

свидетельствует о наличии воспалительных явлений при изучении всех плеччатых имплантатов, что в первую очередь связано с механическим повреждением тканей во время выполнения оперативного вмешательства. Однако менее выраженную реакцию тканей вызвала имплантация плеччатых имплантатов МН-17, МН-19, МН-21 и МН-31, которые наряду с этим обладают неудовлетворительными сроками биодеградации на 3 (МН-17 и МН-19) и 7 (МН-21 и МН-31) сутки.

#### Литература

1. Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. Волгоград: Издатель, 2001. 240 с.
2. Попов А.А., Маннаников Т.Н., Глухов Е.Ю. Профилактика спаечной болезни в гинекологии // Эндоскоп. хир. 2006. № 6. С. 36–41.
3. Федоров В.Д., Кубышкин В.А., Козлов И.А. Хирургическая «эпидемиология» образования спаек в брюшной полости. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2004. № 6. С. 50–53.
4. Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф. Хирургические барьеры в профилактике послеоперационных спаек. // Анналы хирургии. 2008. № 2. С. 22–24.
5. DiZerega G.S., Cortese S., Rodgers K.E. et al. A modern biomaterial for adhesion prevention. // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. 2007. Vol 81, № 1. P. 239–250.
6. Gago L.A., Saed G., Elhamady E., Diamond M. P. Effect of oxidized regenerated cellulose (Interceed) on the expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in human peritoneal fibroblasts and mesothelial cells. // Fertil. Steril. 2006. № 86 (Suppl. 4). P. 1223–1227.
7. Haney A.F., Hesla J., Hurst B.S. et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. // Fertil. Steril. 1995. № 63. P. 1021–1026.
8. Larsson B. Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynecologic surgery: a review of 13 clinical studies. // J. Reprod. Med. 1996. Vol 41, № 1. P. 27–34.
9. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation // Digestive Surgery. 1998. Vol.15. №2. P. 153–157.

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOLOGICAL INERTNESS AND RATE OF DEGRADATION FILMY IMPLANTS ON THE BASIS OF SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE

A.I. BEZHIN, V.A. LIPATOV, A.N. MAYSTRENKO, G.M. CHIZHIKOV, V.A. ZHUKOVSKY

Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University

The article presents the results of studying biological inertness and degradation rate of filmy implants based on sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC). The composition, method of manufacture and processing of studied sample materials are a technological know-how. Eleven test samples of filmy implants (MN-15, MN-16, MN-17, MN-18, MN-19, MN-21, MN-27, MN-28, MN-31, C-XG and 1-1(MM)C) were subjected to study, each differs from the others in features of composition and production technology.

**Key words:** implant, implantation, polymer membrane, inertia, degradation, resorption, prevention, adhesive peritoneal disease, adhesion formation.

УДК: 616.33-002.44-097: 579.835.12

#### ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ШТАММАМИ HELICOBACTER PYLORI

А.А.СТЕПЧЕНКО\*

В статье представлены результаты исследования иммунологических показателей у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori*. У больных язвенной болезнью установлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и IgG, снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+), особенно за счет Т-хелперов (CD4+), отмечено повышение сывороточного уровня про-

воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-8, интерферона- $\gamma$ ) и противовоспалительного цитокина (интерлейкина-4). Наиболее значимые изменения обнаружены у больных язвенной болезнью, ассоциированной с токсигенным штаммом *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, лимфоциты, цитокины, показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Внедрение в широкую врачебную практику современных методов диагностики *Helicobacter pylori* (НР), адекватное лечение язвенной болезни (ЯБ) антибиотиками и другими препаратами, входящими в состав эффективных схем эрадикационной антихеликобактерной терапии, позволили снизить частоту рецидивирования, уменьшить количество осложнений [1,2,3]. Но, несмотря на это, распространенность этой патологии среди взрослого населения остается довольно высокой даже в индустриально развитых странах и достигает 6–10% [7]. В настоящее время большинством исследователей признается роль иммунной системы в патогенезе ЯБ, однако не до конца ясно, какие нарушения в иммунной защите макроорганизма приводят к персистенции хеликобактерной инфекции и рецидивированию заболевания [10]. В связи с этим, актуальным остается выяснение роли иммунных нарушений в возникновении и прогрессировании ЯБ, что позволит разработать подходы к персонализированной терапии, улучшить прогноз и качество жизни больных ЯБ.

