

8. Малиновская В. В. Особенности системы интерферона в онтогенезе // Система интерферона в норме и при патологии. 1996. С. 117–134.
9. Нестерова И. В., Ковалева С. В. Виферон в программной иммунореабилитации часто и длительно болеющих детей // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2002. № 2. С. 65–69.
10. Нестерова И. В., Малиновская В. В., Роменская В. А., Капранова Н. П. и др. Дефекты системы интерферонов при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и возможности их коррекции вифероном // International J. on immunorehabilitation. Вып. «Физиология и патология иммунной системы». Февраль 2004. Том 6. № 1. С. 9–13.
11. Нестерова И. В., Роменская В. А., Капранова Н. П. и др. Иммуномодулирующая терапия вифероном в коррекции нарушений мембранного потенциала нейтрофильных гранулоцитов при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Цитокины и воспаление. 2005. № 1. С. 47–51.
12. Нестерова И. В., Симбирцев А. С., Роменская В. А., Швыдченко И. Н., Капранова Н. П., Ломтатидзе Л. В., Фомичева Е. В., Рожкова Г. Г. Уровень сывороточных цитокинов при осложненном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Russian Journal of Immunology. 2003. Vol. 8. № 2–3. Р. 135–140.
13. Нестерова И. В., Роменская В. А., Швыдченко И. Н., Капранова Н. П., Фомичева Е. В. Иммунологические аспекты патогенеза и лечения язвенной болезни. London: изд-во USA/UK Edition Appleton, Краснодар. 2005. 249 с.
14. Нестерова И. В., Капранова Н. П., Роменская В. А. Эффективность рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$ при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 2 (254). С. 100–103.
15. Темникова Н. В. Клинико-иммунологические и морфологические особенности течения хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореферат дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2000. 17 с.
16. Borden E. G., Rosenzweig I. B., Byrne G. I. Interferons: from virus inhibition to modulator of amino acid and lipid metabolism. Interferon Res. 1987. Vol. 7. P. 591.
17. Cay M. H., Wyllie R. Therapeutic applications of alpha interferon for chronic viral hepatitis patients // Clinic Pediatrics. 1995. № 34. С. 372–379.

18. Malinovskaya V. V. Interferon $\alpha 2\beta$ antiviral action modulation with the help of antioxidant action preparations // International Conference on Interferons Biology and Clinical Applications. 77, 1998.
19. Simon G., Lorbach S. Intestinal flora in the health and disease. Gastroenterology. 1989. Vol. 1 (86). P. 179–193.

N. P. KAPRANOVA

EXPERIENCE OF USE BY RECOMBINANT INTERFERON $\alpha 2\beta$ (VIFERON®) AT A ULCEROUS DISEASE

Universality interferons, many-sided immunotropic effects makes its major factor of protection of an organism. The purpose of our research was studying influence by recombinant interferon $\alpha 2\beta$ viferon on immune system in patients with the complicated duodenal ulcer during the early postoperative period after radical duodenoplasty and in 4 weeks after eradication therapies. Introduction by viferon in complex treatment of a duodenal ulcer renders modulating effect during the early postoperative period, restoring up to the control quantity defective CD3 +, CD4 + lymphocytes, positively modulating a receptor phenotype of neutrophil granulocytes, phagocytosis and microbicidal systems neutrophil granulocytes, induced production of interferons α and γ , serum cytokines; and also the expressed protective effect in 4 weeks after the treatment, shown in levelling negative effects of eradication therapy on immune system that was reflected in preservation above the listed parameters in a level of control values. Viferon enforce effect of eradication.

Key words: complicated duodenal ulcer, neutrophil granulocytes, interferons α and γ , serum cytokines, viferon, eradication therapy.

