

УДК 616.342-002-036.12-085:616.33-002.44-022:579.835.12:576.8.077.3

Цитокиновое звено иммунитета в динамике лечения у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter Pylori*

Н.М. Железнякова

*Харьковский государственный медицинский университет, Харьков***Ключевые слова:** хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, цитокины, пробиотики

В структуре заболеваний органов пищеварения хронический гастрит занимает одно из первых мест, на его долю приходится 85% всех заболеваний желудка, более половины всего взрослого населения страдает данной патологией. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) является основной причиной хронического атрофического гастрита у человека [1,4].

Инфицирование *H.pylori* индуцирует воспалительный процесс, снижает защитные свойства слизистой оболочки, а также нарушает функциональную активность иммунной системы, в частности Т-лимфоцитов-хелперов и продуцируемых ими цитокинов [2,3,5]. Формирование активной фазы хронического гастрита сопровождается массивным апоптозом эпителиальных клеток, развитием острого воспаления: полнокровия сосудов, гиперемии, отека, инфильтрации слизистой оболочки нейтрофилами, плазматическими клетками, пролиферацией фи-

бробластов. Данные процессы в значительной мере индуцируются и регулируются провоспалительными цитокинами [5,6,7].

Цитокины представляют собой гетерогенную группу низкомолекулярных белков, полипептидов, которые являются эндогенными биологически активными медиаторами [5,6]. В большей мере цитокины продуцируются активированными клетками, преимущественно лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами в ответ на внешний внеклеточный стимул. Цитокины ответственны за передачу сигнала, обмен информацией между клетками внутри одного органа, связь между органами и системами, как в физиологических условиях, так и при действии различных патогенных факторов [2,6,7].

Синтез цитокинов запрограммирован генетически, контролируется на уровне транскрипции, трансляции и внутриклеточной миграции. Цитокины обладают широким спектром биологиче-

ских свойств: индуцируют и регулируют такие физиологические и патологические процессы, как рост, пролиферацию, старение клетки, апоптоз, гемопоэз, воспаление, иммунный ответ, метаболизм, регенерацию тканей и др. В организме цитокины образуют взаимосвязанную сеть, которая запускает и регулирует целый каскад воспалительных, иммунных, метаболических процессов, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов [6,7].

Возникновение заболеваний ЖКТ в большинстве своем связано с развитием воспаления, которое чаще воспаление носит локальный характер, однако в его реализации принимают участие различные системы и, в том числе, иммунная. Следовательно, выработка цитокинов является обязательным условием развития воспалительной реакции.

Многие, проведенные за последние годы, исследований подтверждают, что развитие хрониче-

ского гастрита сопровождается нарушениями цитокинового статуса. Существуют данные, которые свидетельствуют об изменениях продукции провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР- β) цитокинов в слизистой оболочке желудка [2,7]. Доказано, что важную роль в возникновении и рецидивировании данной патологии играет *H.pylori*, под воздействием которой стимулируется продукция ФНО- α и ИЛ-1 β . Это, в свою очередь, приводит к увеличению экспрессии генов металлопротеиназ, в том числе коллагеназы, что сопровождается усилением деградации углеводно-белковых компонентов соединительной ткани на фоне угнетения анаболических процессов в слизистой оболочке желудка [6,7]. Усиление же секреции ИЛ-10 в слизистой оболочке желудка, с одной стороны, может способствовать снижению локального воспалительного ответа, что является защитным феноменом, с другой - быть причастным к неспособности иммунной системы элиминировать возбудителя, что обуславливает рецидивирование и хронизацию заболевания [5,6,7].

В последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении данной патологии, однако, на сегодняшний день, ни одна из стандартных схем антихеликобактерной терапии не является стопроцентно эффективной [1,4].

