

УДК 616.33-002.44:573.895.12]:615.373

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Т. А. СМЕРНОВА, О. В. БОРОВИКОВ, Е. И. КЛЕЩЕНКО, М. Г. КУЛАГИНА, Д. А. КАЮМОВА,
А. Ф. КОМАРОВ, Е. В. БОРОВИКОВА, Е. П. АПАЛЬКОВА, Л. М. КРАВЧЕНКО**

ИММУНОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННОЙ С *HELICOBACTER PYLORI* ПРЕПАРАТОМ РЕКОМБИНАНТНОГО IL-2

*Кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Россия,
350063, г. Краснодар, ул. Седина 4; тел.: 8-903-451-10-46; e-mail: kafpedfpk@mail.ru*

Цель. Определить клинико-морфологическую и микробиологическую эффективность лечения язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, препаратом рекомбинантного IL-2 – «Ронколейкин» без применения антибактериальных препаратов.

Материалы и методы. 108 человек, страдающих ЯБЖ, ассоциированной с НР, были рандомизированно разделены на две группы. Пациенты II группы получали стандартную трех- или четырехкомпонентную терапию. Больные, включенные в I – основную группу, находились на аналогичном лечении, но вместо антибиотиков им через гастроскоп по периферии язвенного дефекта в 4 – 6 точек в подслизистую вводили 0,1 мг рекомбинантного IL-2 – Ронколейкина (Биотекс, Россия), одновременно 0,4 мг того же препарата вводили в/в. Процедуру проводили трижды с интервалом 72 часа.

Результаты. Через 1 месяц после окончания терапии отмечено, что в I группе эрадикация НР составила 95,4% против 81,5% в контроле. В основной группе средний период эпителизации язвы составил 10,79±0,46 дней против 35,23±1,58 у пациентов, получавших традиционную терапию. В третий месяц мониторинга в биоптате слизистой оболочки желудка у больных основной группы в 93,5% случаев нет морфологических признаков воспаления и у 81,4% больных нет кишечной метаплазии.

Заключение. Предлагаемый метод комплексного лечения язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, является эффективным, клинически и патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, *Helicobacter pylori*, препарат рекомбинантного IL-2

Для цитирования. Смирнова Т.А., Боровиков О.В., Клещенко Е.И., Кулагина М.Г., Каюмова Д.А., Комаров А.Ф., Боровикова Е.В., Апалькова Е.П., Кравченко Л.М.. Иммуноterapia язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* препаратом рекомбинантного IL-2. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;24(4):122-127. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-4-122-127.

For citation: Smirnova T.A., Borovikov O.V., Kleshchenko E. I., Kulagina M.G., Kayumova D. A., Komarov A. F., Borovikova E. V., Apalkova E. P., Kravchenko L. M.. Immunotherapy of Gastric Ulcer Disease, Associated with *Helicobacter pylori* Using Recombinant IL-2. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017;24(4);122-127. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-4-122-127.

**T. A. SMIRNOVA, O. V. BORVIKOV, E. I. KLESHENKO, M. G. KULAGINA., D. A. KAYUMOVA,
A. F. KOMAROV, E. V. BORVIKOVA, E. P. APALKOVA, L. M. KRAVCHENKO**

IMMUNOTHERAPY OF GASTRIC ULCER DISEASE, ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*
USING RECOMBINANT IL-2

Department of pediatrics with neonatology course Kuban State Medical University, advanced studies and retraining faculty, Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str.4; tel.: 8-903-451-10-46; e-mail: kafpedfpk@mail.ru

Aim. To determine the clinical, morphological and microbiological efficacy of treatment of gastric ulcer associated with *Helicobacter pylori*, using recombinant interleukin-2 "Roncoleukin" without antibiotics.

Materials and methods. 108 patients suffering from HP-associated gastric ulcer disease were randomly divided into two groups. The I group of patients was cured with standard three or four component methods of therapy included proton pump inhibitors and two antibiotics (usually Klaritromycin and Amoxicillin). Patients of the second group were treated with the same therapy, but instead of antibiotics they received 0,1 mg rIL-2 – Roncoleukin into four – six points submucosally using gastroscope techniques and 0,4 mg was dissolved in 400 ml 0,9% NaCl and infused intravenously. This procedure was performed three times with the interval of 72 hours.

