

УДК 616.33-002:616.36-008
DOI 10.24144/1998-6475.2020.50.11-17

ВПЛИВ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИСБАЛАНС ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

¹Дербак М.А., ¹Данканич Є.Є., ²Ганич О.Т.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб; ²кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

Резюме. Вступ. *Helicobacter pylori* (Hp) на сьогодні одна із найпоширеніших інфекцій на землі. Виробляючи ряд ферментів (уреаза, фосфоліпаза, протеаза гамма-ГТ), Hp агресивно діє на мембрану епітеліоцитів, пошкоджує слизову оболонку, посилює запальні реакції та утворення цитокінів. У лікуванні Hp на сьогодні діючим є п'ятий консенсус (Маастрихт-5), однак він не передбачає проведення ерадикації Hp у хворих з ураженою печінкою. Тому важливим і неоднозначним є підбір раціональної фармакотерапії у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) при коморбідних станах.

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпечність ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*, а також її вплив на цитокінову ланку імунної системи у хворих на ХГС.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 94 хворих з верифікованим діагнозом ХГС на тлі лікобактеріозу та 30 хворих на ХГС без Hp, які з різних причин специфічну противірусну терапію не отримували. Хворих на ХГС +Hp розділено на три групи: А – 32 осіб отримували стандартну ерадикаційну терапію (СЕТ), що включала Рабепразол 20 мг + Амоксицилін 1000 мг + Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів; В – 30 осіб отримували СЕТ + пробіотик *Saccharomyces boulardii* внутрішньо по 1 капсулі х 2 р в день протягом 30 днів; С – 32 хворих, отримували СЕТ + *Saccharomyces boulardii* + урсодезоксихолева кислота 500 мг/доб на ніч протягом 1 місяця (СЕТ + пробіотик + УДХК). Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США).

Результати досліджень. Встановлено позитивний вплив СЕТ + пробіотик + УДХК на прояви астено-вегетативного синдрому та на клінічні і лабораторні маркери холестазу. Зареєстровано зниження активності цитокінів прозапального ряду, зокрема ФНП- α , ІЛ-6 та неоптерину та підвищення рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10). Найбільш достовірним було зниження ФНП- α у 4,5 разу ($p \leq 0,01$), ІЛ-6 в 4,8 разу ($p \leq 0,05$) та неоптерину – у 3,7 разу у хворих 3-ої групи, що додатково отримували пробіотик і препарат УДХК.

Висновки. Призначення *Saccharomyces boulardii* та препарату УДХК у складі антигелікобактерної терапії хворим на ХГС зменшує цитокіновий дисбаланс та частоту небажаних явищ, таких як діарея, нудота, зниження апетиту та метеоризм.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, хронічний гепатит С, цитокіни, *Saccharomyces boulardii*, урсодезоксихолева кислота

Effect of antigelicobacterial therapy on cytokine imbalance in patients with comorbid liver diseases

¹Derbak M.A., ¹Dankanych E.E., ²Hanych O.T.

Abstract. Introduction. *Helicobacter pylori* (Hp) is currently one of the most common infections on earth. Producing a number of enzymes (urease, phospholipase, gamma-HT protease), Hp acts aggressively on the membrane of epithelial cells, damages the mucous membrane, enhances inflammatory reactions and the formation of cytokines. There is currently a fifth consensus in the treatment of Hp (Maastricht-5), but it does not provide eradication of Hp for the patients with liver disease. Therefore, the selection of rational pharmacotherapy in patients with chronic hepatitis C (CHC) with comorbid conditions is important and ambiguous.

The aim of the study. To evaluate the effectiveness and safety of eradication therapy of *Helicobacter pylori*, as well as its effect on the cytokine link of the immune system in patients with CHC.

