уровень IL-6, LIF и SCF / А.Е. Донников, М.Ю. Шкурников, Е.Б. Акимов [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. Т. 148, № 11. С. 573 – 575.

32. Дядик И.П. Особенности цитокинового статуса у детей с НР-ассоциированными эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны / И.П. Дядик // Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России. – М., 2006. – С. 208-209.

33. Дудникова Э.В. Система про- и противовоспалительных цитокинов при хронических гастродуоденитах у детей [электронный ресурс] / Э.В. Дудникова, М.А. Шестопалова, О.В. Трофименко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – URL: <http://www.science-education.ru>.

34. Железнякова Н.М. Цитокиновое звено иммунитета в динамике лечения у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter Pylori* / Н.М. Железнякова // КТЖ. – 2006, №3. – С. 62-65.

35. Захарова Н.В. *Helicobacter pylori* – ассоциированные хронические гастриты : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Захарова Н.В. – СПб., 2009. – 42 с.

36. Захарова Н.А. Хелик-тест и тест Саg А серопозитивности в мониторинге диспансерной группы пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.А. Захарова // Инфекция *Helicobacter Pylori* в России: сб. конкурсных научных статей. СПб., 2010. – С. 49-58.

37. Зорин И.В. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании рефлюкс-нефропатии у детей / И.В. Зорин, А.А. Вялкова // Лечащий врач. – 2015, № 9. – С. 11-15.

38. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Лапина Т.Л., Хакимова Д.Р. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: Пособие для врачей. – М., 2002. – 30 с.

39. Исамулаева А.З. Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта / А.З. Исамулаева, А.В. Спицына, Ш.Ш. Магомедов, С.З. Шатуева, А.И. Исамулаева // Современные проблемы науки и образования.–

2014.–№6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15411> (дата обращения: 06.11.2016).

40. Казмирова А.А. Хронический гастрит у детей: механизмы развития, клиноморфологическая характеристика, оптимизация терапии: Автореф...дис. докт. мед. наук / А.А. Казмирова. – Челябинск, 2009. – 41 с.

41. Казмирова АА. Морфо-микробиологические характеристики гастробиоптатов у детей и подростков с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / А. А. Казмирова, Е. Л. Казачков // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 23–27.

42. Камалова А.А., Удачина Э.И., Зинкевич О.Д., Сафина Н.А. Функциональное состояние желудка и протеолитическая активность копрофильтратов у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А.А. Камалова, Э.И. Удачина, О.Д. Зинкевич, Н.А. Сафина // Педиатрия. – 2011. – № 2(90). – С. 14-18.

43. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2008. – 567 с.

44. Кирнус Н.И. Клиническое значение оксида азота и цитокинов при хронических болезнях верхних отделов пищеварительного тракта у детей / Н.И. Кирнус, Р.Г. Артамонов, Н.Е. Смирнов [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 14-18.

45. Клишина М.В. Диагностическое и прогностическое значение антител к *Helicobacter pylori*, ферритина и цитокинового статуса при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / М.В.Клишина Автореф. ... дис. мед.наук /М.В.Клишина. – М., 2005. – 24 с.

46. Кляритская И.Л. Маастрихт=3. Рекомендации Маастрихтского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori* / И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой // КТЖ 2006. – №1. – С. 58-63.

47. Козлов В.К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность / В.К. Козлов. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 148 с.

48. Кологривова И.В. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа / И.В. Кологривова, Е.Н. Кологривова, Т.Е. Сулова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. - № 4. – С. 93-98.

49. Кондрашина Э.А. Особенности цитокинового профиля пациентов с хроническим H. pylori-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью / Э.А. Кондрашина, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова, А.Ю. Барановский, А.С. Кондрашин // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 3-11.

50. Кононов А.В. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori* / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.А. Ливзан [и др.] // Архив патологии. – 2005. - № 3. – С. 17-21.

51. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней / А.В. Кононов // Архив патологии. – 2006. - № 5. – С. 3-10.

52. Корниенко Е.А., Базрова Ф.В. Региональные особенности гастроуденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *helicobacter pylori*, у детей Северной Осетии / Е.А. Корниенко, Ф.В. Базрова // Журнал инфектологии. – 2011. – Том 3, № 3. – С.86-90.

