

# КОРЕКЦІЯ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОТЕЧЕЮ, ЗА ДОПОМОГОЮ «ІМУНОФАНУ»

**О.В. Орловський**

Сумський медичний інститут

**Ключові слова:** пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, цитокіни, антигелікобактерна терапія, «Імунофан».

На сьогодні Н. pylori визнано головною причиною та важливим патогенетичним чинником розвитку виразкової хвороби [4, 18]. В останніх 10 років з'явилися наукові свідчення важливої ролі Н. pylori у патогенезі кровотеч із пептичних виразок. Так, цю бактерію виявляють у 81% хворих з кровотечею з виразки шлунка і у 85—100% — з кровотечами із пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) [6, 30]. Рецидиви шлунково-кишкових кровотеч переважно бувають у пацієнтів з високим ступенем засіяності слизової оболонки (СО) органів травлення. Від цього показника залежала й тяжкість крововтрат [8, 14]. Окрім того, доведено що ерадикація Н. pylori знижує ризик повторних кровотеч у хворих із ПВ [13].

Під час досліджень імунного статусу пацієнтів із ПВ ДПК виявлено відхилення в системі загального та місцевого імунітету, особливо з боку Т-клітинної ланки [1, 9, 22, 23], що залежить також від штаму Н. pylori [7]. Помічено низку особливостей імунологічних показників у хворих з ускладненим перебігом ПВ: значна Т-лімфопенія, виразніша дисфункція нейтрофілів, низький рівень ІЛ-4 та ІФН- $\gamma$  [21]. У літературі наведено суперечливі думки щодо продукції ІФН- $\gamma$  у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями органів травлення [10, 12, 17].

За тривалого, часто рецидивуючого, ускладненого та торпідного перебігу хвороби імунологічні зрушення виразніші та зберігаються після рубцювання виразки [3, 9, 16]. Простежується взаємозв'язок між повнотою регенерації СО при ПВ та станом імунної системи [16].

Водночас праць про механізми корекції цитокінових зрушень у хворих із ПВ ДПК, що ускладнювалися кровотечею в період загострення, та впливу на них не тільки антигелікобактерної терапії, а й імунокоригувальної немає.

Метою нашого дослідження було з'ясувати, як змінюється цитокінова регуляція у хворих із ПВ ДПК з тяжким перебігом, ускладненим шлунково-кишковою кровотечею, до і після антигелікобактерного лікування в комбінації з «Імунофаном».

## Матеріал та методи дослідження

У період чергового загострення хвороби було обстежено 80 хворих із ПВ ДПК, асоційованою з Н. pylori. Їх було розподілено на кілька груп: I — 25 хворих з неускладненим перебігом хвороби; II — 28 хворих, які мали шлунково-кишкову кровотечу виразкової етіології в

анамнезі або були переведені для завершення лікування з центру шлунково-кишкових кровотеч. Хворі обох груп отримували семидобову антигелікобактерну терапію: комбінований препарат «Орністат» фірми «Мілі Хелскере Лтд.» (Великобританія). Кожний блистер препарату має по дві таблетки рабепразолу (20 мг), кларитроміцину (500 мг) та орнідазолу (500 мг). Для збільшення тривалості перебування лікарських речовин у шлунку і їхнього адекватного розподілу в усіх відділах, а також для зменшення подразнення слизової оболонки антибактеріальні препарати хворі приймали під час їди, а рабепразол — за 20—30 хв до їди з інтервалом 12 год [5]. Третю групу склали 27 хворих з ускладненою ПВ ДПК. Окрім антигелікобактерної терапії, вони отримували імуномодулятор «Імунофан» (ТОВ НВП «Бионкс» Москва) — по 1мл 0,005% (50 мкг) розчину внутрішньом'язово раз на 2 доби (8—10 ін'єкцій). Хворих обстежували до та через місяць після антигелікобактерного лікування. Групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та перебігом хвороби. Такі, хто достроково припинив лікування через серйозні побічні ефекти або відмовився від лікування в динаміці обстеження, не було. Після антигелікобактерної терапії протягом 3 тиж проводили терапію інгібітором протонної помпи препаратом «Ультоп» фірми «КРКА» (по 20 мг на ніч). Успішність ерадикації оцінювали через 4 тиж після закінчення курсу терапії за допомогою гістологічного методу.