Materials and methods. The study included 94 patients with a verified diagnosis of CHC on the background of *Helicobacter pylori* infection and 30 patients with CHC without Hp, who for various reasons did not receive specific antiviral therapy. Patients with CHC + Hp were divided into three groups: A - 32 people received standard eradication therapy (SET), which included Rabeprazole 20 mg + Amoxicillin 1000 mg + Clarithromycin 500 mg



2 times a day for 10 days; B - 30 people received SET + probiotic *Saccharomyces boulardii* orally 1 capsule x 2 g per day for 30 days; C - 32 patients received SET + *Saccharomyces boulardii* + ursodeoxycholic acid 500 mg / day at night for 1 month (SET + probiotic + UDCA). The analysis and processing of the results of the examination of patients were performed using the computer program Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, USA).

Research results. The positive effect of SET + probiotic + UDCA on the manifestations of asthenovegetative syndrome and on clinical and laboratory markers of cholestasis has been established. Decreased activity of pro-inflammatory cytokines, in particular TNF- α , IL-6 and neopterin, and increased levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) have been reported. The most significant was a decrease in TNF- α by 4.5 times ($p \leq 0.01$), IL-6 by 4.8 times ($p \leq 0.05$) and neopterin - by 3.7 times in patients of the 3rd group, who additionally received a probiotic and the drug UDCA.

Conclusion. Administration of *Saccharomyces boulardii* and UDCA as part of antihelicobacter therapy in patients with CHC reduces cytokine imbalance and the frequency of adverse events such as diarrhea, nausea, loss of appetite and flatulence.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic hepatitis C, cytokines, *Saccharomyces boulardii*, ursodeoxycholic acid.

Вступ

Helicobacter pylori (*Hp*) – на сьогодні одна із найпоширеніших інфекцій на землі. У 70% людей *Hp* протягом багатьох років, а можливо і всього життя, існує в організмі людини до того, як виникне гастрит, виразкова хвороба або рак шлунка. І тільки у 30,0% інфікованих виникають *Hp*-асоційовані гастродуоденальні захворювання [1,2,3]. Виробляючи ряд ферментів (уреаза, фосфоліпаза, протеаза гамма-ГТ), *Hp* агресивно діє на мембрану епітеліоцитів, пошкоджує слизову оболонку, посилює запальні реакції та утворення цитокінів (радикалів кисню, окису азоту). Наявність *Hp* сприяє зменшенню резистентності епітеліоцитів внаслідок TNF- α та інтерлейкінів-6,8 (IL-6, IL-8), що посилюють процеси хемотаксису [4,5]. J.Якооб зі співавторами виявили вірогідний зв'язок між виявленням *Hp* в слизовій оболонці шлунка, печінки і жовчі у хворих з різними захворюваннями гепатобіліарної системи (ГБС) [6]. Ряд дослідників вважають інфікування *Hp* однією з причин розвитку поєднаної патології через анатомофізіологічний взаємозв'язок гепатопанкреатодуоденальної зони [7,8]. Під впливом *Hp* зменшується кількість клітин, які експресують IL-4 – протизапальний цитокін. Одночасно зростає активність макрофагів у власній пластинці слизової оболонки шлунка, які стимулюють викид прозапальних цитокінів – TNF- α , IL-1 та IL-8 [5,9]. Цитокіни – це клас біологічно активних речовин, що проявляють імуномодулюючу дію. Синтез медіаторів запалення - цитокінів – досить короткостроковий процес. [10,11]. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного та диференційно-діагностичного значення

визначення співвідношення концентрацій цитокінів - цитокінового профілю [12,13].

У лікуванні *H. pylori* на сьогодні діючим є п'ятий консенсус (Маастрихт-5), однак він не передбачає проведення ерадикації *Hp* у хворих з ураженою печінкою [14]. Тому, важливим і неоднозначним є підбір раціональної фармакотерапії при коморбідних ураженнях з механізмом дії щодо ерадикації *Hp* та одночасної гепатопротекції і нормалізації цитокінових порушень у імунній системі, а препарати повинні бути одночасно ефективними і достатньо безпечними.

Мета дослідження

Оцінити вплив ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* на цитокінову ланку імунної системи, а також її ефективність та безпечність у хворих на хронічний гепатит С.