53. Кузнецова О.А. Цитокины как показатель местного иммунного статуса пациентов с хроническим пародонтитом / О.А. Кузнецова, Е.И. Губанова, В.И. Шемонаев // Лекарственный вестник. – 2013. – № 2 (50), Том 7. – С.20-26.

54. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Раменская Г.В. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304.

55. Курганова Е. В. Генерация в культуре *in vitro* и характеристика регуляторных Т-клеток человека / Е. В. Курганова, Е.А. Шевела, Н.А. Тихонова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – №2-3. – С.109-113.

56. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / Ю.А. Кучерявый // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. – № 4. – 128-132.

57. Кучерявый Ю.А. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам / Ю.А.Кучерявый, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова // Медицинский совет. – 2013. – №10. – С.11-15.

58. Лазебник Л.Б. IV Маастрихтское соглашение опубликовано: что дальше? / Л.Б. Лазебник, П.Л. Щербаков, Д.С. Бордин // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2012. – №8. – С. 3-9.

59. Леднева А.В. Цитокиноterapia в клинической практике / А.В. Леднева, С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненкова, Т.А. Борисова, Е.М. Виноходова, В.В. Ларин, Е.В. Третьяков // Современные проблемы науки и образования. – 2011. –№6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5267> (дата обращения: 06.11.2016).

60. Литвицкий П.Ф. Воспаление / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, №3. – С. 3-6.

61. Маев И.В. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии / И.В. Маев [и др.] // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 22-29.

62. Маев И.В. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И.В. Маев, Н.Н. Голубев // Российский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2010. – Т.18, № 28. – С. 1702-1706.

63. Маев И.В. Аллельный полиморфизм ИЛ-1 β при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 5. – С. 4-11.

64. Маев И.В. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактериальной терапии у больных язвенной болезнью / И.В.Маев, Ю.А. Кучерявый, К.Т. Момыналиев [и др.] // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 98-102.

65. Маев И.В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов // Материалы консенсуса «Маастрихт-3». Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 3-8.

66. Маев И.В. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И.В. Маев, Н.Н. Голубев // Русский медицинский журнал (Болезни органов пищеварения). – 2010. – № 28(18). – С. 1702-1706.

67. Маев И. В. Генетический полиморфизм интерлейкина-8 у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, В.М. Говорун, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 6. – С. 3-8.

68. Маев И.В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №6. – С. 62-72.

69. Маев И.В. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, А.Ю. Гончаренко // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 3. – С. 9-14.

70. Маев И.В. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А.А.

Самсонов, Н.Г. Андреев, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 4. – С. 17-26.

71. Маев И.В. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии / И.В. Маев, Д.Н. Андреев // Терапевтический архив. – 2017. – № 8. – С. 5-12.

72. Маев И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 бета при хеликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 5. – С. 4-11.

73. Маев И.В. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1 β -511 / И.В. Маев, К.Т. Момыналиев, В.М. Говорун [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 27-32.

74. Маев И.В. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 4-12.

75. Макаренко Е.В. Влияние генотипов *helicobacter pylori* на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом / Е.В. Макаренко, А.В. Воропаева, М.Е. Матвеев // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 88-96.

76. Малямова Л.Н. Клинико-диагностические критерии хронических заболеваний гастродуоденальной локализации и обоснование их этапного лечения: Автореферат дис. ... д-ра. мед. наук / Л.Н. Малямова. – Екатеринбург, 2007. – 24 с.

77. Матвеева Л.В. Интерлейкиновый профиль крови в сопоставлении с выраженностью воспалительного, атрофического и язвенного процессов в

слизистой оболочке желудка / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина, Е.А. Митина // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7-1. – С. 133-137.

78. Матвеева Л.В. Цитокиновая регуляция ульцерогенеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / Л.В. Матвеева, М.А. Стенина, Л.М. Мосина // *Медицинская иммунология*. – 2013. – Т. 15, № 2. С. 107-118.

79. Маянский А. Н. Лекции по иммунологии / А.Н. Маянский.– Нижний Новгород: НГМА. – 2-е изд., 2005. – 270 с.

80. Мейл Д. Иммунология / Д. Дж. Мейл, Бростофф, Д.Б. Рот [и др.]; перевод с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.

81. Мироджев Г.К. Клиническое значение генотипирования *Helicobacter pylori* / Г.К. Мироджев, Ф.Х. Мансурова, Д.М. Ишанкулова // *Клиническая медицина*. – 2008. – № 12. – С. 8-12.

