



Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоцииированного с вирусом Эпштейна – Барр

Т. Е. Афанасенкова, ORCID: 0000-0002-6796-5953, afanasenkova@jana.smgma@rambler.ru

Е. Е. Дубская, ORCID: 0000-0003-3565-4998, dubsckaia.elena@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;
214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме. Исследование предпринималось для оценки эффективности Циклоферона при использовании в комплексной терапии и для профилактики хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоцииированного с вирусом Эпштейна – Барр. В исследовании участвовали 105 пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом с эрозиями желудка, ассоциированным с вирусом Эпштейна – Барр, разделенных на 2 группы. 1-я группа (65 человек) – пациенты, которым помимо антихеликобактерной терапии назначался противовирусный препарат меглюмина акриданацетат (12,5% 2,0 мл внутримышечно, курс введения препарата зависел от количества копий на 10^5 клеток инфильтрата вируса Эпштейна – Барр). 2-я группа – 40 пациентов контроля, которым назначалась только антихеликобактерная терапия. В каждой группе пациенты распределялись в зависимости от степени тяжести заболевания и количества копий вируса Эпштейна – Барр на 10^5 клеток инфильтрата. Выявление *Helicobacter pylori* проводилось тремя методами: быстрым уреазным тестом, гистологическим исследованием мазков, сделанных из гастробиоптатов, и методом ПЦР биоптата. Для определения количества копий вируса Эпштейна – Барр на 10^5 клеток инфильтрата использовался метод ПЦР с набором реагентов для выявления ДНК вируса Эпштейна – Барр в клиническом материале с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени Амплисенс EBV-скрин-FL. У пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом с эрозиями желудка при выявлении герпесвирусной инфекции в слизистой оболочке желудка применение меглюмина акриданацетата в антихеликобактерной терапии снижает степень тяжести заболевания и частоту обострений. Индукторы интерферона, в частности меглюмина акриданацетат, относятся к новому классу противовирусных препаратов. Обладая бифункциональностью, меглюмина акриданацетат сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства.

Ключевые слова: хронический гастрит, эрозии желудка, *Helicobacter pylori*, вирус Эпштейна – Барр, меглюмина акриданацетат.

Для цитирования: Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е. Лечение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоцииированного с вирусом Эпштейна – Барр // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 13-19. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.002

The role of cycloferon in the treatment of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus

Tatyana E. Afanasenкова, ORCID: 0000-0002-6796-5953, afanasenkova@jana.smgma@rambler.ru

Elena E. Dubskaya, ORCID: 0000-0003-3565-4998, dubsckaia.elena@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia

Abstract. Evaluation of the effectiveness of cycloferon when used in complex therapy and for the prevention of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus. The study included 105 patients with chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with the Epstein – Barr virus, divided into 2 groups: group 1 (65 patients) – patients who were prescribed the antiviral drug cycloferon in addition to anti-helicobacter therapy (12,5% 2,0 ml intramuscularly, the course of administration of the drug depended on the number of copies per 10^5 cells of the Epstein – Barr virus infiltrate); group 2 (40 control patients), who were prescribed only anti-helicobacter therapy. In each group, patients were distributed depending on the severity of the disease and the number of copies of Epstein – Barr virus per 10^5 infiltrate cells. The detection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was carried out by three methods: a rapid urease test based on the results of a Helpil test, a histological examination of smears taken from

Гастроэнтерология. Гепатология

gastrobiopaths, and a PCR biopsy. To determine the number of Epstein – Barr virus copies per 105 infiltrate cells, the PCR method was used using reagent kits for detecting Epstein – Barr virus DNA in clinical material with real-time hybridization-fluorescence detection Amplisens Epstein – Barr virus-screen-FL. In patients with chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions, the use of meglumine acridone acetate in antihelicobacter therapy reduces the severity of the disease and the frequency of exacerbations. Interferon inducers, in particular meglumine acridone acetate, belong to a new class of antiviral drugs. Possessing bifunctionality, meglumine acridone acetate combines a wide range of pharmacological effects, which makes it possible to use it as a therapeutic and prophylactic agent.

Keywords: chronic gastritis, gastric erosion, *Helicobacter pylori*, Epstein – Barr virus, cycloferon, meglumine acridone acetate.

For citation: Afanasenkova T. E., Dubskaya E. E. The role of cycloferon in the treatment of chronic *Helicobacter pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus // Lechaschi Vrach. 2022; 2 (25): 13-19. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.002

Одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения занимает патология желудка. По результатам эпидемиологических массовых обследований хронический гастрит (ХГ) обнаруживают более чем у 50-80% взрослого населения индустрально развитых стран. Формирование ХГ, дуоденита и язвенной болезни примерно в 60-70% случаев наблюдается в молодом возрасте (20-30 лет) и преимущественно у мужчин [1].

