ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 13, №4

2014

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.33-002.44+615.015

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА

© Абрамова Е.С.[1], Никитин Г.А.[1], Фёдоров Г.Н.[2], Руссиянов В.В.[1], Дукова В.С.[1], Баженов С.М.[1], Дубенская Л.И.[1]

[1]Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28
[2]ООО «Центральная научно-исследовательская лаборатория», Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 22б

Резюме: Целью исследования явилась оценка влияния иммуномодулятора циклоферона на эффективность стандартной антихеликобактерной терапии и частоту достижения эрадикации Helicobacter pylori при различной тяжести течения и длительности язвенной болезни. В работе доказано, что при добавлении иммуномодулятора циклоферона к стандартной схеме лечения язвенной болезни увеличивается частота достижения эрадикации Helicobacter pylori у пациентов со средним и тяжёлым первичным течением, а также при длительном многолетнем течении заболевания. Проведение расширенного исследования иммунного статуса при язвенной болезни не является обязательным для включения циклоферона в антихеликобактерную терапию, для этого достаточно наличие длительного язвенного анамнеза, тяжелого или средней тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, Helicobacter pylori, иммунный статус, циклоферон

ANALYSIS OF THE APPLICATION CYCLOFERON IMMUNOMODULATOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTRIC ULCER

Abramova E.S.[1], Nikitin G.A.[1], Fedorov G.N.[2], Russiyanov V.V.[1], Dukova V.S.[1], Bazhenov S.M.[1], Dubenskaya L.I.[1]

[1]Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28
[2]LLC "Central science research laboratory", Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 22b

Summary: The article presents the results of the use of cycloferon in the treatment of patients with gastric ulcer disease and its effects on the frequency of achieving Helicobacter pylori eradication at different severity and duration of disease. It was found that the addition of cycloferon to the standard treatment regimen increases the frequency of achieving eradication of Helicobacter pylori in patients with medium, severe and long-term disease course. Determination of immune status changes is desirable to support the inclusion of cycloferon immunomodulator in treatment complex of gastric ulcer.

Key words: gastric ulcer, Helicobacter pylori, immune status, cycloferon

Введение

Важными факторами, обеспечивающими персистирование Helicobacter pylori (HP) и его резистентность при лечении язвенной болезни (ЯБ), являются нарушения в иммунном статусе, в молекулярных механизмах адаптации и защиты организма [2, 9], которые проявляются не только в инициации, но и поддержке каскада иммунопатологических реакций, приводящих к образованию и сохранению язвенного дефекта [6, 11]. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления в одних случаях имеет место повреждение и гибель эпителиоцитов с формированием эрозивно-язвенных дефектов, а в других – морфологическая перестройка слизистой оболочки желудка (СОЖ) и эпителизация язвенного дефекта.

В связи с этим, неоднократно предпринимались попытки использования в лечении ЯБ препаратов, обладающих прямым или косвенным воздействием на иммунологическую реактивность организма [1, 4, 5, 6, 10], способствующую эпителизации язвенного дефекта.

Для этой цели мы использовали отечественный индуктор выработки интерферона – циклоферон (Цф), хорошо зарекомендовавший себя при терапии вялотекущих и хронических инфекций как вирусной, так и бактериальной этиологии [3, 7, 8, 10]. Цф является ранним индуктором α-(1 тип)- и γ-(2 тип)-интерферонов, которые участвуют не только в осуществлении противовирусной защиты, но и регуляции запуска Th1-иммунного ответа.

Цель исследования: оценить влияние иммуномодулятора циклоферона на эффективность стандартной антихеликобактерной терапии и частоту достижения эрадикации HP при различной тяжести течения и длительности ЯБ.

Методика

65 пациентам с ЯБ, в СОЖ которых тремя методами (уреазным тестом, методом микроскопии мазков-отпечатков, окрашенных по Граму и гистологических срезов, окрашенных по Романовскому) выявлен HP, проводили эрадикационную терапию: 33 больным согласно Маастрихт III назначали стандартную терапию (СТ): ИПП (ультоп) 20 мг 2 раза в день за 30 мин. до еды 14 дней + флемоксин солютаб 1000 мг 2 раза в день после еды 7 дней + клацид (или фромилид) 500 мг 2 раза в день после еды 7 дней.

32 пациентам к СТ был добавлен Цф согласно инструкции в дозе 2,0 мл в/м через день курсом 10 инъекций (СТ+Цф). Эффективность эрадикации оценивали через 6 мес. после окончания лечения.

До эрадикационной терапии и через 5 дней после её окончания всем пациентам проводили определение уровня сывороточных иммуноглобулинов (Ig) основных классов A, M, G, методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест», г. Москва, а также субпопуляционного состава лимфоцитов путем определения мембранных маркеров (CD 3^+, 4^+, 8^+, 16^+, 20^+ и CD DR) иммунофлюоресцентным методом с моноклональными антителами производства ООО «Сорбент», г. Москва. Количество отдельных субпопуляций лимфоцитов (Лф) выражалось в процентах при подсчёте 100 клеток.