82. Мирошниченко В.А. Заболевания гастродуоденальной системы - наиболее распространенная патология органов пищеварения у детей и подростков / В.А. Мирошниченко, Т.Я. Янсонс, М.А. Ивановская, Р.В. Жулдыбин, Э.В. Кораблева, Л.М. Матиенко, И.Е. Слезка, Е.А. Петрушина // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2008. – №3. – С.53-55.

83. Некрасов А.В. Особенности функционирования иммунной защиты у больных хеликобактерным гастритом / А.В. Некрасов, М.И. Дворкин, М.И. Китаев // *Иммунология*. – 2009. – №1. – С. 50-55.

84. Нелюбин В.Н. Местная регуляция иммунного ответа при гастродуоденальной патологии, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса / В.Н. Нелюбин, В.П. Мудров, Р.И. Сепиашвили // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – № 8 (122). – С. 147-150.

85. Несчисляев В.А. Пробиотики в антихеликобактерной терапии / В.А. Несчисляев, Я.С. Циммерман, В.Е. Ведерников [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2-3. – С. 219.

86. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.

87. Никулина Б.А. Иммунологический статус и методы его оценки / Б.А. Никулина. – М.: Геостар-Медицина, 2008. – 457 с.

88. Орадова А.Ш. Методы исследования цитокинов / А.Ш. Орадова, Г.О. Устенова, Г.С. Стабаева // *Medicine*. – 2014. – №10. – С. 84-87.

89. Осадчук А.М. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни / А.М. Осадчук, Ф.А. Комаров, М.А. Осадчук // *Клиническая медицина*. – 2010. – № 2. – С. 50-53.

90. Осадчук М.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М.М. Осадчук, В.И. Купаев, А.М. Осадчук // *Практическая медицина*. – 2012. – №1 (56). – С. 16-21.

91. Осипенко М.Ф. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске / М.Ф.Осипенко, Е.А. Бикбулатова, Ю.Д. Шакалите, Л.Н. Чернова // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2012. – Т. 22, № 5 (прил. 40). – С. 36.

92. Павленко Н.В. Морфологические особенности и профиль тканевых цитокинов у детей с гастродуоденальной деструкцией / Н.В. Павленко // *Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России*. – М., 2006. – С. 131-132.

93. Парахонский А.П. Роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 1. – С. 105-106.

94. Парохонский А.П. Особенности провоспалительной цитокиновой регуляции иммунного ответа на *Helicobacter Pylori*-инфекцию / А.П. Парохонский // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 1. - С. 78.

95. Пиманов С.И. Рекомендации консенсуса Маастрихт-4 по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции: обсуждение на Европейской гастроэнтерологической неделе / С.И. Пиманов, М. Лея, Е.В. Макаренко // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14. – № 8. – С. 10-21.

96. Поморгайло Е.Г. Особенности клеточного обновления эпителия слизистой оболочки желудка у подростков, инфицированных *Helicobacter pylori*, в зависимости от полиморфизма генов цитокинов / Е.Г. Поморгайло // Омский научный вестник. – 2010. – № 1–91. – С. 123-125.

97. Рапопорт С.И. Гастриты: пособие для врачей / С.И. Рапопорт. – М.: ИД "Медпрактика - М", 2010. – 20 с.

98. Рылова Н.В. Процессы анаэробного гликолиза при хронической гастродуоденальной патологии у детей / Н.В. Рылова, Г.Н. Хафизова, В.П. Булатов, Н.В. Рылова, И.Х. Валеева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2.; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12527> (дата обращения: 31.12.2016).

99. Саблин О.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину / О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина // Гастроэнтерология. – 2009. – №2. – С. 4-8.

100. Санникова Н.Е. Состояние местного иммунитета при хронических заболеваниях ЖКТ у детей / Н.Е. Санникова, В.В. Базарный, Т.М. Стихина // Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России. – 2006. – С. 24-25.

101. Санникова Н.Е. Характеристика местного иммунитета и микроэлементного статуса детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / Н.Е. Санникова, Т.М. Стихина, Л.В. Шагиахметова, Е.В. Гайворонская // Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России. – 2007. – С. 180-182.

102. Саранчина Ю.В. Особенности продукции интерлейкина-8 при *helicobacter pylori*-ассоциированном атрофическом гастрите / Ю.В. Саранчина, Е.С. Агеева // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 44-48

103. Саранчина Ю.В. Особенности продукции IL-1 β лейкоцитами при *Helicobacter pylori*-ассоциированном хроническом гастрите / Ю.В. Саранчина, Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 48-51.