В. А. РОМЕНСКАЯ

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЦИТОКИНАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Центр клинической и экспериментальной иммунологии, ФГУ «РЦФХГ Росздрава», г. Краснодар

Роль иммунных механизмов в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) актуальна в современной гастроэнтерологии. Формирование язвенного дефекта сопровождается массивным апоптозом эпителиальных клеток, развитием острого воспаления: полнокровия сосудов, гиперемии, отека, фибриноидного некроза, инфильтрации слизистой оболочки нейтрофилами, плазматическими клетками, пролиферации фибробластов. Указанные процессы индуцируются целым рядом факторов: инфицирование *H. pylori*, нарушение функциональной активности иммунной системы, которые приводят к снижению устойчивости слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и к усилению агрессивных факторов язвообразования. Работы, посвященные иммунологическим аспектам ЯБ, поражают обилием фактического материала и разноречивостью выявляемых изменений. Выраженность клинических проявлений у больных, страдающих ЯБ, тесно связана с глубиной и комбинирован-

ностью поражения различных звеньев иммунной системы [3, 7, 8, 10, 13, 16].

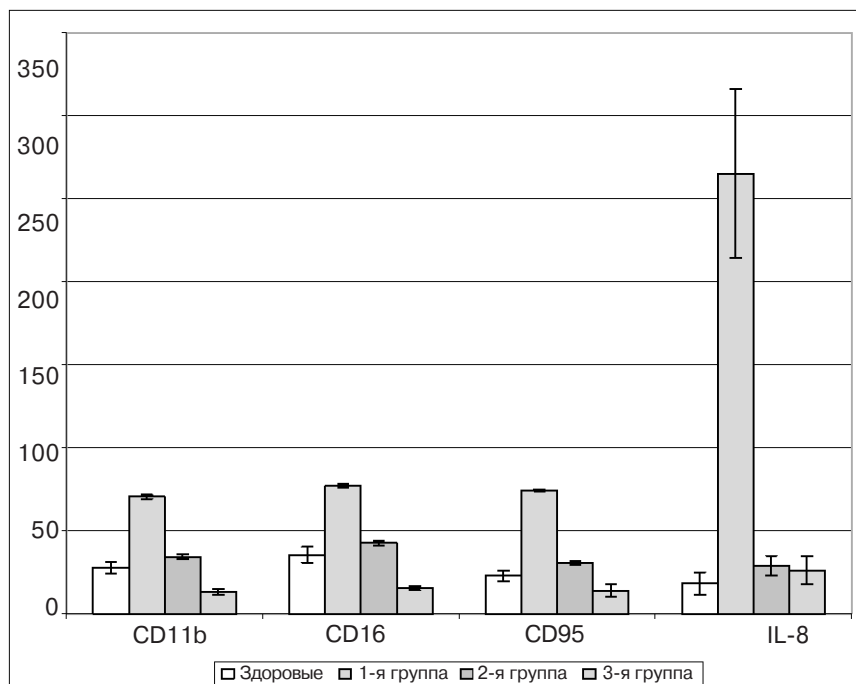
В настоящее время в клинике основных заболеваний человека неоспоримо важное место занимают цитокины. Цитокины являются продуктами очень многих клеток различных тканей и органов и вырабатываются клетками в процессе их жизнедеятельности в ответ на внешние воздействия на клетки и организм в целом. Каждый цитокин помимо своего основного, физиологически целенаправленного эффекта обладает способностью влиять на другие, неродственные клеточные элементы и производить регуляторный эффект на их специфическую физиологическую активность. Работами различных ученых был внесен значительный вклад в проблемные аспекты диагностической значимости оценки цитокинов и определения их роли в патогенезе ЯБ [2, 5, 14, 17, 18]. Данные литературы и собственные исследования указывают на индивидуальные колебания в содержании цитокинов