Матеріали та методи

Це проспективне відкрите дослідження проведене на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб та в умовах стаціонару і поліклініки (гастроентерологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака (ЗОКЛ), обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) м. Ужгород) за період 2018 – 2019 рр.

Дослідження проведені за згодою хворих, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол №1/8 від 18.09.2018), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС та ХГС поєднаним з *Hp*, що погодилися на спостереження.



Критерії вилучення хворих з дослідження: середній та високий ступені активності патологічного процесу, наявність маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, Д, ТТV), високоспецифічних маркерів аутоімунного гепатиту/перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції, використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів, рішення хворого припинити участь у дослідженні.

З урахуванням вказаних критеріїв до дослідження залучено 94 хворих з *верифікованим* діагнозом ХГС поєднаним з *Hr* та 30 хворих на ХГС без *Hr*, які з різних причин специфічну противірусну терапію не отримували. Чоловіків було 54,0% (67), жінок 46,0% (57). Середній вік пацієнтів – 58,5±1,5 року.

Діагноз ХГС був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-PCR) із визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Обладнання, на якому проводили тестування, – термоциклер із системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», BioRad, США.

Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЗОКЛ імені Андрія Новака, ОКІЛ м. Ужгорода та комерційних лабораторіях («Діла» та «Сінево»).

Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та білкові фракції, активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АЛАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США). Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АЛАТ, згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994). Усім хворим виконано ФЕГДС за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором «Pentax» ЕРМ-3300, під час якого виявляли будь-які патологічні зміни стравоходу та/або шлунка та ступінь варикозного розширення вен стравоходу. *Hr-інфекцію* діагносту-

вали за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), або стул-тесту (СІТО TEST, виробник ООО «Фармаско», США). Обстеженим пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (апарат HDI-1500, США).

Залежно від завдань та варіантів фармакотерапії всі хворі розділені на три групи. Групи були репрезентативні за віком та статтю.

Група А – 32 пацієнти, які отримували тільки стандартну потрійну ерадикаційну терапію (СЕТ), куди входили Рабепразол 20 мг + Амоксицилін 1000 мг + Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу вранці і ввечері натщесерце протягом 10 днів.

Група В – 30 пацієнтів, які на тлі СЕТ отримували пробіотик *Saccharomyces boulardii* внутрішньо по 1 капсулі х 2 р в день протягом 10 днів, запиваючи достатньою кількістю води (СЕТ+ пробіотик).

Група С – 32 хворих, які на тлі СЕТ+ пробіотик *Saccharomyces boulardii* за вищенаведеною схемою, отримували препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 500 мг/добу на ніч протягом 1 місяця (СЕТ + пробіотик + УДХК).

Контрольну групу (n=30, середній вік 34,5±1,9 р.) склали практично здорові особи. Ефективність проведеного лікування оцінювали за частотою успішної ерадикації *Hr*, клінічними та біохімічними показниками, які аналізували через 1 місяць від початку терапії, а також контролем небажаних явищ під час проведення лікування.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень

До проведення ерадикаційної терапії 93,6% (88/94) хворих мали астеновегетативний синдром, який проявлявся у загальній слабкості, порушенні сну та зниженні працездатності. У 89,4% (84/94) хворих зареєстровано диспептичний синдром, а у 68,1% (64/94) виявлено синдром правого підребер'я. Скарги на біль у епігастрії були у 34,0% (32/94) хворих, важкість у епігастрії та відчуття переповнення після їди – у 51,1% (48/94), здуття



в надчеревній ділянці – у 46,8% (44/94). Печія турбувала 37,2% (35/94) хворих, відрижку повітрям, неприємний присмак у роті мали 86,2% (81/94). Субіктеричність склер і періодичний свербіж шкіри виявлено у 60,6% (57/94) хворих.

Ендоскопічна картина ураження слизової оболонки шлунка у 56,4% (53/94) хворих на ХГС + *Нр* відповідала еритематозному гастриту.