104. Сарсенбаева А.С. Генотипы *H. pylori* и клинико-иммунологические особенности ассоциированных с ними заболеваний: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск. – 2007. – 22 с.

105. Серебренникова С.Н. Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский. – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 82 с.

106. Сидоренко С.В. Черкашин Е.А. Устойчивость к карбапенемам – угроза прорыва «последней линии обороны» / С.В.Сидоренко, В.И. Тишков, Д.В. Иванов, Е.А. Черкашин // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – №14 (2). – С. 16-20.

107. Синопальников А.И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ / А.И. Синопальников, И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Клиническая медицина. – 2012. – № 3. – С. 23-29.

108. Сичинава И.В., Горелов А.В., Шершевская А.Я. Патоморфоз хронического гастрита (гастродуоденита) у детей в течение 6 лет после антихеликобактерного

лечения / И.В. Сичинава, А.В. Горелов, А.Я. Шершевская // Врач. – 2011. – № 8. – С. 11-14.

109. Скоморин М.С. Современные представления о хроническом гастродуодените у подростков с позиции оценки качества жизни / М.С. Скоморин // Современные исследования социальных проблем (Электронный научный журнал) – 2012 –№5 (13), www.sisp.nkras.ru.

110. Соколова Г.Н. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка / Г.Н. Соколова, В.Б. Потапова. – М.: Анахарсис, 2009. – 328 с.

111. Сорокопыт З.В. Клинико-морфологические особенности хронической гастродуоденальной патологии у детей с различными размерами и функциональными показателями щитовидной железы / З.В. Сорокопыт // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 2. – С.12-18.

112. Соснина А.В. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований / А.В. Соснина, Н.В. Великая, А.И. – Аутеншлюс-Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. – 80 с.

113. Степченко А.А. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова, С.В. Поветкин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 134-139.

114. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России». – М.: 2010. – 98 с.

115. Тарасова Е.С. Клинико-иммунологические особенности течения язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* при кишечной метаплазии / Е.С. Тарасова // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 3. – С. 61-62.

116. Титов В.Н. Биологическая функция стресса, врождённый иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №12. – С. 3-15.

117. Усейнова Н.Н. Иммунный и цитокиновый профиль у часто болеющих детей раннего возраста / Н.Н. Усейнова, В.А. Шовкун // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 68.

118. Ушкалова Е.А. Проблемы качества, эффективности и безопасности антимикробных средств / Е.А.Ушкалова, М.Ю. Хубиева, А.М. Власов, С.В. Глаголев // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 18 (5). – С. 14-18.

119. Файзуллина Р.А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р.А. Файзуллина, Е.В. Абдуллина // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (49). – С. 74-78.

120. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

121. Хаитов Р.М. Иммунология, норма и патология: учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2010.–752 с.

122. Хафизова Г.Н. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в желудочном соке у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Г.Н. Хафизова // Научно-практический медицинский журнал «Практическая медицина. – 2013. – №1 (13). – С. 2-5.

123. Хафизова Г.Н. Процессы анаэробного гликолиза при хронической гастродуоденальной патологии у детей / Г.Н. Хафизова, В.П. Булатов, Н.В. Рылова, И.Х. Валеева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. –

№2.;URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12527> (дата обращения: 31.12.2016).

124. Хафизова Г.Н. Особенности течения helicobacter pylori – ассоциированных хронических эрозивных гастродуоденитов и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей: Автореф. ... дис. мед.наук / Г.Н. Хафизова. – Казань, 2014. – 24 с.

125. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В.И. Черний // Справочник специалиста. – 2008. – № 12. – С. 248.

126. Чернин В.В. Хронический гастрит: монография / В.В. Чернин. – Тверь: Триада, 2006. – 308 с.

127. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Руководство для врачей / В.В. Чернин. – М.: ООО «МИА», 2010. – 528 с.

128. Чернуцкая, С. П. Роль иммунной системы в персистенции Helicobacterpylori / С.П. Чернуцкая, В.Б. Гервазиева // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 69-77.

129. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: «Анахарсис», 2003. – 96 с.