Діагноз ПВ верифікували ендоскопічно, рентгенологічно та морфологічно. Проводили фіброгастродуоденоскопію з прицільною біопсією СО шлунка та ДПК (2 біоптати з антрального відділу, 2 — із тіла шлунка та 2 — із ДПК). Для виявлення Н. pylori використовували цитологічний та гістологічний методи і швидкий уреазний тест за загальноприйнятими методиками. Хворі вважались інфікованими, якщо результати не менше двох досліджень були позитивні. Інтерпретація результатів ендоскопічного і гістологічного методів базувалася на критеріях Сіднейської системи [2].

Визначення цитокінів — інтерлейкінів-4 (ІЛ-4), -8 (ІЛ-8), інтерферону  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) — проводили за імуноферментним твердофазним методом згідно з інструкцією виробника (ООО «Протеїновий контур», Санкт-Петербург; ООО «Укрмедсервіс», Донецьк). Результати оброблялися, за методами варіаційної статистики із використанням t-критерію Стьюдента на персональному комп'ютері з використанням стандартних програм.

**Результати та їхнє обговорення**

Завдяки лікуванню клінічні вияви з боку шлунково-кишкового тракту було ліквідовано на 3-тю — 5-ту добу у пацієнтів I групи та на 7-му — 10-ту у хворих II і III груп. У пацієнтів, яких перевели з центру шлунково-кишкових кровотеч, зазвичай клінічних виявів ПВ уже не було. У всіх пацієнтів на момент контрольного обстеження (через місяць після лікування) виразки повністю зарубцювалися. Ерадикації *H. pylori* досягнуто у 22 із 25 (88,0 ± 6,63) хворих I групи, у 18 хворих II (64,3 ± 9,22%;  $P_{2-1} < 0,05$ ) та у 24 хворих (88,9 ± 6,16%,  $P_{3-2} < 0,05$ ) III групи. Таким чином, частота ерадикації у хворих з ускладненим перебігом ПВ ДПК була достовірно нижчою, ніж у хворих з неускладненою ПВ, котрим призначили рівноцінну антигелікобактерну терапію, та хворих, котрі додатково до антигелікобактерної терапії отримували «Імунофан».

Дані порівняльного вивчення вмісту цитокінів у хворих із ПВ ДПК із перебігом різної тяжкості під впливом різних схем лікування наведено в таблиці.

Показники ФНП- $\alpha$  були достовірно підвищені у хворих із ПВ ДПК усіх груп порівняно з контролем, а у хворих з ускладненим перебігом це підвищення було ще значнішим ( $P < 0,05$ ) порівняно з хворими з неускладненим перебігом. У хворих I групи після лікування знизився цей показник до контрольного, що узгоджується з даними інших дослідників [20, 24]. У групі хворих з ускладненим перебігом антигелікобактерна терапія сприяла недостовірному зниженню цього показника, і він залишався вищим не тільки за контрольний, а й пролікованих пацієнтів I групи ( $P < 0,001$ ). Тільки у тих хворих, які на доповнення до антигелікобактерного лікування отримували імуномодулятор «Імунофан», вдалося домогтися нормалізації цього показника, як і у пацієнтів з неускладненим перебігом. Відомо, що при *H. pylori*-колонізації СОШ і ДПК ФНП- $\alpha$  залучається до запального процесу та пошкодження епітелію прямим або опосередкованим шляхом через індукування експресії ІЛ-8. Це автори розцінюють як несприятливу ознаку торпідного перебігу хвороби [12]. ФНП- $\alpha$ , який пригнічує клітинний поділ, сповільнює процеси регенерації та репарації тканин [19, 11]. Підвищення ФНП- $\alpha$  у хворих із різним перебігом ПВ ДПК поряд з іншими прозапальними цитокінами та збереження його на підвищеному

рівні у фазу клінічної ремісії у хворих з ускладненим перебігом можна розцінювати як один із чинників ускладнення та рецидивів хвороби [12].