в периферической крови при язвенной болезни в пределах 0–2400 пг/мл. Концентрация сывороточных цитокинов зависит от тяжести заболевания, которая характеризуется степенью обсемененности *H. pylori*, длительностью язвенного анамнеза, количеством рецидивов в год, глубиной язвенного дефекта и сроками регенерации слизистой оболочки. В частности, концентрация цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , IF γ , IF α) была выше у больных с впервые выявленной язвой по сравнению с пациентами с длительным анамнезом [17] и при язвенной болезни, осложненной стенозом луковицы двенадцатиперстной кишки [3, 14]. Уровень цитокинов в периферической крови и в пораженной ткани, по данным литературы, носит однонаправленный характер и отражает динамику патологического процесса при ЯБ [17]. Так, на самых ранних сроках обострения преобладает увеличение концентрации IL-1 β , IL-2, IL-8, затем повышается содержание IL-6, TNF α , IF γ . Концентрация IL-12, TNF α , IF γ достигала своего максимума в разгар заболевания, в то время как содержание IL-1 β , IL-2, IL-8 в этот период приближалось к нормальным величинам. На пике обострения уровень TNF α достоверно превышал содержание IL-4, после чего начинал постепенно уменьшаться. По мере стихания острых явлений и усиления процессов репарации возрастало увеличение концентрации IL-4, что прогностически является благоприятным признаком. Обращает на себя внимание и тот факт, что снижение содержания провоспалительных цитокинов, в частности концентрации IL-1 β , в крови во время обострения расценивается как неблагоприятный прогностический признак торпидного течения заболевания, фактор риска длительно не рубцующейся язвы [9]. Кроме того, нами отмечена прямая зависимость между повышением количества CD11b $^{+}$ -, CD16 $^{+}$ -, CD95 $^{+}$ -рецепторов нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и увеличением уровня IL-8 при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом (рисун-

ок). Так, у пациентов с повышенными показателями процентного соотношения НГ, экспрессирующих CD11b $^{+}$ -, CD16 $^{+}$ -, CD95 $^{+}$ -рецепторы (n=15), при эндоскопическом и интраоперационном исследовании кроме признаков стенозирования луковицы двенадцатиперстной кишки обнаружены выраженные признаки бульбита, дуоденита, отека слизистой оболочки и язвенного дефекта; у больных с неизменным количеством НГ (n=25) – умеренные признаки воспаления; у пациентов с низкими показателями НГ (n=12) – рубцовая деформация дуоденальной стенки без выраженных признаков воспаления.

Таким образом, хронические заболевания органов пищеварения, в частности ЯБ, с продолжительной антигенной стимуляцией, увеличенным, интенсивным апоптозом иммунокомпетентных и специализированных клеток сопровождается развитием вторичной иммунологической недостаточности, в том числе снижением цитокинпродуцирующей активности иммунокомпетентных клеток.

Особенно важным и перспективным направлением в гастроэнтерологии является возможность применения цитокинотерапии в комплексном лечении патологии. Решаются вопросы патогенетического обоснования, выбора дозы, пути введения препарата и продолжительности курса лечения, а также обосновываются показания к выбору между монотерапией и сочетанной терапией цитокинами. С нашей точки зрения, наиболее актуальным является применение «цитокиновых коктейлей» в лечении различных заболеваний. Это связано с тем, что постоянство внутренней среды (гомеостаз) поддерживается с помощью иммунных неспецифических реакций. Осуществляются они хорошо известной триадой иммунных эффекторов: макрофаг – Т-хелперный лимфоцит – нейтрофильный гранулоцит. Регуляция активности эффекторов осуществляется через аутокринно-паракринную продукцию и тонкое балансирование в каскаде относительно небольшого числа



Зависимость относительного количества CD11b $^{+}$ -, CD16 $^{+}$ -, CD95 $^{+}$ -НГ от концентрации IL-8 в сыворотке крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом ($M \pm m$)