В целом ряду экспериментальных исследований было показано, что культура или препараты, изготовленные из культур лактобацилл и ряда других микроорганизмов, которые населяют желудочно-кишечный тракт человека, могут подавлять жизнедеятельность *H.pylori*, предупреждать адгезию *H.pylori* к мембранам клеток и ее размножение [8,9,10]. Что позволяет задуматься о антихеликобактерном потенциале пробиотиков, содержащих лактобактерии, и разработке альтернатив-

ных схем антихеликобактерной терапии с их применением [9,10,11]. Все вышеуказанное послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель работы — определить динамику провоспалительных цитокинов при комплексной терапии больных хроническим гастритом тип В с применением пробиотиков, содержащих лактобактерии

Материал и методы исследования

обследовано 46 больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H.pylori*. Всем больным проведено общеклиническое обследование с учетом жалоб (оценивали выраженность абдоминально-болевого и диспепсического синдрома), данных анамнеза (учитывалась длительность заболевания и количество его рецидивов) и лабораторных методов исследования. Всем больным была проведена видеоэзофагогастро-дуодноскопия, при этом учитывалось наличие гиперемии, отека, полнокровия сосудов слизистой оболочки желудка, наличие ее дефектов, и производился прицельный забор биопсийного материала в антральном и фундальном отделах желудка.

Диагноз верифицировали при гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки желудка, в соответствии с международной визуально-аналоговой шкалой морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. При этом полуколичественной оценке подвергались: степень обсеменения *H.pylori*, степень инфильтрации полиморфноядерных лейкоцитов, степень инфильтрации мононуклеарных клеток, стадия атрофии антрального отдела, стадия атрофии фундального отдела, стадия кишечной метаплазии. Не требовали полуколичественной оценки, но были отмечены: потеря муцина,

повреждения поверхностного эпителия и эрозии, лимфатические фолликулы, фовеолярная гиперплазия, пилорическая метаплазия, ацинарная метаплазия, гиперплазия эндокринных клеток.

Наличие *H.pylori* подтверждали тремя методами: уреазным экспресс-тестом с биоптатом слизистой оболочки желудка, иммуноферментным экспресс-тестом на антитела к *H.pylori*, при гистологическом изучении биоптата слизистой оболочки желудка.

Цитокиновое звено иммунитета оценивали путем определения содержания уровня провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли - альфа (ФНО- α), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β). Их количественное содержание в периферической крови определялось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург (Россия).

Биохимические и иммунологические показатели определялись до лечения и через 14 дней после начала лечения.

Все больные были разделены на две группы - основную, состоящую из 24 пациентов, и контрольную - 22 пациента - группы. Пациенты обеих групп получали стандартную антихеликобактерную терапию первой линии в соответствии с Маастрихтским консенсусом. Пациенты основной и контрольной групп получали рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, орнидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Доза рабепразола в последующем была снижена до 20 мг в сутки, прием продлен еще на 3 недели. Дополнительно все пациенты основной группы получали лактовит форте 2 капсулы 2 раза в сутки в течение месяца.

Лактовит форте - комбинированный препарат, в состав которого входят: микробная масса живых лиофилизированных в среде

культивирования лактобактерий *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus fermentum*, фолиевая кислота (1.5 мг), витамин B12 (15 мкг).

Для получения нормативных показателей была сформирована группа из 20 практически здоровых лиц, которые были репрезентативны основной группе по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что при обострении ХГ тип В определяется достоверное повышение содержания провоспалительных цитокинов в обеих группах, что подтверждает развитие острого воспаления и массивный апоптоз эпителиальных клеток, когда для морфологических изменений в слизистой характерно полнокровие сосудов, гиперемия, отек, инфильтрация слизистой оболочки нейтрофилами, плазматическими клетками и пролиферация фибробластов (табл.1).

Содержание провоспалительных цитокинов у обследованных больных до начала лечения

Группа	Исследуемые показатели	
	ФНО-α, нг/л	ИЛ-1β, нг/л
Здоровые (n=20)	40,2±3,7	23,2±1,14
Больные (n=46)	312,7±19,7	208,8±11,7

Следует отметить, что наиболее выраженные изменения в изучаемых показателях были характерны для больных с впервые выявленным гастритом, нежели при рецидиве заболевания, возможным объяснением данной ситуации может служить истощение цитокинпродуцирующей активности при длительной антигенной стимуляции, в том числе и *H.pylori*, а также ингибирующим действием многократно применяемых противовоспалительных и антибактериальных препаратов.