Аналізуючи біохімічні показники у хворих на ХГС, поєднаний з *Нр*, встановлено, що підвищення рівнів АЛАТ до 3-х норм спостерігалось у 56,4% (53/94) пацієнтів; від 3-х до 10 норм – у 41,5% (39/94) і вище 10 норм – у 2,1% (2/94) хворих. Оцінка ступеня активності цитолітичного синдрому показала, що у досліджуваних хворих частіше спостерігався мінімальний ступінь активності патологічного процесу ($p < 0,05$).

Аналізуючи отримані результати, встановлено, що після проведеного лікування у всіх групах пацієнтів реєструвалось зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та синдрому холестазу, з переважанням у групі С. Так, диспептичні скарги зменшились або зникли у 81,2% (26 із 32) хворих групи С проти 65,6% (21/32) і 73,3% (22/30) хворих у групі А та В. Зникнення болю у правому підребер'ї також було достовірно частішим у хворих групи С, а ніж у хворих А та В груп (93,7% (30/32) проти 62,5% (20/32) і 70,0% (21/30) відповідно; $p < 0,05$).

Через 1 місяць від початку терапії прояви астеновегетативного синдрому зникли у 84,4% (27/32) хворих групи С, що є достовірно вищим за показники у групах А і В (65,6% (21/32) та 68,9% (22/30); $p < 0,05$).

Майже в усіх пацієнтів, що одержували одночасно пробіотик *Saccharomyces boulardii* та УДХК на тлі СЕТ зникли явища холестазу, а саме – субіктеричність склер та свербіж шкі-

ри. Відсоток хворих із клінічними проявами синдрому холестазу у групі С на кінець лікування є достовірно нижчим, аніж у групах А та В (6,3% (2/32) проти 12,5% (4/32) і 10,0% (3/30) відповідно; $p < 0,05$).

Позитивні зміни зареєстровані не тільки у самопочутті хворих, а і в біохімічних показниках крові. Через 1 місяць проведеного лікування відзначається зменшення рівнів загального білірубину (ЗБ) у 2,5 разу, лужної фосфатази (ЛФ) у 3,5 разу, ГГТП у 2,9 разу в групі С, у порівнянні з рівнями цих показників до лікування.

Вартим уваги є факт зниження рівня загального білірубину у хворих на ХГС під впливом стандартної ерадикаційної терапії та запропонованої нами терапії. Так, рівні ЗБ майже нормалізувались у групі В та зареєстрована тенденція до його зниження у групі А ($31,2 \pm 3,7$ ммоль/л проти $21,4 \pm 1,3$ ммоль/л; $32,3 \pm 2,9$ ммоль/л проти $24,1 \pm 1,6$ ммоль/л відповідно; $p < 0,05$). Це ж прослідковується і при аналізі рівнів ЛФ та ГГТП. Наші дані збігаються з результатами ряду авторів, які в своїх роботах вказують на взаємозв'язок між інтенсивністю *Нр* і порушеннями жовчовиділення [7,8].

Ерадикаційну терапію завершили 97,9% (92/94) пацієнтів. Найчастішими із небажаних явищ були поява або посилення гіркоти у роті, яка реєструвалась у більшій кількості пацієнтів усіх груп, а саме – у 16 хворих групи А і по 12 хворих у групах В і С. У групі В у 6,7% (2/30) хворих з'явилась нудота, зниження апетиту та метеоризм. Оскільки до лікування цих скарг у даних пацієнтів не спостерігалось, або були слабо вираженими, то їх було розцінено, як небажані явища СЕТ.

У 12 осіб із 32 (37,5%) хворих групи А, яка отримувала тільки СЕТ, окрім гіркоти у роті, зареєстровано посилення диспептичного синдрому, що проявлявся нудотою, блювотою, метеоризмом та появою проносів 2 і більше разів на добу (табл. 1).