Results. One month after the end of treatment it was found that in the group treated with rIL-2 the HP eradication achieved in 95,4% in comparison to 81,5% in control patients. In Roncoleukin treated group ulcer epithelization period was 10,79±0,46 days

and in traditionally treated group – 35,23±1,58 days. In third month of monitoring in gastric mucosae bioplates of basic group patients in 93,5% there were no morphological inflammatory signs and in 81,4% of patients intestinal metaplasia disappeared.

Conclusion. The proposed method of complex treatment of gastric ulcer associated with *Helicobacter pylori* is clinically and pathogenetically justified.

Keywords: gastric ulcer disease, *Helicobacter pylori*, a recombinant IL-2

Введение

В настоящее время патогенез язвенной болезни желудка (ЯБЖ) интерпретируется в контексте дисбаланса факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка (СОЖ) в пользу экспрессии первых и/или угнетения последних [1]. Доказана ведущая роль *Helicobacter pylori* (НР) в развитии хронического гастрита, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки (ДПК), мальтомы и рака желудка [2]. Именно с этим инфекционным агентом связывают длительное рецидивирующее течение заболевания, недостаточную эффективность традиционной консервативной терапии, а также патогенетически обусловленные осложнения, в том числе опасность малигнизации [3, 4].

При обнаружении инфицированности НР в стандартных схемах лечения ЯБЖ и ЯБДПК обязательной является антибактериальная эрадикационная терапия [5]. Однако, рекомендованные схемы терапии не всегда эффективны из-за наличия антибиотикорезистентных штаммов НР [6, 7], а также «феномена ускользания» НР от систем иммунного надзора [8].

Несмотря на все возрастающее количество исследований, свидетельствующих о нарушениях местного и системного иммунитета при данной патологии [9, 10], отсутствует единое мнение о характере нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета и их роли в полиморфизме клинических проявлений, рецидивировании и развитии осложнений ЯБЖ, нет аргументированных рекомендаций о методах коррекции иммунных сдвигов. Существующее предположение о снижении содержания IL-2 у больных НР-ассоциированной ЯБЖ, как одного из ведущих патогенетических факторов воспаления и изъязвления СОЖ, а также хронизации процесса [11, 12, 13, 14], явилось основанием для применения IL-2 в лечении этой категории больных. Единичные попытки применения рекомбинантного IL-2 – Ронколейкина для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [15] оказались клинически эффективными (быстрое исчезновение симптомов, заживление язвенного дефекта и т.п.), но не включали изучение показателей эрадикации НР, морфологических изменений в СОЖ, а также отдаленных результатов терапии. Более того, в этих исследованиях Ронколейкин применялся в комплексе с эрадикационной терапией, включающей антибактериальные препараты.

Цель исследования: определение клинико-морфологической и микробиологической эффективности лечения ЯБЖ, ассоциированной с

Helicobacter pylori, препаратом рекомбинантного IL-2 – Ронколейкином (Биотекс, С-Петербург) без применения антибактериальных препаратов.

Материалы и методы

Работа основана на результатах клинико-лабораторного и инструментального обследования больных язвенной болезнью желудка, ассоциированной с НР, получавших консервативное лечение на кафедре педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Под наблюдением и на лечении находилось 108 больных ЯБЖ: 77 мужчин и 31 женщина в возрасте от 21 года до 55 лет (средний возраст 45,3±3,6 лет). Все больные ЯБЖ методом случайной выборки были разделены на 2 группы: I – основная – 43 больных ЯБЖ (32 мужчины и 11 женщин, средний возраст 45,6±3,7 лет), в лечении которых использован Ронколейкин; II – группа – сравнения – 65 больных ЯБЖ (45 мужчин и 20 женщин, средний возраст 45,5±2,8 лет), лечение которых проводилось по традиционной антисекреторно-антибактериальной схеме. В качестве контроля (III группа) нами обследовано 30 здоровых добровольцев (22 мужчины и 8 женщин) в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст 43,4±3,5 года). Обследование больных проводилось до начала терапии, через 1, 3 месяца и 3 года после ее окончания.