Через 14 дней после начала лечения как основной, так и в контрольной группе наблюдалось достоверное снижение концен-

трации в плазме крови провоспалительных, однако исследуемые показатели также достоверно отличались по группам – уровни ФНО-α и ИЛ-1β контрольной группы не достигали величин основной (табл.2).

Уровни провоспалительных цитокинов у обследованных больных через 14 дней после начала лечения

Группа	Исследуемые показатели	
	ФНО-α, нг/л	ИЛ-1β, нг/л
Основная группа (n=24)	67,8±3,4	47,4±3,2
Контрольная группа (n=22)	91,3±4,1	74,2±3,6

Положительная динамика клинической картины заболевания отмечалась в обеих группах – достоверных различий не наблюдалось: диспепсический синдром купировался на 6-7 сутки после начала терапии в обеих группах, абдоминально-болевой синдром в обеих группах сохранялся в среднем 3-4 суток после начала терапии

При проведении повторной видеозоофагогастродуоденоскопии отмечалась положительная динамика эндоскопической картины в обеих группах, однако в основной

группе степень выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка была значитель-

но меньше.

Выводы

Активная стадия ХГ, ассоциированного с *H.pylori*, сопровождается повышением концентрации провоспалительных цитокинов, уровень которых имеет прямо пропорциональную зависимость от длительности анамнеза заболевания

1. Использование препарата лактовит форте в комплексной терапии больных хроническим гастритом типа В ускоряет процессы репарации, что подтверждается положительной динамикой показателей

ФНО-α и ИЛ-1β и эндоскопической картины.

2. Данное обстоятельство дает патогенетическое основание рекомендовать применение лактовит форте в комплексной терапии ХГ тип В.

Табл. 2

Литература

1. Бабак О.Я. Лікування кислото залежних захворювань: що ми сьогодні про це знаємо? // *Сучасна гастроентерологія*. - 2003. - №4(6). - С.4-8
2. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбицьев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // *Цитокины и воспаление*. - 2003. - Т.2. - №3. - С.20-35.
3. Пегнатова Г.А. Современные представления об иммунитете // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. - 2003. - №2. - С.2-8.
4. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь, Пермская гос.мед. академия, 2000. - 256 с.
5. Пасишвили А.М., Моргулис М.В. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного канала // *Сучасна гастроентерологія*. - 2004. - №3(17). - С.8-11.
6. Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.П. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения // *Тер. архив*. - 2003. - №2. - С.7-9.
7. Царегородцева Т.М., Серова Т.П. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: «Анахарис», 2003. - 96 с.
8. Blanchard J.-A., Barve S., Joshi-Barve S., Talwaiker R., Gates L.K. Cytokine production by CAPAN-1 and CAPAN-2 cell lines // *Dig. Dis. Sci.* - 2000. - Vol.45. - N5. - P.927-32.
9. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(11):2744-9.
10. Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;32(2):105-10
11. Wendakoon CN, Thomson AB, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002;65(1):16-20.

Цитокинова ланка імунитету в динаміці лікування у хворих на хронічний гастрит, асоційований з *Helicobacter Pylori*

Н.М.Железнякова

У 46 хворих на хронічний гастрит тип В вивчені рівні прозапальних цитокінів. Показано, що при формуванні запального процесу у слизовій оболонці шлунку спостерігається вірогідне підвищення фактору некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-1-бета. Використання у лікуванні даних хворих пробіотиків, що містять лактобактерії, позитивно впливає на стан цитокинової ланки імунитету.

Ключові слова: хронічний гастрит, *Helicobacter pylori*, цитокіни, пробіотики

Cytokines link of immunity in dynamic of treatment at patients with the chronic gastritis, associated with *Helicobacter Pylori*

N.M. Zheleznyakova

Proinflammatory cytokines levels are investigated at 46 patients with a chronic gastritis type B. It is shown, that at formation of inflammatory process in a mucous membrane of a stomach authentic increase of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1- β is observed. Use in treatment of such patients probiotics which contain lactobacillus, positively influences a condition cytokines link of immunity.

Key words: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, cytokines, probiotics