**Цель исследования** – изучение содержания про- и противовоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4), популяционного спектра лимфоцитов периферической крови, показателей клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов у больных язвенной болезнью с локализацией язвенного дефекта в луковице двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с различными штаммами НР.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 213 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст 32,4 $\pm$ 15,3 года), из них – 148 мужчин (70%) и 65 женщин (30%). Диагноз язвенной болезни устанавливался на основании жалоб, анамнеза, объективных данных, рН-метрии, фиброгастроуденоскопии с визуальной оценкой слизистой оболочки и прицельной биопсии (не менее 3–4 биоптатов) из измененных участков слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки, из эрозий, краев язвы.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: язвенный процесс в желудке и двенадцатиперстной кишке, связанный с приемом НПВП; наличие сосудистого генеза язвообразования (атеросклероз, узелковый периартериит); наличие осложнений язвенной болезни тяжелой степени (рубцовая деформация III ст. с нарушением эвакуаторной функции, пенетрация язвы, малигнизация, рецидивы кровотечения, которые могли потребовать хирургической коррекции; проведенные хирургические операции на ЖКТ, поджелудочной железе, печени и ее воротах, которые могут влиять на секреторную и моторную функцию желудка (хирургическое лечение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ваготомии, экономные резекции, холецистэктомии и т.д.).

В контрольную группу были включены 28 здоровых лиц в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст 29,7 $\pm$ 10,5 лет), полностью прошедших протокол обследования.

Наблюдаемые пациенты и здоровые люди были рандомизированы на четыре группы: 1 группу (контрольную) составили 28 условно здоровых человек без жалоб со стороны ЖКТ, без диспепсических явлений, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой обследованных больных и отсутствием НР по данным дыхательного уреазного теста, во 2 группу вошли 16 пациентов с ЯБ, у которых НР с помощью дыхательного уреазного теста не обнаружена, 3 группа включала 85 больных ЯБ, у которых выявлена НР с помощью дыхательного уреазного теста (с отсутствием *SagA* генотипа по данным полимеразной цепной реакции), 4 группу составили 112 человек, страдающих ЯБ, ассоциированной с *SagA* штаммом НР.

Биохимические и функциональные методы исследования проводили по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Диагностика НР проводилась с помощью устройства для экспресс-диагностики хеликобактериоза дыхательным методом

\* ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» 305041, РФ, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

(in vivo) ХЕЛИК®-тест-«АМА» (ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», г. Санкт-Петербург). Среди пациентов ЯБ, ассоциированной с НР, проводилась детекция CagA штаммов НР методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-набора Хеликобактер-токс-ампли-тест на фрагмент гена CagA *Helicobacter pylori* (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»).

Содержание в сыворотке крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Подсчет лейкоформулы проводился при микроскопии мазков крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Лизосомальная активность нейтрофилов оценивалась по интенсивности люминесценции лизосом в цитоплазме фагоцита, окрашенных акридиновым оранжевым (Фрейдлин И.С., 1984). При исследовании фагоцитарной активности нейтрофилов крови на модели поглощения частиц латекса (Фрейдлин И.С. и др., 1976), определялись фагоцитарный индекс и фагоцитарное число. Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили, используя НСТ-тест. Метод основан на учете интенсивности восстановления клетками нитрасинего тетразолия (НСТ) в его нерастворимую форму – диформазан в результате респираторного взрыва в активированных фагоцитах. Исследование субпопуляций лимфоцитов проводилось по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации С.В.Сибиряк (1997) с использованием моноклональных антител НПЦ «МедБиоСпектр» (Россия, Москва).