Під час аналізу показників ІЛ-4 виявлено достовірне підвищення його концентрації у хворих усіх груп порівняно із показником групи контролю ( $P_1 < 0,01$ ,  $P_2 < 0,001$ ,  $P_3 < 0,001$ ). Це свідчить про залучення  $Th_2$ -клітинної відповіді у патогенез *H. pylori*-асоційованих уражень СО ДПК. Слід зазначити, що, згідно з даними літератури, у хворих із ПВ, асоційованою з хронічною *H. pylori*-інфекцією, змінюється профіль Т-клітинної відповіді на  $Th_2$ -тип. Ймовірно, це забезпечує персистування бактерій і хронізацію гастриту [2, 33]. Це підтверджено фактом превалювання Т-хелперів 2-го типу у складі Т-клітинного інфільтрату власної пластинки СО ДПК і цитокінів, виділюваних ними [1, 12, 26]. У пацієнтів із тяжким перебігом ПВ ДПК (II та III групи хворих) вміст ІЛ-4 був значно вищим порівняно з таким у хворих з неускладненим перебігом ( $P_{3-1} < 0,001$ ,  $P_{2-1} < 0,001$ ). Одним із критеріїв, за допомогою яких можна оцінити активність  $Th_2$ -відповіді, є рівень продукції ІЛ-4 — плейотропного цитокіну, котрий індукує диференціювання Т-клітин за  $Th_2$ -типом. А саме вони секретують власний ІЛ-4, а також ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-10, що призводить до гальмування диференціювання Т-клітин, супресії  $Th_1$ -відповіді, активізації через відповідні рецептори поділу В-лімфоцитів, їхнього дозрівання у плазматичні клітини, синтезу специфічних для згаданих антигенів антитіл [15]. Оскільки ІЛ-4 є головним маркером  $Th_2$ -типу імунних реакцій, його високий рівень є критерієм, на підставі якого можна судити про гіперактивацію  $Th_2$ -хелперів за тяжкого перебігу ПВ ДПК.

У хворих цих груп клінічна ремісія, що наставала після лікування, супроводжувалася достовірним зниженням вмісту ІЛ-4, причому у хворих I групи цей показник досягав рівня контрольної величини, а у хворих II та III залишався достовірно вищим ( $P_{2-1} < 0,01$ ;  $P_{3-1} < 0,01$ ).

Аналіз вмісту прозапального цитокіну ІЛ-8 засвідчив його максимальне зростання у хворих з ускладненим перебігом ПВ. Так, у хворих I групи він зростав утричі, а у хворих II та III — майже у 4,5 разу. Міра зростання рівня ІЛ-8 у сироватці крові демонструє ступінь активності запального процесу, оскільки даний хемокін, активуючи нейтрофіли, призводить до їхньої дегрануля-

Таблиця. Корекція цитокінового профілю у хворих із ПВ ДПК різної тяжкості під впливом диференційованих схем лікування

Параметр, пг/мл	Контроль (n = 15)	I група (n = 25)	II група (n = 28)	III група (n = 27)
ФНП- $\alpha$	24,0 ± 3,24	82,6 ± 6,36* 32,1 ± 3,88	112,8 ± 9,96**/** 88,6 ± 7,32**/**	106,8 ± 7,36* 34,8 ± 4,32**/**
ІЛ-4	23,9 ± 2,32	37,8 ± 3,56* 28,8 ± 3,36	58,4 ± 6,22**/** 47,3 ± 5,34**/**	62,2 ± 5,82**/** 38,7 ± 2,88**/**
ІЛ-8	19,04 ± 1,68	62,8 ± 5,67* 46,6 ± 3,88*	88,6 ± 7,32* 62,8 ± 5,28**/**	87,2 ± 6,44* 36,8 ± 3,66**/**
ІФН- $\gamma$	129 ± 10,4	82,6 ± 9,33* 96,8 ± 10,2*	52,4 ± 4,88* 52,2 ± 6,12**/**	54,1 ± 4,48* 112 ± 8,86**/**

Примітка. \* Достовірність різниці ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем.

\*\* Достовірність різниці порівняно з показниками I групи.

\*\*\* Достовірність різниці порівняно з показниками II групи.