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью методов параметрической (если распределение показателей соответствовало нормальному) и непараметрической статистики. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p<0,05$.

Все клинические процедуры проводили в полном соответствии с международными этическими нормами и при информированном согласии больных.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе пациентов, получавших СТ, эрадикация была достигнута в 81,82% случаев (табл. 1) и отсутствовала у 18,18% больных. В то время как у пациентов, получавших дополнительно Цф, положительный эффект имел место в 96,87% случаев и отсутствовал лишь в одном случае (3,13%).

Таблица 1. Влияние циклоферона на эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью

Схемы лечения	Полная эрадикация	Отсутствие эрадикации
Стандартная терапия, n=33	27 больных 81,82%	6 больных 18,18%
Стандартная терапия + циклоферон, n=32	31 больной 96,87%	1 больной 3,13%

Дальнейший анализ позволил установить, что эффективность эрадикации при СТ напрямую зависела от тяжести течения ЯБ: при легкой форме достигался 100% эффект, при средней тяжести и тяжелой соответственно 78,57 и 50% (табл. 2).

Таблица 2. Частота достижения эрадикации у пациентов с язвенной болезнью в зависимости от тяжести течения и назначаемого лечения

Тяжесть течения		Стандартная терапия, n = 33		Стандартная + циклоферон, n = 32	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Лёгкая	17	17 (100,0%)	9	9 (100,0%)
2	Средняя	14	11 (78,57%)	17	16 (94,11%)
3	Тяжёлая	2	1 (50,0%)	6	5 (83,33%)

При добавлении к СТ иммуномодулятора Цф в 1,2 раза повышалась эффективность эрадикации НР в группе больных с средней тяжестью течения ЯБ (78,57% против 94,11%), и почти в 2 раза при тяжелом течении заболевания (83,33% против 50,0%). Особенно эффективное действие оказывал ЦФ на эрадикацю НР у больных с длительным язвенным анамнезом (от 5 и более лет, таб. 3). Положительный эффект в некоторых случаях достигал 100% не смотря на тяжелую форму течения ЯБ.

Таблица 3. Частота достижения эрадикации у пациентов с язвенной болезнью в зависимости от длительности заболевания и используемого лечения

Длительность заболевания		Стандартная терапия, n = 33		Стандартная терапия + циклоферон, n = 32	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	До 5 лет	21	18 (85,71%)	25	24 (96,0%)
2	6 и более лет	12	9 (75,0%)	7	7 (100,0%)

Таким образом, полученные данные нашего исследования позволяют сделать заключение о необходимости использования Цф в стандартных схемах антихеликобактерной терапии с целью повышения эрадикационного эффекта, прежде всего у больных с длительным язвенным анамнезом, при тяжелом или средней тяжести течении заболевания.

Следующей задачей нашего исследования явилось изучение влияния СТ (27 больных) и СТ+Цф (31 больной) на исходные показатели гуморального и клеточного иммунитета (до назначения терапии) у больных с ЯБ и спустя 5 дней после окончания антихеликобактерной терапии (табл. 4). После стандартной антихеликобактерной терапии у больных ЯБ значительно возрастало содержание сывороточного Ig G по отношению к исходному уровню до назначения терапии (табл. 4, $p<0,05$), тогда как добавление Цф к стандартной терапии сопровождалось снижением содержания сывороточного Ig A, но резким подъемом содержанием Ig M и Ig G как по отношению к исходному уровню, так и по отношению к группе больных, получавших стандартную терапию (табл. 4, для всех случаев $p<0,05$).

Таблица 4. Уровень иммуноглобулинов сыворотки крови у больных ЯБ до и после проведённого лечения

Иммуноглобулины сыворотки крови (МЕ/мл)	До лечения, n =58	Стандартная терапия, n = 27	P	Стандартная + циклоферон, n = 31	P
IgA	2,26±0,32	1,98±0,31	>0,05	1,62±0,15	<0,05
Ig M	1,46±0,20	1,99±0,17	<0,05	2,78±0,27	<0,05
Ig G	12,75±1,36	17,01±0,98	<0,05	24,89±1,38	<0,05

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови установлено, что при получении больными ЯБ стандартной антихеликобактерной терапии имелась тенденция к повышению содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD 3^+ и CD 4^+ антигены и достоверное повышение содержания CD 8^+ Т-клеточной субпопуляции (табл. 5), тогда как у больных, получавших СТ+Цф, отмечалось достоверное увеличение количества всех трех субпопуляций Т-клеток т.е., CD 3^+, CD 4^+ и CD 8+ клеток, как по отношению к исходному уровню до лечения ЯБ, так и по отношению к пациентам, получавшим СТ (табл. 5, $p<0,05$). СТ и СТ+Цф не оказывали влияния на содержание субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих $CD16^+$, $CD20^+$ и CDDR мембранные антигены (табл. 5, $p>0,05$).