Полученные в работе данные подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических методов. Данные в работе представлены в виде  $M \pm \text{std}$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным или меньшим 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Цитокиновая сеть представляет собой универсальную биологическую систему, запускающую и регулирующую целый каскад воспалительных, иммунных, метаболических, регенераторных процессов, направленных на инактивацию, нейтрализацию, разрушение и элиминацию патогенных агентов, носителей чужеродной информации, сохранение структурной и функциональной целостности организма, его гомеостаза [10]. Заболевания органов пищеварения сопровождаются повышенным синтезом цитокинов, которые обладают как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектом, и, в зависимости от конкретных условий, могут выполнять роль как фактора агрессии, так и защиты. Биологический эффект цитокинов при действии различных патогенных факторов (инфекционных, токсических, механических, термических и др.) определяется продолжительностью, интенсивностью воздействия патогенного стимула, его экспозиции и характеризуется отсутствием специфичности, каких-либо качественных особенностей. Увеличение синтеза цитокинов можно рассматривать как вторичный феномен, универсальный, неспецифический ответ организма на действие патогенных факторов [10].

Анализ цитокинового профиля установил достоверное повышение уровня ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  у больных ЯБ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Известно, что НР обладает относительно низкой иммуногенностью и обуславливает длительное взаимодействие микроорганизма с иммунной системой слизистых оболочек и персистенцию инфекции, но способность индуцировать воспалительный ответ у разных штаммов НР различно и во многом определяется их стимулирующим влиянием на выработку эпителиальными клетками различных цитокинов [7]. В нашей работе наибольшая активация изучаемых провоспалительных цитокинов определена у больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом НР (табл. 1).

ИЛ-8 играет важную роль в инициации и поддержании воспаления, индуцирует экспрессию молекул адгезии, опосредует взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и последующую направленную миграцию лейкоцитов, прежде всего нейтрофилов, способствуя их массивному скоплению в пораженной ткани [5,10].

Поскольку НР стимулирует продукцию желудочным эпителием и активированными макрофагами провоспалительного цитокина – ИЛ-8, поведено изучение уровня ИЛ-8 в группах обследованных больных. Исследования показали, что уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у больных ЯБ без персистенции НР был в 3,7 раза выше в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). У больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом НР, содержание ИЛ-8 в сыворотке крови составило  $212,2 \pm 28,4$  пг/мл, что было в 4,7 и 2,1 раза

выше в сравнении с аналогичным показателем у больных ЯБ без персистенции НР и пациентами ЯБ, ассоциированной с банальным штаммом НР ( $p < 0,05$ ). Данная ситуация, по всей видимости, объясняется тем, что ИЛ-8 является не только хемоаттрактантом для нейтрофилов, но и может активировать клетки в очаге воспаления, усиливая адгезию и дегрануляцию нейтрофилов, активируя выброс супероксидных радикалов и фагоцитоз [6].

Таблица 1

Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ЯБ в зависимости от штамма НР

| Показатель, пг/мл     | Группа контроля n=28 | Больные ЯБ НР – n=16         | Больные ЯБ НР + n=85            | Больные ЯБ НР CagA + n=112      |
|-----------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                       | 1                    | 2                            | 3                               | 4                               |
| ИЛ-8, пг/мл           | 12,2 $\pm$ 3,8       | 44,8 $\pm$ 4,2               | 102,2 $\pm$ 19,7 <sup>1,2</sup> | 212,2 $\pm$ 28,4 <sup>1,3</sup> |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл  | 33,4 $\pm$ 4,1       | 70,6 $\pm$ 7,3 <sup>1</sup>  | 98,4 $\pm$ 12,6 <sup>1,2</sup>  | 222,4 $\pm$ 32,4 <sup>1,3</sup> |
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл | 15,7 $\pm$ 2,7       | 130,2 $\pm$ 3,8 <sup>1</sup> | 164,4 $\pm$ 7,8 <sup>1,2</sup>  | 382,3 $\pm$ 14,6 <sup>1,3</sup> |
| ИФН- $\gamma$ , пг/мл | 9,8 $\pm$ 1,2        | 16,4 $\pm$ 1,5 <sup>1</sup>  | 27,6 $\pm$ 1,6 <sup>1,2</sup>   | 110,6 $\pm$ 2,5 <sup>1,3</sup>  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий в группах.

При определении сывороточной концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  у больных ЯБ выявлены следующие изменения: содержание ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с CagA штаммом НР было в 2,3 выше, чем при обнаружении банального штамма НР ( $p < 0,05$ ), ИЛ-1 $\beta$  в 3,1 раза, ФНО- $\alpha$  в 2,7 раза выше, чем в группе больных ЯБ, не ассоциированной с НР ( $p < 0,05$ ).