В настоящее время ведущим этиологическим и патогенетическим фактором развития гастродуodenальных заболеваний считается инфицирование слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2, 3]. Многочисленные исследования его роли в патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) показывают, что антихеликобактерная терапия не всегда обеспечивает эрадикацию возбудителя и не сопровождается исчезновением воспалительных изменений в СОЖ даже при успешной эрадикации *H. pylori* [4, 5].

В последние годы появились сообщения о возможной триггерной роли герпесвирусов (ГВ), энтеровирусов, хламидий и других возбудителей, персистирующих в организме человека, в запуске иммунопатологических механизмов в различных органах и тканях [6-9]. При этом особую тропность к эпителию слизистой оболочки ЖКТ в связи с развитой в ней лимфоидной системой имеет вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [10, 11]. Результаты ряда исследований о роли ГВ в этиопатогенезе хронического воспаления СОЖ весьма противоречивы [12]. Имеются данные, согласно которым персистенция ГВ способствует деструкции СОЖ у взрослых пациентов. С другой стороны, в ряде работ приводятся доказательства отсутствия достоверного влияния представителей семейства *Herpesviridae* на морффункциональное состояние СОЖ [13, 14].

Вирусы семейства герпеса принимают непосредственное участие в патогенезе развития гастритов. *H. pylori* и герпесвирусная инфекция приводят к прогрессирующей деструкции слизистой оболочки гастродуodenальной области. Чем глубже степень повреждения СОЖ, тем чаще и в более разнообразном сочетании определяются представители этих семейств. Одним из наиболее распространенных представителей семейства ГВ является ВЭБ. ГВ имеют несколько общих характеристик: они существуют в латентном состоянии и обнаруживаются как в слизистых оболочках, так и различных органах. ВЭБ, как и другие вирусы этой группы, обладает способностью персистировать в организме многие годы, часто пожизненно [15].

Противовирусная защита обеспечивается различными механизмами, в том числе и механизмами неспецифической резистентности. Их своеобразие определяется ведущей ролью ряда факторов, таких как клеточная и тканевая невосприимчивость, температурная инактивация вирусов, система интерферонов, гуморальные бета-ингибиторы сыворотки крови [16]. Одним из ключевых параметров при введении в организм интерферон-индуцирующих препаратов, опре-

деляющих эффективность иммунного ответа, является профиль цитокинов – факторов, активирующих пролиферацию и дифференцировку клеток организма, которые контролируют процессы регенерации, ангиогенеза и метаболизма (И. Фрейдлин, 1998; С. Кетлинский, 1998). Важное значение имеют система мононуклеарных фагоцитов, микрофаги (нейтрофилы), натуральные киллеры и другие, причем различные реакции иммунитета и неспецифической защиты находятся в согласованном взаимодействии. Характер выздоровления при вирусных инфекциях во многом определяется состоянием Т-клеточного иммунитета.

Особую опасность представляет способность ряда вирусов блокировать первичный неспецифический иммунный ответ фагоцитов и подавлять синтез интерферона, что приводит к углублению иммунодефицита – угнетению функции макрофагов и нейтрофилов, блокаде рецепторов фактора некроза опухоли, возникновению лимфоцитопении, нарушению механизмов клеточной дифференцировки в системе Т- и В-лимфоцитов [17].

Транзиторная Т-клеточная иммуносупрессия, снижение функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, дисбаланс в системе интерферонов, сенсибилизация лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам определяют возможность развития затяжного течения инфекции и персистенции вирусов [18].

Введение в организм индукторов интерферона (эндогенная интерферонизация) имеет определенные преимущества перед использованием экзогенных интерферонов. При использовании индукторов синтезируется собственный интерферон, который, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладает антигенностью. Синтез эндогенного интерферона при использовании индукторов интерферона сбалансирован и контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от избытка интерферонов. Как правило, при назначении индукторов интерферона не возникает серьезных побочных эффектов, требующих их отмены.

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является Циклоферон (меглюмина акриданацетат, метилглюкамин акриданацетат), обладающий рядом фармакологических свойств (низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм и кумулированием в организме), которые позволили ему быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов.

Циклоферон как индуктор интерферонов обладает бифункциональным эффектом – способен подавлять репродукцию широкого спектра вирусов (ортамиксовирусы, парамиксовирусы, аденоvирусы, коронавирусы, ГВ, ВИЧ и др.) и выраженным иммунокорригирующим эффектом – нормализует

нарушения иммунной системы (вторичные иммунодефициты, характерные для вирусных инфекций). Поэтому Циклоферон включен в обязательный стандарт лечения при состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицитного синдрома [19].