ції, викиду лізосомальних ферментів і реактивних метаболітів кисню, які здатні пошкоджувати СО шлунка та ДПК, посилюючи тяжкість *H. pylori*-асоційованого гастриту [27, 28, 31]. Хоча його найвищий рівень констатовано у хворих із ускладненим перебігом ПВ ДПК, можна думати, що гіперпродукція ІЛ-8 є одним із механізмів обтяження перебігу згаданої недуги.

По закінченні лікування вміст ІЛ-8 знизився у пацієнтів усіх груп, залишаючись достовірно вищим порівняно з контрольним показником. Найінтенсивніше це зниження відбулося у хворих III групи, зрівнявшись з показниками I групи та помітно відрізняючись від показників II групи ( $P_{3-2} < 0,01$ ).

Оскільки ІЛ-8 модулює хемотаксис, хемокінез, агрегацію і звільнення лізосомальних ферментів із нейтрофілів [34], стимулює звільнення G-клітинами гастрину і відповідно — підвищення кислотопродукції [25], сприяє постійному припливу нейтрофілів та еозинофілів у вогнище запалення, то збереження його на високому рівні у фазу ремісії може сприяти подальшому прогресуванню та хронізації запалення у СО органів травлення [29, 32, 35]. Тому ці дані дають змогу використовувати рівень продукції ІЛ-8 для оцінки ефективності лікування та прогнозу розвитку рецидивів ПВ і її ускладнень.

У всіх хворих із ПВ ДПК виявлено достовірне зниження вмісту ІФН- $\gamma$  на тлі підвищеного рівня ІЛ-4, а в разі тяжкого перебігу хвороби, ускладненої кровотечею, констатовано найпомітніший дефіцит ІФН- $\gamma$  ( $P < 0,001$ ). Відомо, що за наявності рецидивуючої постійно бактеріальної інфекції спостерігається дефектне функціонування системи інтерферону [12]. Тому така інформація та виявлені нами у хворих із ПВ ДПК різної тяжкості низькі рівні ІФН- $\gamma$  можуть пояснити механізм підвищеної резистентності *H. pylori*-інфекції до антигелікобактерної терапії.

Унаслідок лікування у хворих I групи спостерігається зростання вмісту ІФН- $\gamma$ , у хворих III групи — його

нормалізація, у хворих же II групи він залишався незмінним. Результати хворих із тяжким перебігом свідчать про те, що у них відбувається надлишкова активація  $Th_2$ -лімфоцитів, яка після стандартної антигелікобактерної терапії зберігається й у фазу клінічної ремісії. Глибший дефіцит ІФН- $\gamma$  за ускладнення ПВ кровотечею сприяє персистенції *H. pylori*-інфекції в СО травних органів, зумовлюючи часті рецидиви загострень та ускладнень.

Таким чином, попри клінічну ефективність антигелікобактерного лікування у хворих з ПВ ДПК, ускладненою кровотечею, у фазу клінічної ремісії зберігається підвищений рівень прозапальних та знижений проти-запальних цитокінів, що створює умови для підтримання запалення СО ДПК, персистенції *H. pylori* та підвищує ймовірність загострень і розвитку ускладнень.

### Висновки

1. Після антигелікобактерної терапії у хворих із ПВ ДПК, ускладненою кровотечею, попри досягнення клінічної ремісії, зберігаються дефіцит ІФН- $\gamma$  та гіперпродукція ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8. Ефективність антигелікобактерної терапії у хворих із ускладненим перебігом ПВ ДПК була достовірно нижчою (64,3%) порівняно з такою у хворих з неускладненим перебігом хвороби, що можна пояснити глибшим порушенням цитокінової регуляції у цієї групи хворих.

2. Дефіцит ІФН- $\gamma$  та гіперпродукція ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 за ускладненого перебігу ПВ ДПК диктують потребу в імунomodульовальній терапії «Імунофаном» на додаток до антигелікобактерної терапії (з метою імунорегуляції та підвищення частоти ерадикації *H. pylori*).