ФНО- $\alpha$  является сильнейшим стимулом для продукции ИЛ-1 $\beta$ , являющегося главным медиатором развития местной воспалительной реакции в сосудистой стенке и острофазового ответа на уровне организма [5]. ИЛ-1 $\beta$  синтезируется макрофагами и моноцитами, а также клетками сосудистого эндотелия. ИЛ-1 $\beta$  проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся: активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза молекул адгезии и ИЛ-8 [8,9]. ИЛ-1 $\beta$  запускает воспалительно-регенераторный каскад в качестве одного из индукторов пролиферации эпителиоцитов, стимулирует синтез коллагена, ускорение созревания фибробластов, грануляционной ткани, увеличивает регенераторный потенциал эндотелия, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. ИЛ-1 $\beta$  играет важную роль в развитии местного воспалительного процесса, снижает секрецию, способствует гипохлоридрии, является потенциальным модулятором целостности слизистой оболочки желудка, тонкой и толстой кишки при язвенной болезни [10]. Поэтому повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  является неотъемлемым механизмом прогрессирования иммунных нарушений при ЯБ.

Максимальная концентрация ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови больных ЯБ имела место при ассоциации ЯБ с CagA штаммом НР ( $110,6 \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ ). Очевидно, что ИФН- $\gamma$  является медиатором клеточного иммунитета. Этот цитокин синтезируется Т-лимфоцитами 1-го типа и играет главную роль в качестве макрофаг-активирующего фактора, стимулятора функциональной активности Т-лимфоцитов-киллеров и НК-клеток [2]. ИФН- $\gamma$  повышает фагоцитарную, адгезивную, цитокинообразующую способность макрофагов. Высокий уровень ИФН- $\gamma$  способствует поддержанию воспалительного процесса в очаге поражения, увеличению цитотоксической активности клеток [10].

Цитокины составляют сеть взаимодействия в организме с большим количеством прямых и обратных связей. Цитокиновая сеть является саморегулирующейся системой, нарушение в которой приводит к избыточному или недостаточному синтезу определенных цитокинов, что в свою очередь может приводить к развитию разнообразных патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний человека [8,9]. Интерлекин-4 принимает участие в ограничении воспалительного ответа путем подавления секреции провоспалительных цитокинов и регулирует, тем самым, тяжесть повреждения тканей [6]. Результаты клинических исследований системной секреции ИЛ-4 при ЯБ носят противоречивый характер [4,7], что обуславливает перспективность и актуальность продолжения исследований в этом направлении. Сравнение содержания ИЛ-4 у больных ЯБ без НР и в группе контроля, показало достоверно более высокий уровень ИЛ-4 в группе больных ЯБ ( $64,8 \pm 3,6$  пг/мл и  $22,4 \pm 4,3$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Максимальная концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови обследованного контингента определена в

группе больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом HP (368,4±5,2 пг/мл, p<0,05).

Каскадный характер действия цитокинов объясняется тем, что один цитокин влияет на продукцию другого. ИЛ-4 обладает способностью ингибировать продукцию цитокинов мононуклеарного происхождения ИЛ-1β и ФНО-α и цитотоксичность макрофагов [4]. Определение взаимосвязи между уровнем ИЛ-4 и провоспалительными цитокинами установило прямую корреляционную зависимость между ИЛ-4 и ИЛ-1β (r=0,68, p<0,01), ИЛ-4 и ФНО-α (r=0,54, p<0,05), ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных ЯБ (r=0,68, p<0,05). Вероятно повышение уровня ИЛ-4, в данной ситуации, носит компенсаторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания. Таким образом, у больных ЯБ имеет место провоспалительная цитокинемия наряду с повышенной активностью противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Данные изменения у больных ЯБ наиболее выражены при наличии токсигенного штамма HP.

Сдвиг иммунных показателей может служить маркером благополучного или неблагополучного состояния, а также критерием эффективности проводимой терапии [11], что делает актуальным и практически значимым изучение нарушений в клеточном и гуморальном звене иммунитета, что позволит определить предикторы неблагоприятного течения ЯБ, контролировать прогрессирование заболевания.