Всем больным ЯБЖ и волонтерам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, в том числе фиброгастроуденоскопия (ФГДС) с биопсией и морфологическим исследованием СОЖ, pH-метрия желудочного сока. Наличие обсеменения НР до лечения определяли при помощи быстрого уреазного теста, микробиологическим и гистологическим (окраска парафиновых срезов по Романовскому-Гимза) методами в соответствии со стандартным протоколом. После лечения – уреазным и микробиологическим методами. Сравнимые группы больных ЯБЖ по основным клиническим параметрам (возрасту, полу, длительности язвенного анамнеза, локализации язвенного дефекта, наличию сопутствующих заболеваний) сопоставимы. Все больные ЯБЖ, включенные в обследование, были инфицированы НР. Все это позволило провести сравнительную оценку эффективности примененных схем лечения.

Введение раствора Ронколейкина осуществлялось с интервалом 72 часа по 3 процедуры на курс. В трех случаях (при диаметре язвенных дефектов более 2см и неполной эпителизации после трех инъекций) количество введений увеличивалось до 5. Ронколейкин, растворенный в 0,9% рас-

творе хлорида натрия, вводился параульцерально в подслизистую в 4-6 точек. В каждую точку инъецировалось 0,3-0,5 мл раствора препарата. Суммарная доза Ронколейкина на одну процедуру составляла 0,1 мг. Ввиду того, что у больных ЯБЖ, ассоциированной с НР, отмечались определенные дисфункциональные изменения в параметрах иммунной системы, а также для индукции временной местной и системной гиперактивации ее антибактериального и цитотоксического звеньев, одновременно внутривенно (медленно, капельно в течение 4-5 часов) вводили 0,4 мг ронколейкина, растворенного в 400 мл физиологического раствора хлорида натрия. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью программы Microsoft Exel 7,0 (Windows 98). Для выявления достоверности различий использовали критерий Стьюдента.

При оценке клинической эффективности лечения использовались модифицированные критерии А.А. Фишера и О.С. Радбиль [9], характеризующие цели воздействия: купирование болевого и диспепсического синдромов, сроки заживления язвенного дефекта, сроки подавления гиперсекреции желудочного сока, динамика морфологических изменения СОЖ, наличие рецидивов, а также наличие инфицированности НР.

Результаты и обсуждение

Купирование болевого и диспепсического синдромов в группе больных, получавших комплексную терапию с использованием Ронколейкина (I), отмечалось в среднем к $5,25 \pm 0,42$ дню (рис. 1), в то время как в группе сравнения (II) указанные признаки были купированы лишь к $10,45 \pm 0,83$ дню ($p < 0,001$). К месячному сроку мониторинга жалобы отсутствовали у всех 43 больных основной группы, тогда как в контрольной сохранились у 15 (23%) человек. В основной группе средний срок заживления по данным ФГДС составил $10,79 \pm 0,46$ дней, а в группе сравнения – $35,23 \pm 1,58$ ($p < 0,001$) дней. К месячному сроку мониторинга заживление язвы наблюдалось у 93,1% (40 чел.) пациентов I группы и лишь у 72,3% (47 чел.) – II. При исследовании желудочной секреции до начала терапии гиперсекреция обнаружена у 79% пациентов I группы и у 81,5% – II. В основной группе больных сроки подавления гиперсекреции составили $5,66 \pm 0,45$ дней, тогда как в группе сравнения «безопасный» в плане ульцерогенности уровень рН достигнут только к $9,33 \pm 0,75$ ($p < 0,05$) дню.

Через 1 месяц после окончания терапии инфицированность *Helicobacter pylori* (рис. 2А) сохранялась у 4,65% (2 чел.) в основной группе и у 18,5% (12 чел.) группы сравнения. На 3 месячном сроке мониторинга в I группе количество НР-положительных пациентов возросло до 13,95%, тогда как во II – до 24,6%. На 3 году мониторинга в основной группе НР обнаружены у 16,27%, а в группе

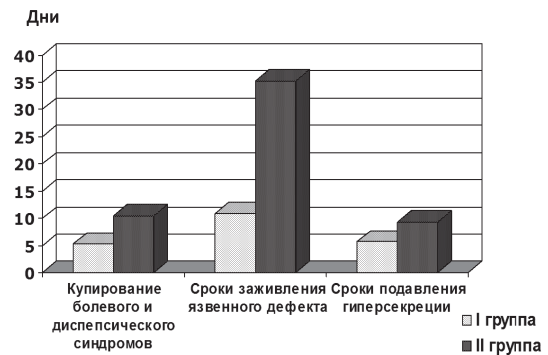


Рис. 1. Клиническая эффективность лечения в зависимости от метода терапии.

