

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.33-002.44-06-006.6-022:579.842.17

Белая О.Ф.¹, Гуткин Д.С.², Волчкова Е.В.¹, Сундукова А.Н.², Карева Е.Н.^{1,3}, Кочина Н.А.³, Краснощок Е.В.³, Малолетнева Н.В.¹, Шабалина О.Ю.¹, Туаева А.О.⁴

УРОВНИ ИЛ-4 И ИЛ-8 В СЫВОРОТКЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРИТАМИ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Пензенская ОКБ имени Н.Н. Бурденко, 440026, г. Пенза, Россия, ул. Лермонтова, д. 28;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ГБУЗ ИКБ № 2, 105275, г. Москва, Россия, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15

Локальное воспаление при инфекции *H. pylori* характеризуется инфильтрацией слизистой желудка нейтрофилами и специфическими лимфоцитами, увеличением продукции иммунорегуляторных, про- и противовоспалительных цитокинов. ИЛ-4 является наиболее важным регуляторным цитокином, играющим роль в огромном количестве иммунных и неиммунных функций. ИЛ-8 является мощным ангиогенным фактором и хемоаттрактантом, его присутствие в циркуляции может оказывать системное провоспалительное действие на организм. При инфекции *H. pylori* ИЛ-4 и ИЛ-8 изучены недостаточно. **Цель** - установить сывороточные уровни ИЛ-4 и ИЛ-8 у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. **Материалы и методы.** Обследовано 95 пациентов гастроэнтерологического отделения, из них 37 мужчин и 58 женщин (средний возраст 59 лет): 53 пациента – с диагнозом хронического активного гастрита (ХАГ, в том числе эрозивного гастродуоденита) и 42 – с диагнозом язвенной болезни (ЯБ). Больные были условно разделены на 4 подгруппы: ЯБ (без подтверждения присутствия у больных *H. pylori* по данным общепринятых методов), ЯБ+*H. pylori* (больные с присутствием *H. pylori*), ХАГ и ХАГ+*H. pylori*. **Результаты.** Повышение в сыровотке уровней ИЛ-4 (выше 10 пг/мл) отмечено всего у 50,7% больных, приблизительно с одинаковой частотой у больных ХАГ и ЯБ, а повышение уровней сывороточного ИЛ-8 (выше 0,062 нг/мл) – у большинства больных (90%), а наиболее высокие уровни ИЛ-8 выявлены у больных ЯБ+*H. pylori*. В первом анализе сыровотки 31% больных имели повышенные уровни ИЛ-8 при отсутствии ИЛ-4, в то время как во втором анализе – уже 62% больных ($p \leq 0,01$). Это свидетельствовало о резком двукратном снижении продукции ИЛ-4 всего за несколько дней между двумя анализами. **Заключение.** Учитывая то, что повышение уровней ИЛ-8 в сыровотке крови найдено у большего числа больных, чем ИЛ-4, который, кроме того, раньше перестает определяться в сыровотке, можно полагать, что продукция и противовоспалительный эффект ИЛ-4 являются недостаточными у части больных гастритами и язвенной болезнью. На этом фоне повышенные уровни ИЛ-8 могут способствовать поддержанию воспаления у значительного числа больных, а также снижать эффективность эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *H. pylori* инфекция; хронический гастрит; язвенная болезнь; интерлейкин 4; интерлейкин 8.

Для цитирования: Белая О.Ф., Гуткин Д.С., Волчкова Е.В., Сундукова А.Н., Карева Е.Н., Кочина Н.А., Краснощок Е.В., Малолетнева Н.В., Шабалина О.Ю., Туаева А.О. Уровни ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыровотке больных хроническими гастритами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(1): 4-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-1-4-10>.