При оценке функциональной активности нейтрофилов в крови пациентов ЯБ получены следующие результаты (табл. 2): отмечено значительное снижение показателей фагоцитоза во всех обследуемых группах, причем более низкий уровень фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа обнаружен в группе больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом HP (33,4±2,6 и 1,89±0,1 соответственно).

Таблица 2

**Функциональная активность нейтрофилов периферической крови больных язвенной болезнью**

|                                   | Группа контроля | Больные ЯБ               |                           |                          |                    |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
|                                   |                 | Дыхательный урезный тест |                           |                          |                    |
|                                   |                 | HP –<br>n=28             | HP –<br>n=16              | HP+<br>n=85              | HP CagA +<br>n=112 |
|                                   | 1               | 2                        | 3                         | 4                        |                    |
| Фагоцитарный индекс, %            | 57,6±4,6        | 66,2±4,1* <sup>1</sup>   | 40,8±4,2* <sup>1,2</sup>  | 33,4±2,6* <sup>1-3</sup> |                    |
| Фагоцитарное число, усл. ед.      | 3,24±0,17       | 3,16±0,21                | 2,45±0,14* <sup>1,2</sup> | 1,89±0,1* <sup>1-3</sup> |                    |
| Спонтанный НСТ-тест активность, % | 5,1±0,3         | 9,5±0,8* <sup>1</sup>    | 10,5±1,1* <sup>1,2</sup>  | 13,8±0,6* <sup>1-3</sup> |                    |

Примечание: \* – p<0,05 – достоверность различий в группах.

Отмечено также снижение ферментативной активности нейтрофилов, которая оценивалась с помощью НСТ-теста у больных ЯБ. Достоверное повышение спонтанного НСТ-теста нейтрофилов установлено в группе больных ЯБ, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, более выраженное у больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом HP (10,5±1,1 и 13,8±0,6 соответственно, p<0,05).

В нашей работе проведено изучение клеточного звена иммунитета у пациентов, страдающих ЯБ. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели клеточного звена иммунитета в периферической крови больных ЯБ**

| Группы обследованных                   | n   | Поверхностные маркеры, % |                        |                        |                           |
|--|-----|--------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
|  |     | CD3+                     | CD4+                   | CD8+                   | CD4/CD8                   |
| 1. Контроль                            | 28  | 69,6±5,2                 | 46,2±1,3               | 20,8±0,5               | 2,3±0,5                   |
| 2. Больные ЯБ HP –                     | 16  | 63,4±5,1                 | 42,27±1,2              | 22,6±0,5               | 2,33±0,03                 |
| 3. Больные ЯБ HP + (банальный штамм)   | 85  | 59,3±4,9                 | 44,26±2,4              | 28,4±1,2* <sup>1</sup> | 2,2±0,02                  |
| 4. Больные ЯБ HP + (токсигенный штамм) | 112 | 55,3±4,7                 | 34,4±1,2* <sup>1</sup> | 32,4±3,2* <sup>1</sup> | 1,49±0,03* <sup>1,2</sup> |

Примечание: \* – p<0,05 – достоверность различий в группах.

При исследовании популяционного состава лимфоидных клеток у больных ЯБ отмечена тенденция к снижению уровня Т-

лимфоцитов (CD3+), особенно за счет Т-хелперов (CD4+). Наиболее значимые изменения обнаружены у больных ЯБ, ассоциированной с HP. У больных ЯБ, ассоциированной не-CagA штаммом HP, определен дисбаланс субпопуляции Т-лимфоцитов за счет увеличения CD8+ и уменьшения CD4+. Степень выраженности данных изменений была достоверно ниже по сравнению с соответствующими показателями у больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом HP. Зарегистрировано достоверное снижение иммунорегуляторного индекса во всех обследуемых группах, при этом наиболее низкие его значения имели место у больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом HP, что указывает на более глубокие изменения реактивности и подтверждает разбалансировку в системе CD4/CD8.

При изучении показателей гуморального иммунитета у больных ЯБ выявлены следующие изменения (рис.). При исследовании содержания иммуноглобулинов отмечено снижение уровня IgG у больных ЯБ по сравнению с группой контроля. Максимальная выраженность изменений обнаружена у больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом HP.