3. Використання показників сироваткового профілю ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  у хворих із ПВ ДПК з ускладненим перебігом є перспективним для оцінки патогенетичної особливості хворих та наслідків лікування і прогнозування кровотечі.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андерсен Л., Норгард А., Беннедсен М. Клеточный иммунный ответ на инфекцию *H. Pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / В сб. научн. трудов / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мерго, Т.Л. Лапиной. — М.: Трида-Х, 1999. — С.46—53.
2. Аруин Л.И., Капулер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998. — 496 с.
3. Арутюнян В.М., Григорян Е.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // *Клин. мед.* — 2003. — № 5. — С. 33—35.
4. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. *Helicobacter pylori*: Достижения, проблемы, стратегия борьбы в Украине. — Харьков: Б. и., 1997. — 44 с.
5. Бабак О.Я. Эффективность и безопасность препарата «Орнистат» в лечении пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // *Сучасна гастроентерологія*. — 2005. — № 2. — С. 82—86.
6. Гончар М.Г., Дельцова Е.И., Кучирка Я.М. и др. Хеликобактер пилори у больных с осложненной язвенной болезнью // *Хирургия*. — 1999. — № 6. — С.25—26.
7. Губергриц Н.Б., Прилуцкая О.А. Клинико-патогенетические особенности и лечение гастродуоденальной патоло-

ги, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // *Сучасна гастроентерологія*. — 2005. — № 1. — С.19—30.

8. Зайцев В.Т., Бойко В.В., Пеев Б.И. та ін. Значение хеликобактериоза желудка в генезе кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки // *Лікарська справа*. — 1996. — № 5—6. — С. 86—89.

9. Звягинцева Т.Д., Ермолаев Д.Н. Изучение состояния иммунитета у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на амбулаторном этапе // *Сучасна гастроентерологія*. — 2002. — № 3. — С. 47 — 49.

10. Капчак В.О. Влияние комбинации циклоферона та етонію на рівень аутоімунних та імунотоксичних реакцій у хворих на хронічний гастродуоденіт // *Укр. мед. альманах*. — 2001. — № 1. — С. 78—80.

11. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 624 с.

12. Кондрашина Э.А., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. и др. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим *H. Pylori*-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // *Цитокины и воспаление*. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 3—11.

13. Липницкий Е.М., Кургузов О.П., Алекберидзе А.В. Эрадикационная терапия в предупреждении рецидивов кровотечений у больных язвенной болезнью // *Матер. V Съезда общества гастроэнтерологов России, XXXII сессии Центрального НИИ Гастроэнтерологии*. — М., 2005. — С. 108—109.