сравнения – у 43,1% пациентов.

Об отдаленных результатах судили по частоте рецидивов ЯБЖ (рис. 2Б) после проведенного курса лечения. Этот показатель отражает не только эффективность эрадикационной терапии, но и со-

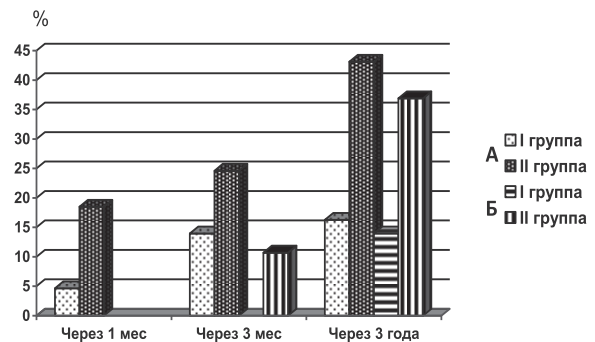


Рис. 2. Наличие инфицированности НР (А) и рецидивов ЯБЖ (Б) в зависимости от метода терапии.

стояние местных и системных факторов, обуславливающих баланс факторов агрессии и защиты СОЖ. При этом частота рецидивов определялась по возобновлению характерной для ЯБЖ симптоматики при очередных посещениях больными врача в процессе мониторинга, а в промежутках – по обращаемости и по результатам ФГДС через 1, 3 месяца и 3 года после проведенного курса лечения. Через 1 месяц после окончания лечения рецидивов заболевания не было в обеих группах. Через 3 месяца после проведения терапии с использованием Ронколейкина, т.е. в основной группе, рецидивов заболевания также не отмечалось, тогда как в группе сравнения на этом сроке мониторинга эрозивно-язвенные повреждения СОЖ были выявлены у 10,7% пациентов. К 3 году наблюдения рецидивы ЯБЖ зарегистрированы у 13,95% пациентов основной группы и у 36,9% – во II, то есть в группе сравнения за период наблюдения рецидивы наблюдались в 2,6 раза чаще, чем в основной.

До начала терапии у больных ЯБЖ, ассоциированной с НР, в обеих группах по данным морфологического исследования в краях язвы выявлялся атрофический гастрит; в воспалительном инфильтрате – выраженная нейтрофильная, плаз-