Таблиця 1

Небажані явища під час проведення різних схем ерадикаційної терапії

Симптом	Групи		
	А (n=32) СЕТ	В (n=30) СЕТ+ пробіотик	С (n=32) СЕТ + пробіотик + УДХК
Гіркота в роті	16 (50,0%)	12 (40,0%)	8 (25,0%)
Зниження апетиту	7 (21,8%)	4 (13,3%)	0
Нудота	10 (31,3%)	5 (16,7%)	0



Продовження табл. 1

Блювота	4 (12,5%)	0	0
Діарея	8 (25,0%)	0	0
Метеоризм	12 (37,5%)	2 (6,7%)	0

У жодного хворого не було зафіксовано небажаних явищ, які б змусили припинити лікування. Хоча двоє пацієнтів виявили бажання припинити терапію і їм було призначено альтернативне лікування.

Оцінка контрольних результатів стул-тесту (СІТО TEST на визначення антигену *Hp*), який був проведений всім пацієнтам через 28 днів після завершення лікування, показала, що успішну ерадикацію досягнуто у 20 із 32 (62,5%) пацієнтів групи А, 23 із 30 (76,6%) – у групі В, і 25 із 30 (83,3%) у групі С. Таким чином, додавання до стандартної ерадикаційної терапії пробіотика *Saccharomyces boulardii* та препарату УДХК підвищує ефективність ерадикації *H. pylori* на 20,8%.

До лікування у всіх хворих зареєстровано дисбаланс цитокинової ланки імунної системи, який проявлявся підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , неоптерин), та незначним підвищенням рівнів протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) з більш виразними змінами у хворих з ХГС+*Hp*, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними. Так, рівень ІЛ-1 β у хворих на ХГС з гелікобак-

теріозом був вищим за показник у хворих на ХГС без *Hp* у 1,91 разу ($p < 0,01$), складаючи при цьому 164,39 пг/мл. Медіана ІЛ-6 складала 245,17 пг/мл у групі хворих з ХГС+*Hp* проти 158,14 ($p = 0,046$) у хворих з ХГС без *Hp*.

Рівні прозапальних цитокінів ФНП- α та неоптерину у крові хворих обох груп були статистично вищими ($p < 0,01$) за показники контрольної групи. Та варто звернути увагу на той факт, що високі рівні неоптерину в обох групах не виявили достовірної різниці між собою ($p > 0,05$). Рівень ФНП- α виявився у 1,5 разу підвищеним у групі хворих з ХГС+*Hp* порівняно з 1 групою, що також є не достовірним ($p > 0,05$). Це може свідчити про активну участь даних цитокінів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

Після проведеного лікування у пацієнтів усіх трьох груп спостерігалася позитивна динаміка нормалізації дисбалансу цитокинової ланки імунної системи. Відзначено зниження активності цитокінів прозапального ряду, зокрема ФНП- α , ІЛ-6 та неоптерину та підвищення рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка рівнів цитокінів у результаті лікування

Показники цитокінів		Контрольна (n=30, здорові особи)	А (n=32) СЕТ	В (n=30) СЕТ + пробіотик	С (n=32) СЕТ + пробіотик + УДХК
ІЛ-1 β (норма: 0-11 пг/мл)	а	2,3 \pm 0,05	165,32 \pm 2,14	168,33 \pm 1,15	171,12 \pm 2,27
	б		156,36 \pm 0,23*	135,5 \pm 0,18*	118,44 \pm 0,52*
ІЛ-6 (норма: 0-10 пг/мл)	а	1,54 \pm 0,08	245,17 \pm 2,49*	235,52 \pm 2,44	248,32 \pm 1,75
	б		115,14 \pm 1,42*	93,5 \pm 2,16*	52,24 \pm 1,33**
ФНП- α (норма: 0-6 пг/мл)	а	1,36 \pm 0,15	285,7 \pm 1,05	276,2 \pm 1,36	282,6 \pm 2,49
	б		108,13 \pm 0,55*	95,63 \pm 1,54*	62,15 \pm 0,88**
неоптерин (норма: 0-10 нмоль /л)	а	2,44 \pm 0,32	277,45 \pm 2,17	283,42 \pm 2,36	255,32 \pm 2,15
	б		117,36 \pm 1,4*	98,17 \pm 1,85	69,54 \pm 1,87**
ІЛ-10 (норма: 0-20 пг/мл)	а	3,42 \pm 0,84	5,18 \pm 0,64	5,02 \pm 0,29*	4,75 \pm 0,88
	б		8,58 \pm 0,27*	9,23 \pm 0,77*	12,54 \pm 1,36**
ІЛ-4 (норма: 0-4 пг/мл)	а	1,12 \pm 0,04	2,32 \pm 0,84	2,64 \pm 0,98	2,17 \pm 0,74
	б		3,48 \pm 0,19*	4,55 \pm 0,78*	5,44 \pm 0,82*