Динамика показателей системы нейтрофильных гранулоцитов в процессе лечения

Группы	CD11b (%)	CD16 (%)	CD95 (%)	ФАН, %	Интенсивность захвата бактериального антигена		Переваривающая способность		
					ФЧ	ФИ	%П	ИП	ИППА
I (зд. контроль)	12,57±0,86	15,46±0,85	10,0±0,97	62,0±3,06	6,35±0,42	2,04±0,35	67,2±3,01	2,31±0,21	110,8±4,83
II (ЯБ)	**23,6±1,07	*20,43±0,92	*15,75±0,79	**44,3±2,8	*8,11±0,28	3,16±0,53	**47,7±3,08	2,07±0,19	*74,7±4,70
III (БТ)	**23,0±1,04	**25,75±0,89	*15,0±0,96	54,0±1,71	5,37±0,44*	2,37±0,18	57,4±2,47	*1,44±0,10	*83,9±4,44
IV (БТ+ЛФ)	**31,5±2,15*	**28,0±1,26*	**23,5±1,6**	59,4±1,11*	6,62±0,48*	2,08±0,36	73,4±1,13**	2,52±0,35	108,5±4,05*

Примечание: ЯБ – обострение язвенной болезни; БТ – базисная терапия; БТ+ЛФ – базисная терапия дополнена инъекциями лейкинферона; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Знак *, поставленный перед параметром, обозначает различие между исследуемыми показателями по сравнению со здоровым контролем; после параметра – между группами с различными схемами лечения по сравнению с обострением язвенной болезни

цитокинов – IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IF- α , TNF γ , IF- γ . Они объединены функционально и имеют ряд общих свойств [12, 15]. Для них характерна интенсивная кинетика продукции, которая стимулируется праймирующим сигналом IF- α или IF- γ . Их иммунобиологическое действие плейотропно и распространяется на макрофаги, Т-лимфоциты, НГ и НК-клетки, а также на клетки эндотелия сосудов, соединительной и нейроэндокринной тканей [1]. Поэтому нами для исследований был выбран отечественный препарат лейкинферон (ЛФ), представляющий собой «цитокиновый коктейль», который содержит цитокины первой фазы иммунного ответа IF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , MIF и LIF в их естественном соотношении [6]. Клинический опыт показал, что препарат безвреден, не ведет к сенсибилизации и может применяться без возрастных ограничений длительное время.

Мы наблюдали 16 больных язвенной болезнью желудка и 35 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в период обострения заболевания. Среди обследованных было мужчин – 22 и 27 женщин. Возраст – от 21 до 59 лет. Продолжительность заболевания – до 10 лет; у 71,4% больных наблюдалось ежегодно по 2–3 рецидива длительностью от 4 до 6 недель. При ФГДС язвенный дефект в луковице ДПК и СОЖ выявлен в 100% случаев, причем средний диаметр язвы был 0,7±0,08 см (группа обострения ЯБ). Контрольную группу составили 23 условно здоровых донора обоего пола (мужчин – 10, женщин – 13) того же возраста.

У всех больных наблюдался типичный болевой синдром и диспептический синдром (изжога – у 87,7%, отрыжка – у 53,06%, тошнота – у 36,7%, рвота – у 16,3%, запоры – у 46,9%); астеновегетативный синдром – у 71,4% больных. Локальная болезненность при пальпации в эпигастрии выявлена у 69,3% больных. У 19 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и 11 с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) изучали эффект ЛФ на фоне традиционной терапии. Эта группа пациентов была условно обозначена как группа иммунокоррекции. Все пациенты получали трехкомпонентную 7–10-дневную традиционную терапию, включающую: 1) омепразол 20 мг 2 раза в день; 2) амоксициллин 1 г 2 раза в день; 3) метронидазол 500 мг 2 раза в день. Параллельно больные получали ЛФ по схеме.

ЛФ вводился по 2,0 мл (1 ампула) внутримышечно 1 раз в день в течение 3 дней ежедневно, затем через день, курсом 5–7 инъекций. Контрольную ФГДС и исследование иммунного статуса проводили через 7–10 дней сразу после окончания курса иммунокоррекции ЛФ на фоне традиционной терапии.