Однако, несмотря на очевидные преимущества Циклоферона как самостоятельного иммуномодулятора, индуктора интерфероногенеза и как компонента базисной терапии, он применяется недостаточно широко. Циклоферон можно назначать одновременно с антибиотиками и витаминами, что снижает риск развития устойчивости микроорганизмов к препаратам [20]. Комплексное лечение основного заболевания поможет быстрее выздороветь, избежать развития неприятных осложнений.

В научной медицинской библиотеке конгресса США опубликовано около 200 экспериментальных, клинических и научных работ, посвященных изучению эффективности и безопасности Циклоферона при различных вирусных заболеваниях. Циклоферон входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации, согласно экспертному заключению об эффективности и безопасности препарата Циклоферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ, от 21.04.2014 № 208 (О. И. Киселев).

Целью данной работы было оценить эффективность Циклоферона при использовании в комплексной терапии и для профилактики хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр.

Материалы и методы исследования

Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с рекомендациями, приведенными в документах «Биоэтические правила проведения исследований на человеке и животных в учреждениях Российской академии медицинских наук» от 01.05.2016 г., «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации с внесенными изменениями на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.», Приказ МЗ РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Настоящее исследование выполнялось на базе ОГБУЗ поликлиник № 2 и № 3 Смоленска. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ СОГМУ МЗ РФ, протокол № 36 от 11.10.2016 г.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование носило характер открытого, сравнительного, когортного, методом поперечного среза, проспективного [21]. Критериями включения в исследование были: ХГ с эрозивным поражением (хронические эрозии, локализующиеся в антральном отделе желудка в течение длительного времени, так называемые полные эрозии), верифицированный на основании клинико-лабораторных, морфологических, гистологических и инструментальных методов исследования в соответствии с «Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» (В. Т. Ивашкин и др., 2018); выявление вируса Эпштейна – Барр и *H. pylori* в СОЖ.

Критериями исключения явились: кишечная метаплазия СОЖ; гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными средствами; желудочно-кишечные кровотечения, выраженные сердечно-сосудистые, системные, онкологические и психические заболевания.

Нами проведено обследование 105 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, в среднем $45,81 \pm 9,65$ года, с хроническим *H. pylori*-индуцированным гастритом с эрозиями желудка, ассоциированным с вирусом Эпштейна – Барр. Длительность заболевания находилась в пределах от 2 до 18 лет, в среднем $5,5 \pm 2,6$ года.

Диагноз установлен на основании клинико-анамнестических данных, результатов гастроскопии с биопсией СОЖ.

В ходе эндоскопического исследования производился забор трех биопсийных образцов как из антрального отдела, так и из тела желудка. Стерилизацию инструмента, исключающую дополнительную контаминацию биоптатов, проводили в соответствии с Федеральным законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ» и СанПиН (СП 3.1.125-03), МУ 3.5.1937-04 «Дезинфектология, очистка, дезинфекция и стерилизация эндоскопов и инструментов к ним» от 04.03.2004 г. № 35, 1937-04, а также в соответствии со стандартами Европейского совета гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) и Ассоциации специалистов по инфекционной работе и эпидемиологии (APIC). Подтверждение колонизации слизистой желудка *H. pylori* проводилось одновременно тремя методами – быстрым уреазным тестом [22, 23], гистологическим исследованием мазков, приготовленных из гастробиоптатов, и методом ПЦР биоптата. Время от взятия материала до доставки в лабораторию не превышало 1 часа. Биоптаты помещались в 0,9% физиологический раствор для исследования методом ПЦР или в 10% раствор формалина для гистологического исследования. Оценка степени обсемененности *H. pylori* определялась по скорости наступления положительного уреазного теста и максимальному количеству микробных тел в поле зрения. Степень тяжести хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка оценивалась по степени обсеменения СОЖ *H. pylori* и количеству обострений в год. Обсемененность СОЖ *H. pylori*+++ оценивалась как 3 балла, ++ – 2 балла, + – в 1 балл, отсутствие *H. pylori* – 0 баллов; три и более обострений в год оценивались как 3 балла, 2 – 2 балла, 1 – 1 балл, обострение не каждый год – 0 баллов. При 5-6 баллах степень тяжести течения хронического гастрита расценивалась как тяжелая, 3-4 – средняя, 0-2 – легкая.

Для определения количества копий ВЭБ на 10^5 клеток инфильтрата использовался метод ПЦР с набором реагентов для выявления ДНК ВЭБ в клиническом материале с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени Амплисенс EBV -скрин-FL.

Всем пациентам лечение проводилось амбулаторно согласно Стандартам диагностики и лечения болезней органов пищеварения [24-27].