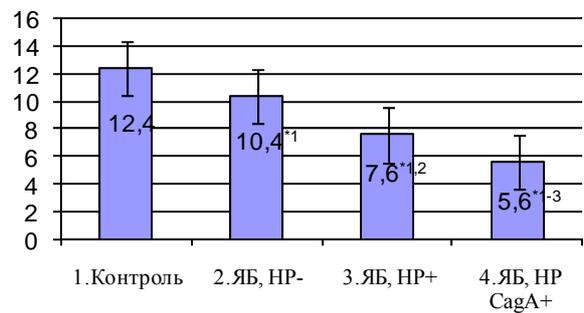


Рис. Уровень IgG в сыворотке крови больных ЯБ. Примечание: \* p<0,05 – достоверность различий в группах.

**Выводы.**

1. Выявленные нарушения в цитокиновом статусе, клеточном и гуморальном звене иммунитета свидетельствуют о значимости иммунных нарушений у больных ЯБ, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией.
2. Наиболее выраженные нарушения зарегистрированы у больных ЯБ, ассоциированной с токсигенным штаммом HP.

**Литература**

1. Губергриц Н.Б., Прилуцкая О.А. // Сучасна гастроентерологія. 2005. №1 (21). С. 19–30.
2. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2003. №3. С. 20–35
3. Дубцова Е.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. №4. С. 9–13.
4. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. // Иммунология. 2000. №3. С. 30–44.
5. Кетлинский, С.А. Цитокины/ С.А.Кетлинский, А.С. Симбирцев. СПб: «ФОЛИАНТ», 2008. 552 с.
6. Ковальчук Л.В., Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Соколова Е.В. // Иммунология. 2003. №5. С. 311–314.
7. Кондрашова Э.А., Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Барановский А.Ю., Кондрашин А.С. // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1, № 4. С. 1–11.
8. Потаннев М.П. // Иммунология. 2002. №4. С. 237–245.
9. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1, №1. С. 9–16.
10. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М.Царегородцева, Т.И.Серова. М.: «Анахарсис», 2003. С. 25–83.
11. Циммерман, Я.С. Клиническая гастроэнтерология / М.: ГЭОТАР-Media. 2009. С. 104–133.

IMMUNE ALTERATIONS AMONG PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ASSOCIATED WITH DIFFERENT HELICOBACTER PYLORI STRAINS

A.A. STEPCHENKO

Kursk State Medical University

In the article there are research results of immunological indices at patients with peptic ulcer associated with various Helicobacter

pylori cultures. It is proved that at patients with peptic ulcer phagocytic activity of neutrophils and IgG reduces, level of T-lymphocytes (CD3+) are reduces, especially due to T-helpers (CD4+), serum level of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8, IFN- $\gamma$ ) and anti-inflammatory cytokine (interleukin-4) increasing. The most significant changes are discovered at patients with peptic ulcer associated with toxigenic *Helicobacter pylori* strain.

**Key words:** peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, lymphocytes, cytokines, indices of cellular and humoral component of immune system.

УДК 616.12-008.64-036.12-085.22:[612.172.2+612.216]

СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНЫЙ СИНХРОНИЗМ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КВИНАПРИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

В.Г. ТРЕГУБОВ\*, С.Г. КАНОРСКИЙ\*\*, К.С. СПИРИНА\*, Е.С. КУМАЧЁВА\*, С.В. РУТЕНКО\*

В исследовании участвовало 49 пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса на фоне гипертонической болезни I-II стадии (25 мужчин и 24 женщины, возраст 52,6 $\pm$ 1,4 года). Исходно и через 6 месяцев терапии квинаприлом (аккупро фирмы Pfaizer, США, суточная доза 17,3 $\pm$ 4,7 мг) выполнялись тредмилметрия с измерением максимального потребления кислорода при нагрузке, эхокардиография, тест шестиминутной ходьбы, определялся уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона в плазме крови. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса проводилась проба сердечно-дыхательного синхронизма. Указанная терапия улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, вызывала позитивные нейро-гуморальных сдвиги, положительно влияла состояние регуляторно-адаптивного статуса обследованных. Следовательно, квинаприл может являться оптимальным средством начальной терапии и профилактики хронической недостаточности I функционального класса у пациентов с гипертонической болезнью I-II стадии.