Важное значение в оценке эффективности предлагаемой программы лечения ЯБ имеет клинко-эндоскопическая характеристика. Оценивая клинко-эндоскопический эффект от применения ЛФ в комплексном лечении язвенной болезни, можно констатировать положительное действие этого препарата. У пациентов, получавших ЛФ, наблюдалось быстрое исчезновение симптомов язвенной болезни. В частности, уже после первой инъекции ЛФ более половины больных отмечали уменьшение боли, в среднем исчезновение болевого синдрома приходилось на 3,2±0,18 сутки от начала лечения; уменьшение диспептических расстройств – на 5,8±0,34 дня. Симптомы кишечной диспепсии уменьшились в 2 раза и сохранялись по окончании курса лечения у 10,5% больных из-за сопутствующего дисбактериоза кишечника, что требует дополнительной медикаментозной терапии. Субъективно больные отмечали улучшение качества жизни, а именно исчезала слабость, повышались аппетит и работоспособность (59,1%). На фоне применения ЛФ у исследуемых больных оценивалась скорость рубцевания язвенного дефекта. По данным эндоскопического исследования на фоне проводимого лечения скорость рубцевания язвенного дефекта у больных ЯБДПК была от 6 до 10 дней, а у больных ЯБЖ – от 7 до 14 дней (средняя скорость рубцевания составила 7,06±0,35 дня). Характер эндоскопической картины резко отличался от такового при обострении ЯБ. Обнаружены стихание воспалительных изменений слизистой оболочки и эпителизация язвенного дефекта без образования соединительно-тканного рубца у 23 (76,6%) больных или с образованием нежного рубца у 7 (23,3%) больных. По данным Л. П. Мягкого и соавт. [11], полноценная эпителизация дна язвы возникает только в 68,3% случаев при условии активации местной иммунной системы. Мы полагаем, что, возможно, полноценная эпителизация наступает за счет активации системы НГ на фоне системного воздействия цитокинов. Это согласуется с экспериментальными исследованиями на морских свинках. Авторами показано, что заживление асептических ран,

обработанных естественным комплексом цитокинов, происходило в 1,4 раза быстрее, чем в контроле. В гнойных ранах тоже ускорялось заживление ран в целом, а полная эпителизация и очищение ран от бактериальной обсемененности приводили к образованию нежных рубцов [4].

После дополнения стандартных схем лечения ЛФ наблюдалось изменение почти всех исследуемых показателей. В крови исследуемых больных после применения ЛФ (таблица) отмечено достоверное увеличение количества НГ, экспрессирующих CD11b-, CD16- и CD95-рецепторы (в 3 раза по сравнению с контролем), восстановление фагоцитарной и переваривающей активности НГ до контрольных значений. В то же время одномоментно мы наблюдали иммуномодулирующее действие ЛФ на микробицидную систему НГ: активность ЩФ, ХА увеличивалась в 2 раза с тенденцией к восстановлению до нормы; ЛФ на активность КБ оказывал модулирующий эффект, а МП обнаруживала тенденцию к значительному снижению активности – в 1,5 раза по сравнению с обострением ЯБ. Показатели спонтанного НСТ-теста после введения ЛФ достоверно не отличались от нормы, а при даче дополнительной антигенной нагрузки *in vitro* в стимулированном НСТ-тесте после применения ЛФ восстанавливалась способность НГ к мобилизации резервной активности оксидазных систем, $p < 0,05$.

Таким образом, если у получавших общепринятые лекарственные средства для лечения ЯБ после выписки из стационара показатели активности системы НГ не восстанавливались до уровня здорового контроля, то у таких больных есть риск развития рецидива заболевания в первые 3–6 месяцев после лечения. А при включении ЛФ в схемы лечения они оставались на уровне здорового контроля и через год после лечения. Такую тенденцию развития можно считать благоприятной, так как повышается антимикробная защита организма.

За период наблюдения из 15 больных, у которых применялся комплекс базовой терапии, один пациент был прооперирован, а у 7 наблюдался рецидив ЯБ. У группы пациентов, получавших ЛФ, отмечалась стойкая ремиссия в течение 1,5–2 лет – в 98% случаев, и у 2% имелся рецидив заболевания через 6 месяцев после проведенного курса лечения.