Пациенты были разделены на 2 группы: 65 пациентам 1-й группы помимо антихеликобактерной терапии (АХТ) назначался противовирусный препарат Циклоферон; 40 пациентам 2-й группы (контрольная) назначалась только АХТ (табл. 1). В каждой группе пациенты в зависимости от степени тяжести заболевания распределялись на подгруппы. В зависимости от степени тяжести течения ХГ, пациенты получали следующие схемы АХТ: при тяжелом течении – четырехкомпонентную 14-дневную (омепразол – 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды, Де-Нол – 120 мг 4 раза в день, кларитромицин – по 500 мг 2 раза в день, Флемоксин Солютаб – 1000 мг 2 раза в день); при средней степени тяжести – трехкомпонентную 10-дневную (омепразол – 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды, кларитромицин – по 500 мг 2 раза в день, Флемоксин Солютаб – 1000 мг 2 раза в день); при легкой степени тяжести – трехкомпонентную 7-дневную (омепразол – 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды, клари-

Гастроэнтерология. Гепатология

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести течения хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр [таблица составлена авторами] / Distribution of patients depending on the severity of chronic *H. pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein - Barr virus [table compiled by the authors]

Степень тяжести хронического гастрита	1-я группа (n ₁ = 65)	2-я группа (n ₂ = 40)
Тяжелое течение (1-я подгруппа)	18 (27,69%)	20 (50%)
Средней степени тяжести течение (2-я подгруппа)	23 (35,38%)	6 (15%)
Легкой степени тяжести течение (3-я подгруппа)	15 (23,08%)	7 (17,5%)
Степень тяжести, не требующая лечение ВЭБ (4-я подгруппа)	9 (13,85%)	7 (17,5%)

Примечание. n — число пациентов.

тромицин — по 500 мг 2 раза в день, Флемоксин Солютаб — 1000 мг 2 раза в день).

Всем пациентам 1-й группы наблюдения в дополнение к АХТ, в зависимости от числа копий ВЭБ, назначался противовирусный препарат Циклоферон — 12,5% 2,0 мл внутримышечно [28].

В 1-й подгруппе из 18 пациентов, у которых в СОЖ было от 10 001 и более копий на 10⁵ клеток инфильтрата ВЭБ, частота

обострений составляла 4-5 раз в год и чаще, течение заболевания расценивалось как тяжелое. Больные получали четырехкомпонентную АХТ в течение 14 дней и Циклоферон 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й, 18-й, 20-й, 22-й, 2-й, 26-й, 28-й день — курс лечения — 15 инъекций. Через 14 дней, затем через 6 и 12 месяцев проводились повторные курсы введения Циклоферона 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й, 18-й, 20-й, 22-й, 24-й, 26-й, 28-й день.

Во 2-й подгруппе, состоявшей из 23 человек, число копий ВЭБ в СОЖ было от 1001 на 10⁵ до 10 000 на 10⁵ клеток инфильтрата, у них течение заболевания расценивалось как средней степени тяжести, сопровождавшееся 2-3 обострениями в год. Пациентам в дополнение к трехкомпонентной 10-дневной АХТ назначался Циклоферон 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й, 26-й, 29-й день, курс лечения — 12 инъекций, через 14 дней, затем через 6 месяцев — курс введения Циклоферона 12,5% 2,0 мл внутримышечно повторялся по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20, 23, 26, 29-й день. 3-я подгруппа из 15 человек с легким течением заболевания — число копий ВЭБ в СОЖ от 101 на 10⁵ до 1000 на 10⁵ клеток инфильтрата, обострения заболевания были 1-2 раза в год. В дополнение к трехкомпонентной 7-дневной АХТ пациенты получали Циклоферон 12,5% 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 1-й, 20-й, 23-й день, курс лечения — 10 инъекций, затем для поддержания эффекта — по одной инъекции через 5 дней 5 раз (курс 5 инъекций).

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести течения хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, в зависимости от проводимой терапии [таблица составлена авторами] / Distribution of patients depending on the severity of chronic *H. pylori*-induced gastritis with gastric erosions associated with Epstein – Barr virus, depending on the therapy [table compiled by the authors]

Степень тяжести	Время возникновения обострения	1-я группа (n ₁ = 65)		2-я группа (n ₂ = 40)		χ ²	
		Количество пациентов с наличием или отсутствием обострений заболевания					
		Есть обострения заболевания	Нет обострения заболевания	Есть обострения заболевания	Нет обострения заболевания		
Тяжелая	Через год	2	16	8	12	4,077 p < 0,05	
	Через 2 года	1	17	7	13	4,942 p < 0,05	
Всего пациентов		n _{T1} = 18		n _{T2} = 20			
Средняя	Через год	3	20	4	2	4,831 p < 0,05	
	Через 2 года	1	22	3	3	4,943 p < 0,05	
Всего пациентов		n _{C1} = 23		n _{C2} = 6			
Легкая	Через год	1	14	4	3	4,348 p < 0,05	
	Через 2 года	1	14	3	4	4,202 p < 0,05	
Всего пациентов		n _{L1} = 15		n _{L2} = 7			
Не требующая лечения	Через год	1	8	2	5	0,781 p > 0,05	
	Через 2 года	1	8	1	6	0,036 p > 0,05	
Всего пациентов		n _{H1} = 9		n _{H2} = 7			