14. Мамедов А.М., Рамазанов Дж.Н. Обсемененность слизистой оболочки желудка *H. pylori* у больных с пилородуоденальной язвой, осложненной кровотечением // Матер. V Съезда общества гастроэнтерологов России, XXXII сессии Центрального НИИ гастроэнтерологии.— М., 2005.— С.118—119.
15. Матушак О.М. Клініко-імунологічні особливості виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // *Практ. мед.*— 1999.— № 3—4.— С.67—69.
16. Мягкова Л.П., Склянская О.А., Лапина Т.Л. и др. Характер репарации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни // *Клин. мед.*— 1997.— № 5.— С. 21 — 24.
17. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Роменская В.А. и др. Система интерферонов при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Аллергол. и иммунол.*— 2003.— Т. 4, № 2.— С. 32—36.
18. Передрій В.Г., Ткач С.М., Швець Н.И. и др. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможности вылечивания язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.— К., 1997.— 158 с.
19. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.— М.: Мир, 2000.— 581 с.
20. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г. Осложненные гастро-дуоденальные язвы // *Хирургия.*— 2005.— № 3.— С. 27—29.
21. Ткачева А.Г. Состояние иммунитета у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Матер. V Съезда общества гастроэнтерологов России, XXXII сессии Центрального НИИ гастроэнтерологии.— М., 2005.— С.166—167.
22. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств // *Клин. мед.*— 2003.— № 1.— С. 40 — 44.
23. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммуитет при хеликобактерной инфекции // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.*— 2002.— № 3.— С. 37 — 45.
24. Baranovsky A.Yu., Kondrashina E.A., Protopopova O.B. et al. Cytokines profile study in gastric ulcer patients // *Gut.*— 2001.— Vol. 49 (Suppl. III).— Abs. 1036.
25. Beales I.L.P. Letter: Effects of proinflammatory cytokines on acid secretion // *Dig. Dis. Sci.*— 2000.— Vol. 45, N 2.— P. 289.
26. Fan X.G., Yacob J., Fan X.J., Keeling P.W. Enhanced T-helper 2 lymphocyte responses: immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection // *Ir. J. Med. Sci.*— 1996.— Vol. 165, N 1.— P. 37—39.
27. Go M.F., Crowe S.E. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology Clinics.*— 2000.— Vol. 29, N 3.— P. 123—130.
28. Grabtree J.E. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 31, Suppl. 215.— P. 3—10.
29. Harris P.R., Mobley H.L., Peres-Peres G.I. et al. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production // *Gastroenterology.*— 1996.— Vol. 111.— P. 419—425.
30. Henrikson A.E., Edman A.C., Nilsson G.Y. et al. *Helicobacter pylori* and relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 33, N 10.— P. 1030—1081.
31. Kim J.M., Kim J.S., Jung H.C. et al. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response to *Helicobacter pylori* infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor- $\alpha$  and soluble Fas ligands // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 35, N 1.— P. 40—48.
32. Peura D.A. Ulcerogenesis: integrating the roles of *Helicobacter pylori* and acid secretion in duodenal ulcer // *Am. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 92, N 1.— P. 8—16.
33. Radcliff F., Ramsay A., Lee A. Is a mixed Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> response necessary for effective immunity against *Helicobacter* // *Gut.*— 1997.— Vol. 41, suppl. 1.— P. A60.
34. Shimada T., Terano A. Chemokine expression in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa // *J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 33.— P. 613—617.
35. Yamaoka J., Kodama T., Kita M. et al. Relation between clinical presentation, *Helicobacter pylori* density, interleukin 1 $\beta$  and 8 production, and cagA status // *Gut.*— 1999.— Vol. 45, N 6.— P. 804—811.

## КОРРЕКЦІЯ ЦИТОКИНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У БОЛЬНИХ С ПЕПТИЧЕСКОЮ ЯЗВОЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЇ КИШКИ, ОСЛОЖНЕНОЇ КРОВОТЕЧЕННЯМ, С ПОМОЦЬЮ «ИМУНОФАНА»

**А.В. Орловский**

При обследовании 55 больных с осложненной кровотечением и 25 с неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки у всех установлено повышение уровней ФНО- $\alpha$  IL-4, IL-8 и снижение концентрации ИФН- $\gamma$ . Причем эти изменения были более выражены у больных с осложненным течением заболевания. Антихеликобактерная терапия «Орнистатом» (27 пациентов), несмотря на хороший клинический эффект, была менее эффективной у больных с осложненной дуоденальной язвой (64,3%) и не приводила к нормализации уровней цитокинов в крови. Только в группе больных с осложненной дуоденальной язвой, где терапию «Орнистатом» дополняли иммуномодулятором «Имунофан», частота эрадикации (88,9%) и показатели цитокинов приближались к таким больным с неосложненным течением заболевания. Это диктует необходимость в иммунокоррекции при лечении дуоденальной язвы, осложненной кровотечением.

## THE CORRECTION OF THE CYTOKINE REGULATION AT PATIENTS WITH PEPTIC DUODENAL ULCER COMPLICATED BLEEDING BY IMUNOFAN

**A.V. Orlovsky**

Investigations of 55 patients with peptic duodenal ulcer complicated with bleeding and 25 patients with uncomplicated peptic duodenal ulcer showed the increased levels of IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  and decreased levels of IFN- $\gamma$ . In patients with complicated peptic ulcer these findings were more significant. Antihelicobacter therapy with Ornistat of 27 patients in spite of good clinical effect was less effective in patients with complicated ulcer 64.3% and did not result in cytokine levels normalization. Only in the group of patients with complicated duodenal ulcer, where Ornistat therapy was combined with Immunofan immunomodulator, the eradication rate (88.9%) and cytokines indices approximated to those in patients with non-complicated disease course. This dictates the necessity of immune correction at the treatment of duodenal ulcer complicated with bleeding.