Примітки: а – до лікування; б – після лікування; достовірність різниці: * – до лікування; * – з групою А (показник розрахований за критерієм Фішера, $p < 0,05-0,01$).



Найбільш достовірним було зниження ФНП- α у 4,5 разу ($p \leq 0,01$), ІЛ-6 в 4,8 разу ($p \leq 0,05$) та неоптерину – у 3,7 разу у хворих 3-ої групи, що додатково отримували пробіотик і препарат УДХК. Виявлена тенденція до нормалізації параметрів цитокінів прозапального ряду у хворих на ХГС із супутнім гелікобактеріозом, характеризує зменшення системного запалення, що, на думку багатьох авторів, є одним із спільних тригерних факторів прогресування патології системи травлення та тісно пов'язано з розвитком фіброзу печінки та виразкоутворення. Майже незмінною залишалася концентрація ІЛ-1 β у всіх групах пацієнтів і, очевидно, була зумовлена нейрогуморальними механізмами.

Розроблена комплексна терапія ерадикації *Hp*, із включенням *Saccharomyces boulardii* та УДХК зменшує прозапальний компонент

(достовірно знизилась рівні фактора некрозу пухлин- α (з $282,6 \pm 2,49$ пг/мл до $62,15 \pm 0,88$ пг/мл, $p < 0,01$), неоптерину (з $255,32 \pm 2,15$ нмоль/л до $69,54 \pm 1,87$ нмоль/л, $p < 0,01$) та ІЛ-6 (з $248,32 \pm 1,75$ пг/мл до $52,24 \pm 1,33$ пг/мл, $p < 0,01$), та активує протизапальний компонент системи цитокінів (рівень ІЛ-10 достовірно зростає з $4,75 \pm 0,88$ пг/мл до $12,54 \pm 1,36$ пг/мл, $p < 0,01$, а ІЛ-4 – з $2,17 \pm 0,74$ пг/мл до $5,44 \pm 0,82$ пг/мл), а отже запобігає прогресуванню дисбалансу в системі цитокінів.