Примечание. n₁ — число пациентов 1-й группы; n₂ — число пациентов 2-й группы; n_{T1} и n_{T2} — число пациентов 1-й и 2-й группы тяжелого течения ХГ; n_{C1} и n_{C2} — число пациентов 1-й и 2-й группы среднетяжелого течения ХГ; n_{L1} и n_{L2} — число пациентов 1-й и 2-й группы легкого течения ХГ; ХГ — хи-квадрат расчетный; p — уровень значимости.

В 4-й подгруппе наблюдения, состоявшей из 9 человек, число копий ВЭБ в СОЖ было до 100 на 10^5 клеток инфильтрата, заболевание протекало легко, обострения были 1 раз в 4-6 лет. Трехкомпонентная АХТ сроком на 7 дней назначалась только тем пациентам, у которых в СОЖ был выявлен *H. pylori*, и всем пациентам с целью профилактики назначался Циклоферон 12,5% – 2,0 мл внутримышечно по схеме 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й день, курс лечения – 10 инъекций.

Пациенты 2-й группы (контрольная из 40 человек) получали только АХТ, которая зависела от степени тяжести течения заболевания: 1-я подгруппа, тяжелое течение – обострения более 4-5 раз в год – четырехкомпонентная 14-дневная (20 человек); 2-я подгруппа, течение заболевания средней степени тяжести с обострениями 2-3 раза в год – трехкомпонентная терапия в течение 10 дней (6 больных). 3-я и 4-я подгруппы из 14 человек с легким течением заболевания (обострения 1-2 раза в год) получали трехкомпонентную АХТ в течение 7 дней.

Для статистической обработки результатов использовался непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона χ^2 . Статистическая обработка данных проводилась ручным методом. Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении сравнения эффективности лечения Циклофероном по подгруппам и между 1-й и 2-й группами были выявлены следующие различия (табл. 2).

При тяжелом течении хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоцииированного с ВЭБ, у пациентов из 1-й группы наблюдения обострение через год после успешной эрадикации *H. pylori* отмечалось только у 2 человек, а во 2-й группе – у 8 человек. Через 2 года после лечения в 1-й группе наблюдения обострение было у 1 человека, а во второй – у 7 человек. При сравнении результатов лечения пациентов 1-й и 2-й групп с тяжелой степенью тяжести через год и два года было достоверно меньше обострений заболевания в 1-й группе по сравнению со 2-й ($\chi^2 = 4,077$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,942$, $p < 0,05$ соответственно).

Статистически достоверная разница выявлялась при сравнении результатов лечения пациентов со среднетяжелой степенью течения заболевания, в 1-й группе обострение хронического *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоцииированного с ВЭБ, было через год у 3 человек, во 2-й – у 4 человек, а через 2 года после лечения в 1-й группе наблюдения обострение было у 1 человека, а во 2-й – у 3 человек ($\chi^2 = 4,831$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,943$, $p < 0,05$ соответственно).

Через год после лечения обострение отмечалось в 1-й группе наблюдения при легкой степени тяжести заболевания у одного пациента, а во 2-й – у 4 человек ($\chi^2 = 4,348$, $p < 0,05$). Через 2 года после лечения в 1-й группе наблюдения обострение было у 1 человека, а во 2-й – у 3 человек ($\chi^2 = 4,202$, $p < 0,05$), что указывает на статистически достоверную разницу между группой наблюдения (1-й) и контрольной группой (2-й).

При сравнении результатов лечения пациентов четвертых подгрупп, у которых число копий ВЭБ было до 100 на 10^5 клеток инфильтрата и заболевание протекало легко, статистически достоверной разницы выявлено не было, в 1-й группе обострение ХГ, ассоцииированного с *H. pylori* и ВЭБ, произошло через год у 1 человека, а во 2-й – у 2 человек, а через 2 года после лечения обострение отмечалось у 1 человека в каждой группе наблюдения ($\chi^2 = 0,781$, $p > 0,05$; $\chi^2 = 0,036$, $p > 0,05$ соответственно).

Обсуждение результатов

При сравнении пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения прослеживалось достоверное отличие в течении хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, в зависимости от проводимого лечения. Обладая тропизмом к эпителиальным клеткам верхних отделов пищеварительной системы, ВЭБ утяжелял клиническую картину ХГ, способствовал более частому обострению гастрита.