Belaia O.F.¹, Gutkin D.C.², Volchkova E.V.¹, Sundukova A.N.², Kareva E.N.^{1,3}, Kochina N.A.³, Krasnoschok E.V.³, Maloletneva N.V.¹, Shabalina O.Y.¹, Tuayeva A.O.⁴

THE LEVELS OF IL-4 AND IL-8 IN SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND ULCERATIVE DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Health Ministry (Sechenov University), 119991, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, bld. 2, Russia;

² Penza OKB im. N.N. Burdenko, 440026, Penza, ul. Lermontova, 28, Russia;

³ The Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997;

⁴ GBUZ IKB № 2, 105275 Moscow, Building 15-1, 8 Sokolinoy Gory str., Russia

Local inflammation in *H. pylori* infection is characterized by infiltration of the gastric mucosa by neutrophils and specific lymphocytes, an increase in the production of immunoregulatory, pro- and anti-inflammatory cytokines. IL-4 is the most important regulatory cytokine that plays a role in a huge number of immune and non-immune functions. IL-8 is a potent angiogenic factor and chemoattractant, its presence in the circulation can have a systemic pro-inflammatory effect on the body. IL-4 and IL-8 in

Для корреспонденции: Белая Ольга Федоровна, доктор мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней ПИМГУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), E-mail: infection.mma@mail.ru

H. pylori infection has been studied insufficiently. **The goal** is to establish serum levels of IL-4 and IL-8 in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and duodenal ulcer. **Materials and methods.** 95 patients of the gastroenterological department were examined, of them 37 men and 58 women (mean age 59 years): 53 patients diagnosed with chronic active gastritis (CAG, including erosive gastroduodenitis) and 42 patients diagnosed with peptic ulcer (PU). Patients were conditionally divided into 4 subgroups: PU (without confirming the presence in patients with Hp according to generally accepted methods), PU + Hp (patients with the presence of Hp), CAG and CAG + Hp. **Results.** An increase in serum IL-4 levels (above 10 pg / ml) was observed in only 50.7% of patients, with approximately the same frequency in patients with CAG and PU, and an increase in serum IL-8 levels (above 0.062 ng / ml) – in most patients (90%), and the highest levels of IL8 were detected in patients with PU + Hp. In the first analysis, 31% of patients had elevated levels of IL-8 in the absence of IL-4, while in the second analysis – already 62% of patients ($p \leq 0.01$). This indicated a sharp twofold decrease in the production of IL-4 in just a few days between the two analyzes. **Conclusion.** Considering that an increase in serum levels of IL-8 is found in a larger number of patients than IL-4, which, moreover, ceases to be detected in serum, it can be assumed that the production and anti-inflammatory effect of IL-4 are insufficient in some patients with gastritis and peptic ulcer disease. Against this background, elevated levels of IL-8 can help maintain inflammation in a significant number of patients, as well as reduce the effectiveness of eradication therapy.

Key words: *H. pylori* infection; chronic gastritis; peptic ulcer disease; interleukin 4; interleukin 8.

For citation: Belaia O.F., Gutkin D.C., Volchkova E.V., Sundukova A.N., Kareva E.N., Kochina N.A., Krasnoshchok E.V., Maloletneva N.V., Shabalina O.Y., Tuaveva A.O. Levels of IL-4 and IL-8 in the serum of patients with ulcerative disease of stomach and duodenum. *Epidemiologiya I infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(1): 4-10. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-1-4-10>.

For correspondence: **Belaia Olga Fedorovna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 119991, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, bld. 2, Russia, e-mail: ofbelaya@mail.ru

Information about authors:

Belaia O.F., <https://orcid.org/0000-00022722-1335>
 Gutkin D.C., <https://orcid.org/0000-0003-2025-2929>
 Volchkova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>
 Sundukova A.N., <https://orcid.org/0000-0001-7360-3791>
 Kareva E.N., <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>
 Kochina N.A., <https://orcid.org/0000-0001-7748-0071>
 Krasnoshchok E.V., <https://orcid.org/0000-0003-3538-1977>
 Maloletneva N.Y., <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>
 Shabalina O.Y., <https://orcid.org/0000-0002-0711-1913>
 Tuaveva A.O., <https://orcid.org/0000-0002-5956-9897>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was supported by the “Russian Academic Excellence Project 5-100”.