Таблица 5. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с язвенной болезнью после получения различных схем терапии

Субпопуляции лимфоцитов	До лечения, n =58	Стандартная терапия, n = 27	Стандартная терапия + циклоферон, n = 31	p
CD 3^+	68,27±0,89	70,91±0,68	73,22±0,51	<0,05
CD 4^+	34,78±0,84	37,02±0,62	41,58±0,89	<0,05
CD 8^+	20,25±0,31	21,45±0,31	24,26±0,51	<0,05
CD 16^+	12,02±0,64	12,38±0,78	12,96±0,31	>0,05
CD 20^+	8,83±0,34	10,61±0,67	10,78±0,31	>0,05
CD DR	11,79±0,42	12,62±0,81	12,38±0,24	>0,05

Таким образом, динамика направленности изменений показателей иммунной системы у больных язвенной болезнью, лечившихся по стандартным схемам без добавления и с добавлением циклоферона была одинаковой. Но у пациентов, пролеченных стандартной терапией с циклофероном происходило достоверное повышение концентрации иммуноглобулинов Ig M и Ig G, что указывало на активацию В-клеточного звена иммунитета а также Т-клеточного иммунитета, за счёт повышения содержания в периферической крови лимфоцитов, несущих CD 3^+, CD 4^+ и CD 8^+ мембранные антигены. Ретроспективный (через 6 мес.) анализ эффективность эрадикационной терапии в данных группах больных показал, что добавление Цф к традиционной антихеликобактерной терапии способствовало полноценной эрадикации НР и, как следствие, быстрому заживлению язвенного дефекта.

Выводы

1. Больным язвенной болезнью, имеющим длительный язвенный анамнез, тяжелую или средней тяжести форму течения заболевания показано введение в стандартную антихеликобактерную схему терапию иммуномодулятора циклоферона, способствующего активации как В- так и Т-клеточного иммунитета пациентов и быстрому заживлению язвенного дефекта.
2. Определение изменений иммунного статуса больных не является обязательным для назначения циклоферона в схему лечения язвенной болезни, достаточно наличие у больных вышеперечисленных анамнестических и клинических данных

Литература

1. Вахрушев Я.М., Балагатдинов А.Р. Опыт применения иммунала в комплексном лечении больных язвенной болезнью с торпидным течением // Тер. архив. – 2010. – №2. – С. 13-17.
2. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т. Адаптивный иммунитет у больных хроническими заболеваниями желудка и кишечника // РЖГГК. – 2009. – Т.19, №5. – С. 30-33.
3. Нестеров И.М., Тотолян А.А. Иммунокоррегирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. – СПб.: Медицина, 2007. – 56 с.
4. Капранова Н.П., Нестерова И.В., Роменская В.А. Эффективность рекомбинантного интерферона a2b при эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рус. мед. журнал. – 2006. – Интернет версия. http://www.rmj.ru/numbers.htm.

5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Фирсакова В.Ю. и др. Применение иммуномодулятора гепон в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – №3. – С. 17-20.
6. Лебедев А.Г. Иммунологические аспекты клинической разнородности и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2007. – 13 с.
7. Применение циклоферона для экстренной профилактики и лечения ОРВИ и гриппа в детских и подростковых коллективах. Рекомендации для врачей педиатров. – СПб.: Медицина, 2011. – 23 с.
8. Циклоферон в клинической онкологии (реферативный сборник) // СПб.: Медицина, 2009. – 52 с.
9. Ng B.L., Quak S.H., A.M., Goh K.T. Immune responses to differentiated forms of Helicobacter pylori in children with epigastric pain // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2003. – V.10. – P. 866-869.
10. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – V.64. – P. 935-951.
11. Wilson K.T., Crabtree J.E. Immunology of Helicobacter pylori: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies // Gastroenterol. – 2007. – V.133. – P. 288-308.

Информация об авторах

Абрамова Елена Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: abramovaes83@mail.ru

Никитин Геннадий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kafpolter@rambler.ru

Фёдоров Геннадий Николаевич – кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Центральная научно-исследовательская лаборатория». E-mail: fedgennadiy1950@mail.ru

Дубенская Людмила Игоревна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: VL-Muhin@mail.ru

Баженов Сергей Михайлович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: smbazhenov@mail.ru

Руссиянов Виктор Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Viktor-098@ayndex.ru

Дукова Валентина Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: yaroslav_ilin@mail.ru