Ориентируясь на количество копий ВЭБ в СОЖ, мы можем планировать тяжесть течения ХГ и решать, какую терапию проводить пациенту, что позволяет избежать повторных курсов приема антибиотиков и предотвратить развитие дисбактериоза кишечника, сократить число обострений заболевания, определить длительность назначения противовирусного препарата Циклоферон, что значительно сократит финансовые затраты пациента.

Противовирусное действие Циклоферона связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Противовирусная активность характерна для α - и β -интерферонов, повышение уровня которых обеспечивает широкий спектр профилактического и лечебного действия Циклоферона при различных вирусных инфекциях, предупреждая их рецидивы. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивает количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках. Циклоферон начинает индуцировать ранний интерферон через 4–8 часов, пик достигается на 8 часах, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 часов. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцированный Циклофероном, сохраняется в течение 72 часов, активность интерферона в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией Циклоферона.

Циклоферон обладает выраженной иммуномодулирующей активностью. Препарат действует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях. Именно поэтому препарат включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита [28]. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию γ -интерферона. При повышении его выработки Циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+ (T-лимфоцитов). Курсовое применение Циклоферона достаточно эффективно у больных хроническими и рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, а также вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловирусами, ВЭБ, вирусами гепатита.

Циклоферон корректирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высоковоидных, т. е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/ Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Системное применение Циклоферона при различных вирусных заболеваниях связано с ингибированием роста клеток, модуляцией их дифференцировки и синтеза мембранных рецепторов,

Гастроэнтерология. Гепатология

а также с действием на различные звенья системы иммунитета совместно с гормонами и нейромедиаторами [29, 30].

Таким образом, включение Циклоферона в схемы терапии пациентов с хроническим эрозивным хеликобактериозным гастритом, ассоциированным с ВЭБ, способствует повышению иммунного ответа организма на возбудители, что в свою очередь уменьшает степень повреждения СОЖ и как следствие – увеличивает длительность безрецидивного течения заболевания.

Все пациенты получили терапию Циклофероном в полном объеме, нежелательных явлений на введение препарата не отмечалось.

Заключение

Таким образом, присутствие в СОЖ ВЭБ утяжеляет течение ХГ с эрозиями желудка, индуцированного с *H. pylori*, количество копий ВЭБ оказывает влияние на степень тяжести данного заболевания. Чем выше было количество копий ВЭБ в СОЖ, тем чаще наблюдались обострения ХГ и тяжелее протекало заболевание. Ориентируясь на количество микробных тел *H. pylori* и количество копий ВЭБ в СОЖ, можно решить вопросы о том, какую АХТ и на какой срок необходимо назначить пациенту, что позволит избежать повторных курсов приема антибиотиков и предотвратить развитие дисбактериоза кишечника, достигнуть длительной ремиссии заболевания.

Применение Циклоферона снижает частоту обострений, что позволяет использовать его для индивидуализации выбора средств и сроков лечения, для оценки эффективности проводимой терапии хронического *H. pylori*-индуцированного гастрита с эрозиями желудка, ассоциированного с ВЭБ, а также сократить финансовые затраты на лечение.

Индукторы интерферона, в частности Циклоферон, относятся к новому классу противовирусных препаратов. Обладая бифункциональностью, Циклоферон сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Благодаря хорошей переносимости препарат с успехом применяется у пациентов разных возрастных групп.

Выходы

Применение Циклоферона в основных схемах лечения хронического эрозивного хеликобактерного гастрита, ассоциированного с ВЭБ, курс которого зависел от тяжести поражения СОЖ, достоверно снижало частоту развития обострений заболевания.

Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата в схемы терапии пациентов с данной патологией. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Вернигородский С. В. Анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка и их особенности при хроническом гастрите // Наука молодых. 2014; 1: 37-4315.
[Vernigorodskii S. V. Analysis of structural changes in the gastric mucosa and their features in chronic gastritis // Science of the young. 2014; 1: 37-4315.]
2. Корсунский А. А., Шербаков П. Л., Исаков В. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М.: Медпрактика, 2001. 168 с.
[Korsunskii A. A. Helicobacteriosis and diseases of the digestive organs in children. M.: Medpraktika, 2001: 168.]
3. Краснова Е. Е. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогноз, лечебно-реабилитационные мероприятия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иваново, 2005. 40 с.
[Krasnova E. E. Diseases of the stomach and duodenum in children (pathogenetic mechanisms, diagnosis, prognosis, treatment and rehabilitation measures): autoref. dis. ... doctor of medical Sciences. Ivanovo, 2005. 40 p.]
4. Баранов А. А., Климанская Е. В., Римарчук Г. В. Детская гастроэнтерология. М., 2002. 592 с.
[Baranov A. A. et al. Children's gastroenterology. M., 2002. 592 p.]
5. Шербаков П. Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // Русский медицинский журнал. 2003; 3 (11): 107-112.
[Sherbakov P. L. Questions of pediatric gastroenterology // Russian Medical Journal. 2003; 3 (11): 107-112.]
6. Волинец Г. В., Хавкин А. И., Филатов Ф. П. К вопросу об этиологии аутоиммунного гастрита у детей // Медлайн Экспресс. 2004; 8-9: 6-8.
[Volinets G. V., Havkin A. I. Filatov F.P. On the question of the etiology of autoimmune gastritis in children // Medline Express. 2004; 8-9: 6-8.]
7. Рябчук Ф. Н. Роль персистирующих и латентных инфекций в эволюции патологического процесса у детей / Сб. научных работ кафедры педиатрии № 2 с курсом гастроэнтерологии, посвященный 50-летию кафедры. Актуальные проблемы педиатрии. СПб, 2004. С. 126-135.
[Ryabchuk F. N. The role of persistent and latent infections in the evolution of the pathological process in children. Collection of scientific papers of the Department of Pediatrics No. 2 with the course of gastroenterology, dedicated to the 50th anniversary of the department. Current problems of pediatrics. 2004. P. 126-135.]
8. Сидорова И. С., Черниченко И. Н. Внутриутробные инфекции: хламидии, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1998; 3: 7-13.
[Sidorova I. S., Chernichenko I. N. Intrauterine infections: chlamydia, mycoplasmosis, herpes, cytomegaly // Russian Bulletin. perinatology and pediatrics. 1998; 3: 7-13.]
9. Yarilin D. A., Valiando J., Posnett D. N. A mouse herpesvirus induces relapse of experimental autoimmune arthritis by infection of the inflammatory target tissue // Jurnal of Immunologi. 2004; 173: 5238-5246.
10. Grinstein S., Preciado M. V., Gattuso P., Chabay P. A., Warren W. H., De Matteo E., Gould V. E. Demonstration of Epstein Barr virus in carcinomas of various sites // Cancer Res. 2002; 17 (62): 4876-4878.
11. Zhang Y., Molot R. Severe gastritis secondary to Epstein Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa // Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127 (4): 478-480.
12. Крамарев С. А. Герпесвирусные инфекции у детей // Medicus Amicus. 2003; 4: 8-9.
[Kramarev S. A. Herpesvirus infections in children // Medicus Amicus. 2003; 4: 8-9.]
13. Новикова В. П. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2006; 2: 117-120.
[Novikova V. P. Herpetic infections in chronic gastritis in people of different ages // Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy named after I. I. Mechnikov. 2006; 2: 117-120.]
14. Петровский А. Н. Эпштейна – Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2008; 3: 87-90.
[Petrovskii A. N. Epstein-Barr viral infection in non-helicobacter chronic gastritis in people of different ages // Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy named after I. I. Mechnikov. 2008; 3: 87-90.]
15. Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Сарсанова Ж. Ш., Жарова М. А., Литвиненко Е. Н., Щепеткова И. Н., Чистова Л. И., Пичужкина О. В., Гусева Т. С., Паршина О. В. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2003: 11-19.
[Malashenkova I. K., Didkovskij N. A., Sarsaniya Zh. Sh., Zharova M. A., Litvinenko E. N., Shchepetkova I. N., Chistova L. I., Pichuzhkina O. V., Guseva T. S., Parshina O. V. Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: issues of diagnosis and treatment // The attending physician. 2003: 11-19.]