Received 19.03.2019

Accepted 26.04.2019

Введение

H. pylori способна сохраняться в желудке человека на протяжении десятилетий и способствует развитию гастритов, пептических язв и рака желудка, которые связаны с развитием и последующим сохранением хронического воспаления желудка [1].

H. pylori обычно приобретает в детстве, инфицирование приводит к привлечению в желудок иммунных и воспалительных клеток [2]. Генетически разнообразные штаммы *H. pylori* обуславливают воспалительный ответ хозяина разной степени, что приводит к развитию различных патологических состояний [3-6].

Локальное воспаление при инфекции *H. pylori* характеризуется инфильтрацией слизистой желудка нейтрофилами и специфическими лимфоцитами, увеличением продукции иммунорегуляторных, про- и противовоспалительных цитокинов [7]. Обширная цитокиновая сеть запускает комплекс местных защитных реакций, вовлекает все типы клеток-эффекторов в элиминацию патогена и восстановление целостности клеток, регулирует

в организме процессы пролиферации и дифференцировки [8, 9].

Интерлейкин-4 является многофункциональным цитокином, многие типы клеток отвечают на него [10]. История ИЛ-4 начинается с его способности усиливать пролиферативные ответы В-клеток на антииммуноглобулиновые антитела [11]. ИЛ-4 может действовать как фактор роста Т-клеток и тучных клеток [8, 9], ИЛ-4 является переключателем IgG1 [12] и IgE [13].

ИЛ-4 является наиболее важным регуляторным цитокином, играющим роль в огромном количестве иммунных и неиммунных функций [14]. Новые данные о его роли в энергетическом метаболизме, регенерации мышц, обучении и памяти [15] обуславливают необходимость его дальнейшего изучения.

Кроме того, ИЛ-4 играет патологическую роль при внутриклеточных инфекциях и аллергических заболеваниях, таких как астма и экзема. Лейкоциты, включая эозинофилы, тучные клетки, базофилы, НКТ-клетки и недавно описанные врожденные

лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) являются потенциальными источниками врожденного IL-4 *in vivo* [16]. В частности, эозинофилы сохраняют предварительно образованный IL-4 в внутриклеточных кристаллоидных гранулах, которые быстро секретируются при активации клеток [1]. Перепроизводство IL-4 усиливает восприимчивость к внутриклеточным микробным патогенам, нарушая у хозяина баланс TH1/ TH2 [16].

В супернатантах культур периферических мононуклеарных клеток людей, инфицированных *H. pylori*, выявляются значительные количества ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. Комплексность иммунного ответа на *H. pylori* проявляется в том, что при инфицировании организма человеческие Т-клетки отвечают на панель из 90 пептидов, консервативных в геноме *H. pylori*, в сравнении с неинфицированными лицами [1].

Клеточно-опосредованный ответ (Th1) доминирует и большинство клонов CD4⁺ клеток, специфичных *H. pylori*, секретируют гамма интерферон (IFN- γ) в ответ на антигенную стимуляцию. Гуморальный ответ тоже наблюдается, большинство антител являются IgG типа, однако, эти антитела не защищают и не предупреждают новое инфицирование [17]. Такой aberrantный ответ хозяина может вызывать и поддерживать воспаление [18]. Многие типы клеток отвечают на ИЛ-4, но не все эти реакции хорошо изучены [10].

IL-8 является мощным ангиогенным фактором и хемоаттрактантом, ключевым медиатором Th1-типа иммунного ответа и сверхэкспрессируется в эпителиальных клетках желудка, подвергшихся воздействию *H. pylori* [19, 20]. ИЛ-8 еще активнее секретируется *H. pylori*-инфицированными эндотелиальными клетками [21]. Поэтому его присутствие в циркуляции может оказывать системное провоспалительное действие на организм.

По-видимому, еще не весь спектр функций ИЛ-4 известен, так как распределение рецепторов к ИЛ-4 чрезвычайно широко. Не полностью изучен механизм стимуляции ИЛ-8 при воздействии *H. pylori* [22]. Данные об уровнях ИЛ-8 при различных заболеваниях немногочисленны и порой противоречивы [22-27].