**Ключевые слова.** Хроническая сердечная недостаточность, метопролол, сукцинат, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

Ещё в 60 годы XX века в Фремингемском исследовании было показано, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда. В недавно завершившемся исследовании HUYET лечение артериальной гипертензии (АГ) у лиц старше 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта на 30% (p=0,06) и общей смертности на 21% (p=0,02), но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН – она встречалась на 64% реже (p<0,001) [6].

У больных с АГ развивается ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), поэтому, согласно теоретическим представлениям, антигипертензивные препараты с антиремоделлирующей активностью должны улучшать прогноз таких пациентов. Однако специально организованные рандомизированные клинические исследования блокаторов рецепторов ангиотензина II CHARM Preserved с кандесартаном [15] и I-PRESERVED с ирбесартаном [13] закончились разочарованием – различий в частоте наступления первичной конечной точки (смертность и госпитализация по поводу ХСН) по сравнению с плацебо не достигались.

Вероятно, более результативной может оказаться фармако-терапия, начатая на ранних этапах развития ХСН у больных с АГ. Например, в исследовании NOPE ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл в дозе 10 мг/сутки снижал риск развития ХСН на 23% (p<0,0001) по сравнению с плацебо у пациентов с исходно сохранной ФВ ЛЖ. Рамиприл оказывал профилактическое действие независимо от развития инфаркта миокарда у обследованных, но более успешно при исходно повышенном АД [6]. В исследовании PER-SHF результаты лечения пожилых больных с сохранной ФВ ЛЖ периндоприлом в течение первого года были существенно лучше, чем при применении плацебо. Но в конце наблюдения, через 2 года, превосход-

ство ИАПФ во влиянии на смертность и частоту госпитализаций по поводу ХСН уменьшилось до 8% (p=0,545) [9].

Можно предположить, что отдельные препараты внутри определенного класса антигипертензивных средств будут оказывать различное действие даже у сходного контингента больных. У разных категорий пациентов результаты лечения могут отличаться еще больше, что требует достаточно чувствительных методов контроля эффективности и безопасности терапии, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг – это, в первую очередь, многоуровневая реакция вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечную и дыхательную, основанная на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [2,3].

В литературе недостаточно сведений о влиянии терапии ИАПФ на РАС пациентов с ХСН и сохранной фракцией выброса ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни (ГБ).

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовало 49 пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) на фоне ГБ I-II стадии для лечения квинаприлом (аккупро фирмы Pfaizer, США), ИАПФ с доказанной эффективностью при лечении ХСН в многоцентровых исследованиях (Riegger, QHFTI) [14,8] (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН I ФК

| Показатель                           | Квинаприл (n=49) |
|--------------------------------------|------------------|
| Возраст, годы                        | 52,5 $\pm$ 1,4   |
| Пол, м/ж                             | 25/24            |
| Анамнез ГБ, годы                     | 4,9 $\pm$ 0,8    |
| АД                                   |                  |
| - систолическое                      | 152,3 $\pm$ 4,8  |
| - диастолическое, мм рт. ст.         | 98,1 $\pm$ 3,7   |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 27,2 $\pm$ 0,5   |
| Суточная доза, мг                    | 17,3 $\pm$ 4,7   |

Исходно и через 6 месяцев терапии были выполнены:

- тредмилметрия с контролем показателей газообмена, на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) по протоколу Вгусе, включающая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода (VO<sub>2</sub>max) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности (динамика сегмента ST в стандартных электрокардиографических позициях);
- эхокардиография, на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония), датчиком 3,25 МГц по стандартной методике, для определения структурного и функционального состояния миокарда;
- тест шестиминутной ходьбы, по стандартному протоколу, для оценки ФК ХСН;
- суточное мониторирование АД, на аппарате МН СДП 2 (Россия), для определения суточного профиля АД;
- тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови, для верификации ХСН;
- проба СДС, для оценки состояния РАС [4], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора, где анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС [5] – в целях интеграции двух наиболее информативных параметров СДС (индекс РАС=ДС/ДР мин.

\* МУЗ городская больница № 2 «КМЛДО», Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2;

\*\* Кубанский государственный медицинский университет, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина 4 E-mail: vgtregubov@mail.ru, тел. +79882425125