Висновки

Призначення *Saccharomyces boulardii* та препарату УДХК у складі антигелікобактерної терапії зменшує цитокіновий дисбаланс, підвищує її ефективність та переносимість, зменшуючи частоту небажаних явищ, таких як діарея, нудота, зниження апетиту та метеоризм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // *Клин. мед.* 2012;8:11-18.
2. Склярів О.Я., Косий Е.Р., Склярів С.Я. Основи гастроентерології. Львів: Кварт; 2011. 289 с
3. Amandeep K, Robin S, Ramica S, Sunil K. Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. *Int Res J Pharm.* 2012;3(6):34.
4. Шевчук В.Г., Мороз В.М., Белан С.М., Гжегоцький М.Р., Йолтухівський М.В. Фізіологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів Вінниця: Нова Книга; 2012. 448 с.
5. Щербинина М.Б. Язвенная болезнь: современный взгляд на вопросы патогенеза. Лікування та діагностика. 2005;22-23:26-34.
6. Helicobacter pylori: association with gall bladder disorders in Pakistan / Yakoob J., Khan M.R., Abbas Z. [et al.] // *Br. J. Biomed Sci.* 2011; 68 (2): 59–64.
7. Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones / Monstein H.J., Jonsson Y., Zdolsek J. [et al.] // *Gastroenterol.* 2002; 37 (1):112–119.
8. Magalhaes Queiroz D.M. Isolation of a Helicobacter strain from the human liver / D.M. Magalhaes Queiroz, A. Santos // *Gastroenterology.* 2001;121 (4):1023–1024.
9. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств // *Клин. мед.* 2003;1:40-44.
10. Казмірчук В.Є Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету / В.Є. Казмірчук, Д.С. Мальцев // *Ліки України.* 2004; 2:15-18.
11. Дранник Г.Н. Строение и функции иммунной системы / Г.Н. Дранник // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія.* 2005; 1(04):13-15.
12. Speeckaert M.M. Tumor necrosis factor receptors: Biology and therapeutic potential in kidney diseases / M.M. Speeckaert, R. Speeckaert, M. Laute [et al.] // *Am J Nephrol.* 2012;36:261–270.
13. Земсков А.М. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей / А.М. Земсков, В.М. Земсков. М.: Триада-Х, 2011. 288 с
14. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288

REFERENCES

1. Tsimmerman YaS.(2012) Yazvennaya boleznny: aktualniye problemi etiologiyi, patoeneza i differencirovannogo lecheniya. *Klin. med.*, 8,11-18. [in Russian].



2. Sklyarov OYa, Kosiy ER, Sklyarov SYa. (2011) Osnovi gastroenterologiyi. Lviv: Kvart;. 289 s. [in Ukrainian]
3. Amandeep K, Robin S, Ramica S, Sunil K. (2012) Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. Int Res J Pharm., 3(6),34.
4. Shevchuk VG, Moroz VM, Belan SM, Gzhegotskiy MR, Yoltuhivskiy MV. (2012) Phiziologiya: pidruchnik dlya studentiv vischih medichnih navchalnih zakladiv Vinnitsya: Nova Kniga; 448 s. [in Ukrainian].
5. Scherbinina MB. (2005) Yazvennaya bolezn: sovremennyiy vzglyad na voprosyi patogeneza. Likuvannya ta diagnostika, 22-23, 26-34. [in Ukrainian]
6. Yakoob J., Khan M.R., Abbas Z., Jafri W., Azmi R. (2011) Helicobacter pylori: association with gall bladder disorders in Pakistan. Br. J. Biomed Sci.,68(2), 59–64.
7. Monstein HJ., Jonsson Y., Zdolsek J., Svanvik J. (2002) Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones. Gastroenterol., 37 (1),112–119.
8. Magalhaes Queiroz DM, Santos A. (2001) Isolation of a Helicobacter strain from the human liver. Gastroenterology, 121(4), 1023–1024.
9. Tsimmerman YaS, Mihaleva EN. (2003) Sostoyanie immunnosistemyi u bolnyih yazvennoy boleznnyu dvenadtsatiperstnoy kishki i vliyanie na nee sovremennoy terapii i immunomoduliruyuschih sredstv. Klin med.,1, 40-44.
10. Kazmirchuk VE, Maltsev DS. (2004) Rol tsitokiniv u viyavleni funktsionalnih porushen imunitetu. Liiki Ukrayini, 2,15-18. [in Ukrainian]
11. Drannik GN. (2005) Stroenie i funktsii immunnoy sistemyi. Klinichna imunologiya, alergologiya, infektologiya,1(04), 13-15. [in Ukrainian]
12. Speeckaert MM. Speeckaert R., Laute M. [et al.] (2012) Tumor necrosis factor receptors: Biology and therapeutic potential in kidney diseases, Am J Nephrol.,36, 261–270.
13. Zemskov AM. Zemskov VM. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii dlya prakticheskikh vrachey. M.:Triada-H.2011; 288. [in Russian].
14. Malfertheiner P, Mégraud M, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT [et al.] Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. Gut.2017;66:6–30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

Отримано 08.12.2020 р.