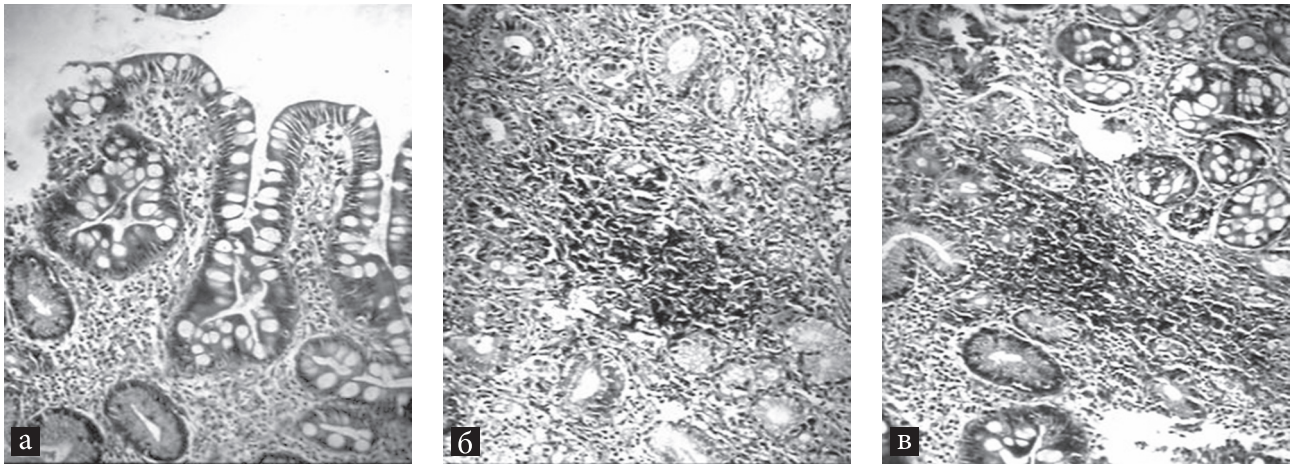


Рис. 3. Наличие кишечной метаплазии. Гематоксилин / эозин (40x10).

- А – наличие кишечной метаплазии в краях язвенного дефекта до начала терапии;
 Б – отсутствие кишечной метаплазии после лечения у больных I группы;
 В – наличие кишечной метаплазии после лечения у больных II группы.

моцитарная и лимфоцитарная инфильтрация со скоплениями клеток по типу лимфоидных фолликулов, кишечная метаплазия покровно-ямочного и железистого эпителия (рис. 3А). Выявленные изменения СОЖ, как известно, являются характерными морфологическими признаками хеликобактериальной инфекции [16]. К месячному сроку мониторинга у 51,2% больных I группы отмечалось значительное уменьшение воспалительного инфильтрата и полное отсутствие лимфоидных фолликулов, а «опасная» в плане онкологической настороженности кишечная метаплазия покровно-ямочного и железистого эпителия отсутствовала у 60,46% пациентов (рис. 3Б).

В гастробиоптатах пациентов II группы на этом сроке в 73,8% обнаруживалась инфильтрация со скоплениями лимфоидных фолликулов, и, хотя нейтрофильная и плазмоцитарная реакции уменьшались, кишечная метаплазия покровно-ямочного и железистого эпителия сохранялась у 72,3% больных этой группы (рис. 3В).

На 3 месяце мониторинга (рис. 4) у 95,35% пациентов основной группы полностью отсутствовали воспалительные изменения СОЖ, у 81,4% не наблюдались кишечная метаплазия покровно-ямочного и железистого эпителия и явления фиброза. На месте язвы рубцовые изменения не обнаружены у 55,8% (24 чел.) больных. У пациентов II группы на этом сроке мониторинга нейтрофильная и плазмоцитарная инфильтрация СОЖ уменьшались, но скопления лимфоидных фолликулов сохранялись у 26,15% больных, а кишечная метаплазия покровно-ямочного и железистого эпителия – в 36,92% случаев. Данный факт свидетельствует о том, что Ронколейкин нормализует морфологическую структуру СОЖ, что, вероятно, является следствием его многофакторного цитопротективного и стимулирующего нормальную регенерацию действия.

Известно, что эффективная эрадикационная

терапия оказывает положительное влияние на желудочную секрецию, уменьшая продукцию соляной кислоты – одного из основных повреждающих СОЖ факторов.



Рис. 4. Динамика морфологических изменений СОЖ в зависимости от метода терапии через 1 (А) и 3 (Б) месяца.

Изменения СОЖ, наблюдающиеся при хеликобактериозе, сопровождающиеся, а возможно и индуцированные накоплением нейтрофильных лейкоцитов, а также клеток лимфоидного и макрофагального ряда, обусловлены хронической Т-клеточной воспалительной реакцией (по старой терминологии "реакцией гиперчувствительности замедленного типа") [17]. Компоненты цитокинового коктейля (IL-1 β , TNF α , IL-12, IFN γ , IL-8), выделяемые иммунологически активными клетками в процессе реализации данной реакции при контакте с причиннозависимым антигеном, приводят к гиперстимуляции G-клеток с повышением высвобождения гастрина, стимулирующего секрецию соляной кислоты и снижают секрецию D-клетками ингибиторного пептида – соматостатина [18, 19]. Следует учитывать также и тот факт, что наблюдающийся при инфицировании HP гиперсинтез IL-8 непосредственно эпителиоцитами, сам напрямую стимулирует инкрецию гастрина [20]. Наконец, при