130. Цветкова Л.Н. Язвенная болезнь у детей: особенности течения и выбора медикаментозной терапии на современном этапе / Л.Н. Цветкова, В.А. Филин, А.В. Нечаева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 5. – С. 36-41.

131. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori-инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 9-19.

132. Циммерман Я.С. Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2007. – № 8. – С. 9-14.
133. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2008. – № 5. – С. 13-21.
134. Циммерман Я.С., Субботина Л.В., Несчисляев В.А. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний / Я.С.Циммерман, Л.В. Субботина, В.А. Несчисляев // Клиническая медицина. – 2010. – № 4. – С. 35-42.
135. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
136. Цуканов В.В. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* / В.В. Цуканов, О.С. Амельчугова, Н.Н. Буторин [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – № 2. – С. 73-75.
137. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 3-10.
138. Шептулин А.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А.А.Шептулин, В.А. Киприанис // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 2. – С. 25-28.
139. Шпотин В.П. Оптимизация диагностики и лечения больных хроническим гнойным средним отитом: автореф. ... дис. д-ра мед. наук / В.П. Шпотин. – Астрахань, 2013. – 219 с.
140. Шургина И.С. Инфекция *Helicobacter pilori*: современный взгляд на проблему / И.С. Шургина, А.Н. Гуляев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. – 2007. – Вып. 1. – С. 29-34.

141. Щербак В.А. Коррекция иммунных нарушений у детей с хроническим гастродуоденитом / В.А. Щербак // Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России. – М., 2006. – С. 196-198.
142. Щербаков П.С. Современные проблемы подростковой гастроэнтерологии / П.С. Щербаков // Педиатрия. – 2010. – Т.89, № 2. – С.6-17.
143. Эседов Э.М. Цитокиновый спектр при воспалительных заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода / Э.М. Эседов, Д.С. Акбиева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 69-74.
144. Au-Yeung B.B. A key role for Itk in both IFN-gamma and IL-4 production by NKT cells / B. B. Au-Yeung, D. J. Fowell // J. Immunol. – 2007. – Vol. 179. – № 1. – P. 111-119.
145. Bayraktaroglu T. Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori* – associated gastritis / T. Bayraktaroglu, A.S. Aras, S. Aydemir [et al.] // Mediators of inflammation. – 2004. - Vol. 13, issue 1. – P. 25–28.
146. Bodger K. Interleukin-10 in *Helicobacter pylori* associated gastritis: immunohistochemical localization and in vitro effects on cytokine secretion / K. Bodger, K. Bromelow, J.I. Wyatt [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2001. – № 54. – P. 285-292.
147. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease / J.R. Bradley // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 149-60.
148. Brown E. Antibiotic cycling or rotation, a systematic review of the evidence of efficacy / E. Brown, D. Nathwani // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 55 (1). – P. 6-9.
149. Burtis C. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics / C. Burtis, E. Ashwood, D. Bruns. – Elsevier Inc., 2006. – 2412 p.

150. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors / A.S. Chaudhry, R. Kochhar, K.K. Kohli // *Indian J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 127, № 6. – P. 521-530.

151. Chernin V.V. Helicobacter pylori as a part of microbiocenosis of mucosal microfloraesofago-gastroduodenal zone in the norm and pathology /V.V. Chernin, V.M. Bondarenko, V.M. Chervinets [et al.] // *Eksp. Klin.Gastroenterol.* – 2011. – N 8. – P. 66–72.

152. De Francesco V. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review /V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 409-414.

153. De Francesco V. Helicobacter pylori therapy: Present and future / V. De Francesco, E. Ierardi, C. Hassan, A. Zullo // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 68-73.

154. Gasparetto M. Helicobacter pylori eradication therapy: Current availabilities / M. Gasparetto, M. Pescarin, G. Guariso // *ISRN Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 186-734.

155. Georgopoulos S.D. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy /S.D. Georgopoulos, V. Papastergiou, S. Karatapanis // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 757–926.

156. Goll R. Helicobacter pylori stimulates a mixed adaptive immune response with a strong T-regulatory component in human gastric mucosa / R. Goll, F. Gruber, T. Olsen // *J. Helicobacter.* – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 185-192.

157. Graham D.Y. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach // *Gut.* – 2010. – Vol. 59, N 8. – P. 1143-1153.

158. Gui J. Effects of acupuncture on Th1, Th2 cytokines in rats of implantation failure / J. Gui, F. Xiong, J.Li, G. Huang // *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 893023.