16. Исаков В. А., Романцов М. Г., Каболова И. В., Ерофеева М. К., Водейко Л. П., Смагина А. Н. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ // РМЖ. 2011; 23: 14-20.
 [Isakov V. A., Romancov M. G., Kabolova I. V., Erofeeva M. K., Vodeiko L. P., Smagina A. N. The effectiveness of Cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections // Russian medical journal. 2011; 23: 14-20.]
17. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 363 с.
 [Ershov F. I., Romancov M. G. Medicines used for viral diseases. A guide for doctors. M.: GEOTAR-Media, 2007. 363 p.]
18. Хайтов Р. М. Иммунология : структура и функции иммунной системы: учебное пособие – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 68 с.
 [Haitov R. M. Immunology: structure and functions of the immune system: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 68 p.]
19. Исаков В. А., Беляева Т. В., Рахманова А. Г. и др. Клиника и терапия современного гриппа. Методические рекомендации для врачей. СПб, 2009. 106 с.
 [Isakov V. A., Belyaeva T. V., Rahmanova A. G. i dr. Clinic and therapy of modern influenza. Methodological recommendations for doctors. SPb, 2009. 106 p.]
20. Исаков В. А., Романцов М. Г., Каболова И. В., Ерофеева М. К., Водейко Л. П., Смагина А. Н. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ // Регулярные выпуски «РМЖ». 27.10.2011; 23: 14-20.
 [Isakov V. A., Romancov M. G., Kabolova I. V., Erofeeva M. K., Vodeiko L. P., Smagina A. N. The effectiveness of Cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections // Regular issues of «RMJ». 27.10.2011; 23: 14-20.]
21. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
 [Vlasov V. V. Introduction to evidence-based medicine. M.: Media Sfera, 2001. 392 p.]
22. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Хомерики С. Г., Белоусова Н. Л., Ли И. А. Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Хронический гастрит. Методические рекомендации. М., 2011. 34 с.
 [Central research Institute of gastroenterology of the Department of health of Moscow. Chronic gastritis. Methodical recommendation. M., 2011. 34 p.]
23. Бунова С. С., Рыбкина Л. Б., Бакалов И. А., Конин Е. Ж., Шамшев Ю. В. Методы диагностики инфекции Helicobacter pylori: современное состояние вопроса // Молодой ученый. 2012; 12: 540-543.
 [Bunova S. S., Ribkina L. B., Bakalov I. A., Kopin E. J., Shamshev Yu. V. Methods of diagnosis of Helicobacter pylori infection: the current state of the issue // Young scientist. 2012; 12: 540-543.]
24. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // РЖГГК. 2018; 1 (28): 55-77.
 [Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A. i dr. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adult // RZHGGK. 2018; 1 (28): 55-77.]
25. Буторова Л. И., Ардатская М. Д., Осадчук М. А., Кадникова Н. Г., Лукьянова Е. И., Плавник Р. Г., Саютина Е. В., Топчий Т. Б., Туаева Е. М. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori // Терапевтический архив. 2020; 92 (4): 64-69.
 [Butorova L. I., Ardatskaya M. D., Osadchuk M. A., Kadnikova N. G., Lukyanova E. I., Plavnik R. G., Sayutina E. V., Topchii T. B., Tuueva E. M. Comparison of the clinical and metabolic efficacy of pre-and probiotics during the optimized protocols of eradication therapy of Helicobacter pylori infection // Therapeutic archive. 2020; 92 (4): 64-69.]
26. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В., Королев М. П., Андреев Д. Н., Баранская Е. К., Бурков С. Г., Деринов А. А., Ефетов С. К., Лапина Т. Л., Павлов П. В., Пирогов С. С., Ткачев А. В., Трухманов А. С., Федоров Е. Д., Шептулин А. А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 1 (30): 49-70.
 [Ivashkin V. T., Maev I. V., Carkov P. V., Korolev M. P., Andreev D. N., Baranskaya E. K., Burkov S. G., Derinov A. A., Efetov S. K., Lapina T. L., Pavlov P. V., Pirogov S. S., Tkachev A. V., Truhmanov A. S., Fedorov E. D., Sheptulin A. A. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society) // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 1 (30): 49-70.]
27. Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е., Эдельштейн И. А. Способ лечения хронического эрозивного гастрита, ассоциированного с Helicobacter pylori и вирусом Эпштейна – Барр / Патент РФ № 2681919, 2019. Бюл. № 8.
 [Afanasenkova T. E., Dubskaya E. E., Edelshtein I. A. A method for the treatment of chronic erosive gastritis associated with Helicobacter pylori and Epstein – Barr virus Patent of the Russian Federation. No. 2681919, 2019. Byul. No. 8.]
28. Алимбарова Л. М. Применение циклоферона для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Клиническая медицина. 2015; 93 (3): 57-63.
 [Alimbarova L. M. The use of cycloferon for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections // Clinical medicine. 2015; 93 (3): 57-63.]
29. Бажanova Е. Д. Обзор литературы циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 7 (75): 40-44.
 [Bazhanova E. D. Literature review of cycloferon: mechanism of action, functions and application in the clinic // Experimental and clinical pharmacology. 2012; 7 (75): 40-44.]
30. Исаков Д. В., Исаков В. А. Циклоферон: механизм действия и новые перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. 2015; 9: 46-51.
 [Isakov D. V., Isakov V. A. Cycloferon: the mechanism of action and new prospects of application in clinical practice // Clinical medicine. 2015; 9: 46-51.]

Сведения об авторах:

Афанасенкова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом геронтологии ФДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; afanasesenkova.tatjanasgma@rambler.ru

Дубская Елена Евгеньевна, ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом геронтологии ФДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; dubskaia.elena@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana E. Afanasesenkova, MD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, polyclinic therapy with a course of geriatrics of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia; afanasesenkova.tatjanasgma@rambler.ru

Elena E. Dubskaya, Assistant of the Department of General Medical Practice, polyclinic therapy with a course of geriatrics of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28; dubskaia.elena@yandex.ru