непосредственном контакте бактерий с эпителиоцитами в последних увеличивается содержание ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который среди прочих эффектов приводит к возрастанию продукции гастрина [21]. Исследование желудочной секреции показало, что после эрадикации НР и уменьшения гастритических изменений СОЖ происходит нормализация желудочной секреции с восстановлением значений рН желудочного сока в обеих группах. При этом в условиях сочетанного (системного и местного) лечения с использованием Ронколейкина нормализация рН желудочного содержимого происходила достоверно быстрее, чем при традиционном варианте терапии. Данный факт объяснить только более полноценной элиминацией НР не представляется возможным. Одной из вероятных причин этого явления может быть, как показано ранее [22], индуцированное Ронколейкином фазовое раннее подавление синтеза IL-8 и TNF- α , при высоких уровнях IL-1 β , IL-6, и IFN γ . Что касается вероятных механизмов эрадикации, то можно предположить, что системное и местное введение Ронколейкина приводит к резкому повышению концентрации IL-2, являющегося одним из неспецифических факторов пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток, и, во-первых, индуцирует полноценное созревание Th-1-клеток с экспрессией всех присущих им свойств, во-вторых, непосредственно повышает эффективную функциональную активность клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы, активированных киллеров и NK-клеток, что приводит к элиминации как внеклеточных НР, так и клеток ими инвазированных.

Заключение

Таким образом, предлагаемый метод комплексного лечения ЯБЖ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, с использованием системной и локальной (параульцеральной) иммунотропной терапии Ронколейкином является эффективным, клинически и патогенетически обоснованным, приводит к быстрой полноценной эрадикации *Helicobacter pylori* без применения антибактериальных препаратов. Метод позволяет снизить частоту рецидивов, значительно уменьшает сроки заживления язвы, способствует быстрому восстановлению нормальной морфологической структуры СОЖ с исчезновением лимфоидной инфильтрации и кишечной метаплазии. Отсутствие побочных эффектов, простота методики введения, высокий терапевтический эффект позволяют использовать предлагаемый метод комплексного лечения ЯБЖ, ассоциированной с НР, с сочетанным системным и местным введением Ронколейкина без применения антибактериальных препаратов как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori* // *Русский медицинский журнал*. – БОП. – 2000. – №1. – С.8-14.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Трида-Х, 1998. – 362 с.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века // *Русский медицинский журнал*. – 2000. – Т.8, №17. – С. 697-703.
4. Шептулин А.А., Марданова О.А. Обсуждение проблемы инфекции *Helicobacter pylori* в ходе Европейской гастроэнтерологической недели // *Росс. журн. гастроэнтер. гепатол. колопроктол.* – 2004. – Т.14, №2. – С.88-92.
5. Лапина Т.Л. Фармакотерапия эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // *Русский медицинский журнал*. – БОП. – 2003. – Т.5, №2. – С.86-90.
6. Циммерман Я.С. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori*: точка зрения // *Клин. фармакол. и тер.* – 1999. – №2. – С. 37-40.
7. Montague S., Buckley M., O'Morain K. Treatment of *Helicobacter pylori* // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 1999. – Vol.15. – Suppl 1. – P. 35-42.
8. Moran A.P. The role of lipopolysacchande in *Helicobacter pylori* pathogenesis // *Aliment Phatmacol Ther.* – 1996. – Vol.10. – Suppl 1. – P.57-64.
9. Шаробаро В.И., Богачев Р.С., Соловьев А.С. Определение субпопуляционного состава клеток иммунной системы больных язвой двенадцатиперстной кишки // *Росс. журн. гастроэнтер. гепатол. колопроктол.* – 1999. – Т.9, № 6. – С. 49-52.
10. Soares T.F., Queiroz D.M.M., Rocha G.A., Rocha A.M.C., Cinque S.M.S., Carvalho A.S.T., Bittencourt P., Nogueira A.M.F., Oliveira C.A., Mendes C.M.C., Correa-Oliveira R., Martins-Filho O.A., Moreira E.F. Immunophenotype analysis of mononuclear cells (MNC) of *Helicobacter pylori* (HP) positive and negative children and adults // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 17. – Suppl 1. – P. 84.
11. Клиническая иммунология / под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – С. 306-307.
12. Dey A., Yokota K., Kobayashi K., Oguma K., Hirai Y., Akagi T. Antibody and cytokine responses in *Helicobacter pylori*-infected various mouse strains // *Acta-Med-Okayama*. – 1998 Feb. – Vol.52, №1. – P. 41-48.
13. Ihan A., Tepez B., Gubina M., Malovrh T., Kopitar A. Diminished interferon-gamma production in gastric mucosa T lymphocytes after *H. pylori* eradication in duodenal ulcer patients // *Hepato-gastroenterology*. – 1999. – Vol. 46, №27. – P. 1740-1745.
14. Mitchell H.M., Wiseman M., Ally R., Ahmed R., Segal I. The cytokine response to *H. pylori* is significantly different in symptomatic Sowetans compared with symptomatic Australians // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2001. – Vol 17. – Suppl 1. – P. 17.
15. Назаров В.Е. Применение Ронколейкина в лечении осложненных форм язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки // *Материалы конференции: «Ронколейкин – новые аспекты клинического применения»*. – СПб.: МАПО. – С.-Петербург, 1999. – С. 24-27.
16. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика. – М., 2003. – 411с.
17. Bamford K.B., Fan X., Crowe S.E., Leary J.F., Gourley W.K., Luthra G.K., Brooks E.G., Graham D.Y., Reyes V.E., Ernst P.B. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114, №3. – P. 482-492.
18. Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // *Журн. Клиническая ми-*