Таким образом, в настоящем исследовании на основании представленного фактического материала и полученных результатов проведенного лечения прослеживается необходимость использования иммунотерапии лейкоинтерфероном в период обострения заболевания в течение 7 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахромеева И. С., Авдеева Ж. Э., Кузнецов В. П. и др. Активация фагоцитоза препаратами человеческого α - и γ -интерферона // Вопросы вирусологии. 1988. № 2. С. 181–184.
2. Дубцова Е. А. и соавт. Содержание цитокинов при часто рецидивирующей форме язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Мед. иммунология. 2002. Т. 4, № 2. С. 148.
3. Иммунологические аспекты патогенеза и лечения язвенной болезни / Под редакцией И. В. Нестеровой, В. В. Оноприева. Спрингертон. 2005. 251 с.
4. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Чадаев А. П., Алиханов Х. А. и др. Цитокиноterapia гнойных ран в эксперименте // Бюл. экспер. биол. и мед. 1997. № 6 (123). С. 681–683.
5. Кондрашина Э. А., Калинина Н. М., Давыдова Н. И. Барановский А. Ю., Кондрашин А. С. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим Н. pylori-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 4. С. 3–11.

6. Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. и др. Препараты интерферона в комплексной терапии бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. 1989. Т. 34. № 9. С. 691–696.

7. Логинов А. С., Ильченко А. А., Зотина М. М., Серова Т. И. Состояние местного и общего гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью // Врач. дело. 1990. № 6. С. 52–54.

8. Малов Ю. С., Ефимов А. В. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врач. дело. 1980. № 9. С. 31–33.

9. Микрюков В. А., Белобородова Э. И. Содержание простогландина Е в слизистой оболочке желудка и синтез интерлейкина-1 при различных вариантах течения язвенной болезни желудка // Клин. мед. 1996. Т. 74, № 4. С. 23–26.

10. Мовчан К. Н., Смолянинов А. Б., Новицкий А. В. Состояние иммунной системы у больных с длительно не рубцующимися язвами двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. № 3. Приложение № 1. Материалы 1-й Рос. гастроэнтерологической недели. 27 ноября – 2 декабря 1995. Санкт-Петербург. С. 158 (490).

11. Мягкова Л. П., Складская 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.

12. Нестерова И. В., Колесникова Н. В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гемат. и трансфуз. 1999. № 2 (44). С. 43–47.

13. Нестерова И. В., Роменская В. А. Особенности иммунного статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Аллергология и иммунология. 2000. № 2. С. 222–229.

14. Нестерова И. В. и соавт. Уровень сывороточных цитокинов при осложненном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Russian J. of Immunology. 2003. Vol. 8. № 2–3. P. 135–140.

15. Потапнев М. П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология. 1995. № 4. С. 34–40.

16. Серебрянская М. В., Рапопорт С. И. Роль иммунных механизмов в этиологии и патогенезе язвенной болезни // Клин. мед. 1988. № 5. С. 13–20.

17. Царегородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анахарсис. 2003. 96 с.

18. Muller M. J., Hunt R. N. Cytokines in peptic ulcer disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1993. Vol. 5 (suppl. 3). P. 69–73.

V. A. ROMENSKAYA

IMMUNOMODULATED THERAPY BY CYTOKINES IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE PEPTIC ULCER DISEASE

Both inflammation and immune response are associated with the induction of synthesis and secretion of many cytokines. Disbalance in the cytokine network plays a definite role in ulcerogenesis. We used the "cytokine cocktail" – leukiniferon for the treatment of UD of the stomach and the duodenum during the acute phase of the disease. We have noticed a quick cicatrisation of the ulcerative defect in the mucous membrane of the stomach and the duodenum as a result of the treatment with a preparation containing IL-1, TNF- α , IFN- α , IL-8, and IL-12. The discovered changes in the cytokine profile suggest using a replacement and immunomodulation therapy as part of a complex treatment of patients with UD.