159. Fischbach L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* / L. Fischbach, E.L. Evans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, № 3. – P. 343-357.

160. Furuta T. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori* / T. Furuta, M. Sugimoto, N. Shirai et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, № 5. – P. 693-703.

161. Harris P.R. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response / P.R. Harris // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 491-499.

162. Hatanaka E. Neutrophils and monocytes a potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes / E. Hatanaka, P.T. Monteagudo, M.S. Marrocos, A.Campa // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 146. – № 3. – P. 443-447.

163. Hidaka N. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children / N. Hidaka, Y. Nakayama, A. Horiuchi [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 90-94.

164. Hwang I.R. Interleukin-6 genetic polymorphisms are not related to *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases / I.R. Hwang, P.I. Hsu, L.E. Peterson [et al.] // *Helicobacter.* – 2003. – Vol. 8, N 2. – P. 142-148.

165. Iwakura Y. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members / Y. Iwakura, H. Ishigame, S. Saijo, S. Nakae // *Immunity.* – 2011. – Vol. 34. – P. 149-162.

166. Iwańczak F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance / F. Iwańczak, B. Iwańczak // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 671-680.

167. Kannanganat S. Multiple-cytokine-producing antiviral CD4 T cells are functionally superior to single-cytokine-producing cells / S. Kannanganat, C. Ibegbu, L. Chennareddi et al. // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81. – № 16. – P. 8468-8476.

168. Kasifoglu N. IL8 serum levels in patients with *Helicobacter pylori* infection and relation between serological markers / N. Kasifoglu, Y. Akdun, T. Saricam [et al.] // *African journal of microbiology research.* – 2009. – Vol. 3, № 11. – P. 822-825.

169. Koenen H. J. IL-15 and cognate antigen successfully expand de novo-induced human antigen-specific regulatory CD4⁺ T cells that require antigen-specific activation for suppression / H.J. Koenen, E. Fasse, I. Joosten // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171, № 12. – P. 6431-6441.

170. Koussoulas V. Implications for a role of interleukin-23 in the pathogenesis of chronic gastritis and of chronic gastritis and of peptic ulcer disease / V. Koussoulas, M. Tzivras, E. Giamarellos – Bourboulis [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, № 9. – P. 2166-2169.

171. Kroeger K. M. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38alpha-dependent pathway / K.M. Kroeger, B.M. Sullivan, R.M. Locksley // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 86. – № 4. – P. 769-778.

172. Kuczkowski J. Expression of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , interleukin-6 and interleukin-10 in chronic otitis media with bone osteolysis / J. Kuczkowski, M. Sakowicz-Burkiewicz, E. Iżycka-Świeszewska [et al.] // *J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2011. – Vol. 73, № 2. – P. 93-99.

173. Lee J.H. The influence of CYP2C19 polymorphism on eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective randomized study of lansoprazole and rabeprazole /

Lee J.H., Jung H.Y., Choi K.D. [et al.] // Gut Liver. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 201-206.

174. Lopes A.I. Cytokine expression in Pediatric Helicobacter pylori infection / A.I. Lopes, M. Quiding-Jarbrink, A. Palha [et al.] // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. – 2005. – Vol. 12, N 8. – P. 994-1002.

175. Malfertheiner P. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV Florence Consensus Report /P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 7. – P. 646-664.

176. Mandeville K.L. Gastroenterology in developing countries: issues and advances / K.L.Mandeville, J. Krabshuis, N.G. Ladep [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 2839-2854.

177. Mehmet N. Serum and gastric fluid levels of cytokines and nitrates in gastric diseases infected with Helicobacter pylori / N.Mehmet, M.Refik, M.Harputluoglu [et al.] // New Microbiol. – 2004. – Vol. 27(2). – P. 139-148.

178. Miciuleviciene J. Helicobacter pylori genotypes in Lithuanian patients with chronic gastritis and duodenal ulcer / J. Miciuleviciene, H. Calkauskas, L. Jonaitis [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2008. – Vol. 44, № 6. – P. 449-454.

179. Nakajima S.. Changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years / S. Nakajima, Y. Nishiyama, M. Yamaoka et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25 (Suppl. 1). – S. 99-110.

180. Nista E.E. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication / E.E. Nista, M. Candelli, M.A. Zocco et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1985-1990.