кробиология и антибактериальная терапия. – 2002. – №3. – С.11- 40.

19. Zavros Y., Reider G., Ferguson A., et al. Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin // *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2002. – Vol.282. – P.175-183.

20. Konagaya T., Kusugami K., Nishio Y., et al. Negative correlation between somatostatin levels and interleukin-8 activity in gastric antral mucosa // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – Suppl 1. – P. 24.

21. Van den Brink G.R., ten Kate F.J., Ponsioen C.Y., Rive M.M., Tytgat G.N., van Deventer S.J., Peppelenbosch M.P. Expression and Activation of NF-B in the Antrum of the Human Stomach // *J. Immunology.* – 2000. – Vol.164. – P. 3353-3359.

22. Khanferyan R.A., Smirnova T.A., Ponomarjova E.P., Borovikov O.V., Du Buske L.M. Immunotherapy with Interleukin-2 of Helicobacter pylori-associated gastric ulcer disease // 2004 Annual Meeting American College of Allergy, Asthma & Immunology. November 12-17, 2004. – Boston. Abstract Book. P. 73.

REFERENCES

1. Baransraya E.K. Yazvennaya bolezn i infektsiya Helicobacter pylori // *Russkiy meditsinskiy jurnal.* – BOP. – 2000. – №1. – S.8-14.

2. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfoloģitceskaya diagnostika boleznjeludka i kishetnika. – M.: Triada-X, 1998. – 362 s.

3. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterologia XXI veka // *Russkiy meditsinskiy jurnal.* – 2000 – T.8, №17. – S. 697-703.

4. Sheptulin A.A., Mardanova O.A. Obsujdenie problemi infektsii Helicobacter pylori v hode Evropeyskoy gastroenteroloģitceskoy nedeli // *Ross. Jum. gastroenter. gepatol. koloproktol.* – 2004. – T.14, №2. – S.88-92.

5. Lapina T.L. Farmakoterapiya erozivno-yazvennih porageniy geludka i dvenadcatiperstnoy kishki // *Russkiy meditsinskiy jurnal.* – BOP. – 2003. – T.5, №2. – S. 86-90.

6. Tcimmerman Y.S. Gastroduodenalnaya patologiya i Helicobacter pylori: totcka zreniya // *Klin. farmakol. i ter.* – 1999. – №2. – S. 37-40.

7. Montague S., Buckley M., O'Morain K. Treatment of Helicobacter pylori // *Current Opinion in Gastroenterology.* – 1999. – Vol.15. – Suppl 1. – P. 35-42.

8. Moran A.P. The role of lipopolysacchande in Helicobacter pylori pathogenesis // *Aliment Phatmacol Ther.* – 1996. – Vol.10. – Suppl 1. – P.57-64.

9. Sharobaro V.I., Bogatcev R.S., Solovjov A.S. Opredelenie subpopulyacijnogo sostava kletok immunnoy sistemi bolnyh jazvoy dvenadcatiperstnoy kishki // *Ross. Jum. gastroenter. gepatol. Koloproktol.* – 1999. – T.9, № 6. – S. 49-52.