181. O'Connor J.P. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? / J.P. O'Connor, I. Taneike, C. O'Morain // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 273-279.
182. Osefo N. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances / N.Osefo, T. Ito, R.T. Jensen // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 433-441.
183. Ouaked N. Regulation of the *foxp3* gene by the Th1 cytokines: the role of IL-27-induced STAT1 / N. Ouaked, P.Y. Mantel, C.Bassin [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – № 2. – P.1041-1049.
184. Padol S.. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis / S. Padol, Y. Yuan, M. Thabane [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, № 7. – P. 1467-1475.
185. Pedersen B.K. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 / B.K. Pedersen, M.A. Febbraio // *Physiol. Rev.* – 2008. – № 88. – P. 1379-1406.
186. Peura D.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection / D.A. Peura // *Therapy of digestive disorders* / Ed. M.M. Wolfe. – Philadelphia: Elsevier, 2006. – P. 277.
187. Peura D.A. *Helicobacter pylori* / D.A. Peura, S.E. Crowe. – Philadelphia, 2010. – Ch. 50.
188. Pradeep A.R. Exploring the role of Th1 cytokines:interleukin-17andinterleukin-18in periodontal health and disease // A.R. Pradeep, P. Hadge, S. Chowdhry [et al.] // *J. Oral. Sci.*– 2009. – Vol. 51. – № 2. – P. 261-266.
189. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new / P. Ruggiero // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 337-344.

190. Sakai K. Levels of interleukin-18 are markedly increased in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa among patients with specific IL-18 genotypes / K. Sakai, M. Kita, N. Sawai [et al.] // *J. Inf. Dis.* 2008. – Vol. 197(12). – P. 1752-1761.

191. Sakamoto K. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic / K. Sakamoto, G.D. Holman // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – 295 p.

192. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics / S. Shi, U. Klotz // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 64, № 10. – P. 935-951.

193. Schmidt-Weber C. New T-helper subsets controlling the immune system and tissue cells / C. Schmidt-Weber // *Immunotherapy.* – 2010. – Vol. 2. – № 4. – P. 427-429.

194. Scott Algood H. M. *Helicobacter pylori* Persistence: an Overview of Interactions between *H. pylori* and Host Immune Defenses / H.M. Scott Algood, T.L. Cover // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 597-613.

195. Souza-Fonseca-Guimaraes F. NK cells in anti-bacterial innate immunity: angels or devils? / F. Souza-Fonseca-Guimaraes, M. Adib-Conquy, J.M. Cavaillon // *Mol. Med.* – 2012. – Vol. 18. – № 1. – P. 270-285.

196. Stejskal S. Isolation of granulocytes: which transcriptome do we analyse – neutrophils or eosinophils? / S. Stejskal, I. Koutná, Z. Ručka // *Folia. Biol.* – 2010. – Vol. 56. – № 6. – P. 252-255.

197. Sugimoto M. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy / M. Sugimoto, T. Furuta, N. Shirai [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 80. – P. 41-50.

198. Sugimoto M. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori* / M. Sugimoto, T. Furuta, Y. Yamaoka // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 1725-1732.
199. Sugimoto M. Effects of interleukin-10 gene polymorphism on the development of gastric cancer and peptic ulcer in Japanese subjects / M. Sugimoto, T. Futuro, N. Shirai [et al.] // *Journal Of Gastroenterology And Hepatology.* – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 1443-1449.
200. Tayal V. Cytokines and anti-cytokines therapeuticsan update / V. Tayal, B.S. Kalra // *Eur.J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 579. – № 1-3. – P. 1-12.
201. Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – № 2. – P. 515-581.
202. Tonkic A. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A.Tonkic, M. Tonkic, P. Lehours, F. Mégraud // *Helicobacter.* – 2012. – Vol. 17 (suppl. 1). – P. 1-8.
203. Verstrepen L. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappa B: variations on a common theme / L. Verstrepen, T. Bekaert, T.L. Chau [et al.] // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2008. – Vol. 65, № 19. – P. 2964-2978.
204. Wang A.Y. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world / A.Y. Wang, D.A. Peura // *Gastrointest Endosc. Clin. N. Am.* – 2011. – Vol. 21 (4). – P. 613-635.
205. Wu W. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication / W. Wu, Y. Yang, G. Sun // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – ID 723183.
206. Yang J.C. Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori*

eradication /J.C. Yang, H.L. Wang, H.D. Chern [et al.] // Pharmacotherapy. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 227-238.