10. Soares T. F., Queiroz D. M. M., Rocha G. A., Rocha A. M. C., Cinque S. M. S., Carvalho A. S. T., Bittencourt P., Nogueira A. M. F., Oliveira C. A., Mendes C. M. C., Correa-Oliveira R., Martins-Filho

O. A., Moreira E. F. Immunophenotype analysis of mononuclear cells (MNC) of Helicobacter pylori (HP) positive and negative children and adults // *Current Opinion in Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 17. – Suppl 1. – P. 84.

11. Klinitseskaya immunologiya. (Pod red. A.V. Karaulova). – M.: Meditsinskoe iformatcionnoe agenstvo, 1999. – S. 306-307.

12. Dey A., Yokota K., Kobayashi K., Oguma K., Hirai Y., Akagi T. Antibody and cytokine responses in Helicobacter pylori-infected various mouse strains // *Acta-Med-Okayama.* – 1998 Feb. – Vol.52, №1. – P. 41-48.

13. Ihan A., Tepez B., Gubina M., Malovrh T., Kopitar A. Diminished interferon-gamma production in gastric mucosa T lymphocytes after H. pylori eradication in duodenal ulcer patients // *Hepatogastroenterology.* – 1999. – Vol. 46, №27. – P. 1740-1745.

14. Mitchell H. M., Wiseman M., Ally R., Ahmed R., Segal I. The cytokine response to H. pylori is significantly different in symptomatic Sowelans compared with symptomatic Australians // *Current Opinion in Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 17. – Suppl 1. – P. 17.

15. Nazarov V.E. Primenenie Ronkoleykina v letcenii jazvennoy bolezn i lukovitci dvenadcatiperstnoy kishki // *Materiali konferencii: "Ronkoleykin – novie aspekti klinitseskogo primeneniya".* – SPb.: MAPO. – S.-Peterburg, 1999. – S. 24-27.

16. Isakov V.A., Domaradskiy I. V. Shelikobakterioz. – M.: Med-praktika-M., 2003. – 411s.

17. Bamford K.B., Fan X., Crowe S.E., Leary J.F., Gourley W.K., Luthra G.K., Brooks E.G., Graham D.Y., Reyes V.E., Ernst P.B. Lymphocytes in the human gastric mucosa during Helicobacter pylori have a T helper cell 1 phenotype // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114, №3. – P. 482-492.

18. Shkitin V.A., Shpirna A.I., Starovoytov G.N. Rol Helicobacter pylori v patologii tceloveka // *Jurn. Klinicheskaya mikrobiologiya i antibakterialnaya terapiya.* – 2002. – №3. – S. 11-40.

19. Zavros Y., Reider G., Ferguson A., et al. Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin // *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 175-183.

20. Konagaya T., Kusugami K., Nishio Y., et al. Negative correlation between somatostatin levels and interleukin-8 activity in gastric antral mucosa // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – Suppl 1. – P. 24.

21. Van den Brink G.R., ten Kate F.J., Ponsioen C.Y., Rive M.M., Tytgat G.N., van Deventer S.J., Peppelenbosch M.P. Expression and Activation of NF-B in the Antrum of the Human Stomach // *J. Immunology.* – 2000. – Vol. 164. – P. 3353-3359.

22. Khanferyan R.A., Smirnova T.A., Ponomarjova E.P., Borovikov O.V., Du Buske L.M. Immunotherapy with Interleukin-2 of Helicobacter pylori-associated gastric ulcer disease // 2004. Annual Meeting American College of Allergy, Asthma & Immunology. November 12-17, 2004. – Boston. Abstract Book. – P. 73.

Поступила / Received 03.05.2017

Принята в печать / Accepted 01.06.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Кулагина Мария Григорьевна; тел.: 8(918) 194-01-81; e-mail: kafpedfpk@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина 4, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС.

Corresponding author: Mariya G. Kulagina; tel.: 8(918) 194-01-81; e-mail: kafpedfpk@mail.ru; Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str.4; Kuban State Medical University, advanced studies and retraining faculty, department of pediatrics with neonatology course.