Цель работы – установить сывороточные уровни ИЛ-4 и ИЛ-8 у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы

Всего наблюдалось 95 пациентов гастроэнтерологического отделения, из них мужчин – 37, женщин – 58 человек (средний возраст 59 лет). Из них обследовано 53 пациента с диагнозом хронического активного гастрита (ХАГ), в том числе эрозивного гастродуоденита (код по МКБ – K29); в том

числе мужчин – 17, женщин – 36 человека. Кроме того, обследовано 42 пациента с диагнозом язвенной болезни (ЯБ, код по МКБ - K25.7, K26.7) в том числе мужчин – 20, женщин – 22 человека.

Для подтверждения диагноза у пациентов проводились следующие лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, группа крови и резус фактор, копрологическое исследование кала, исследование кала на скрытую кровь, ХЕЛПИЛ (бланк) в биоптате (ООО «АМА», Россия), дыхательный уреазный тест, фиброгастродуоденоскопия (Olympus xq40, Япония) с цитологическим исследованием биопсийного материала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (Sonoscape s8, КНР, GE Vivid 7, США). В результате проведенного комплексного обследования пациентов подтверждено присутствие *H. pylori* у 15 пациентов с ХАГ (33,3%) и у 29 пациентов с ЯБ (61,7%).

Присутствие и уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 устанавливали методом ИФА (ООО «Цитокин»).

Терапия заболеваний проводилась с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, при подтверждении *H. pylori* инфекции – эрадикационная терапия согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний (VI Московское соглашение) от 24-25 ноября 2016 г. [28].

В общей сложности исследовано 152 пробы сыворотки крови для определения частоты выявления и уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 методом ИФА с использованием тест-систем ООО «Цитокин». Парные пробы крови были получены от пациентов с ХАГ и ЯБ при поступлении в стационар и в динамике через 3–4 сут от взятия первого анализа крови.

Все пациенты, включенные в исследование, дали информированное согласие на обследование в период нахождения в стационаре. Конфиденциальность данных была сохранена.

Статистическая обработка цифрового материала проведена общепринятыми методами вариационной статистики с расчетом *t* критерия Стьюдента и χ^2 с использованием программ Microsoft Word и Microsoft Excel.

Результаты

Все больные были условно разделены на 4 подгруппы: ЯБ (без подтверждения присутствия у больных *H. pylori* по данным общепринятых методов), ЯБ+Нр (больные с присутствием Нр по данным общепринятых методов), ХАГ (без подтверждения присутствия у больных *H. pylori* по данным общепринятых методов) и ХАГ+Нр (больные с

Таблица 1

Сывороточные уровни ИЛ-4 у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью в зависимости от пола и присутствия *H. pylori*

	Уровни ИЛ-4 (пг/мл) в сыворотке крови				
	ЯБ	ЯБ + Нр	ХАГ	ХАГ + Нр	Всего
Мужчины	11,26 ± 3,73 n = 24	25,26 ± 6,9 n = 11	11,08 ± 2,67 n = 15	15,56 ± 4,79 n = 11	14,08 ± 2,17 n = 61
Женщины	20,96 ± 6,10 n = 28	10,09 ± 6,25 n = 5	20,83 ± 3,5 n = 44	15,56 ± 4,79 n = 14	19,47 ± 2,64 n = 91
Всего	16,48 ± 3,74 n = 52	20,52 ± 5,33 n = 16	18,35 ± 2,74 n = 59	14,49 ± 2,96 n = 25	17,31 ± 1,81 n = 152
Итого	17,44 ± 3,11 n = 68		17,2 ± 2,12 n = 84		17,31 ± 1,81 n = 152

Таблица 2

Динамика сывороточных уровней ИЛ-4 у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью

ИЛ-4 пг/мл	ЯБ	ЯБ + Нр	ХАГ	ХАГ + Нр
1-й анализ	16,20 ± 4,68 n = 29	25,53 ± 6,21 n = 10	21,63 ± 3,61 n = 341	17,14 ± 5,13 n = 13
2-й анализ	17,10 ± 6,07 n = 23	12,3 ± 9,42 n = 6	13,9 ± 4,14 n = 25	11,63 ± 2,71 n = 12

Таблица 3

Сывороточные уровни ИЛ-8 у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью в зависимости от пола и присутствия *H. pylori*

	Уровни ИЛ-8 (нг/мл) в сыворотке крови				
	ЯБ	ЯБ + Нр	ХАГ	ХАГ + Нр	Всего
Мужчины	0,34 ± 0,05 n = 24	0,46 ± 0,07 n = 11	0,33 ± 0,06 n = 14	0,20 ± 0,04 * n = 11	0,33 ± 0,03 n = 60
Женщины	0,3 ± 0,05 n = 28	0,43 ± 0,12 n = 5	0,3 ± 0,04 n = 44	0,40 ± 0,07 ** n = 14	0,32 ± 0,03 n = 91
Всего	0,32 ± 0,04 * n = 52	0,50 ± 0,09 n = 16	0,30 ± 0,04 * n = 58	0,30 ± 0,05 * n = 25	0,32 ± 0,02 n = 151
Итого	0,32 ± 0,03 n = 68		0,31 ± 0,03 n = 83		0,32 ± 0,02 n = 151

Примечание. Достоверность различий в сравнении: * – с подгруппой мужчин с ЯБ+Нр ($p \leq 0,05$); ** – с соответствующей подгруппой женщин ($p \leq 0,05$).

присутствием *H. pylori* по данным общепринятых методов.

В результате проведенных исследований установлено, что повышение в сыворотке крови уровней ИЛ-4 (выше 10 пг/мл) отмечается всего у 50,7% больных, приблизительно с одинаковой частотой у больных ХАГ (54,5%) и ЯБ (45,6%). В отдельных подгруппах больных частота выявления ИЛ-4 колебалась от 33% до 64%, без достоверных различий по полу и вне зависимости от присутствия Нр.

В целом, средние уровни сывороточного ИЛ-4 у мужчин (14,08±2,17) и женщин (19,47±2,64) были одинаковыми. Также практически не различались средние уровни ИЛ-4 в подгруппах больных ХАГ и ЯБ, как у мужчин, так и у женщин, вне зависимости от ассоциации заболевания с Нр по данным общепринятых методов. Следует отметить лишь тенденцию к более высоким средним уровням

ИЛ-4 у мужчин с ЯБ+Нр в сравнении с подгруппами мужчин с ЯБ, ХАГ и ХАГ+Нр, а также тенденцию к более высоким средним уровням ИЛ-4 у женщин в подгруппе ЯБ и ХАГ в сравнении с подгруппами женщин с ЯБ+Нр и ХАГ+Нр (табл. 1).

В динамике обследования больных во втором анализе сыворотки крови отмечалась тенденция к снижению средних уровней ИЛ-4 ($p \geq 0,05$) во всех подгруппах больных (табл. 2). В противоположность ИЛ-4, повышенные уровни сывороточного ИЛ-8 (выше 0,062 нг/мл) отмечены у большинства больных (90%). Наиболее высокие уровни сывороточного ИЛ-8 выявлены у больных ЯБ+Нр (в том числе, в первом анализе кала), в сравнении с другими подгруппами больных ($p \leq 0,05$), что соответствовало тенденциям ИЛ-4. Наиболее низкие уровни ИЛ-8 выявлены у больных ХАГ (без обнаружения Нр общепринятыми методами), в то время как ИЛ-4 – в подгруппе ХАГ+Нр (табл. 3).

Динамика сывороточных уровней ИЛ-8 (нг/мл) у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью

ИЛ-8 нг/мл	ЯБ	ЯБ+Нр	ХАГ	ХАГ+Нр
1 анализ	0,32±0,05 n = 29	0,46±0,11 n = 10	0,34±0,05 n = 33	0,32± 0,07 n = 13
2 анализ	0,31±0,04 n = 23	0,4±0,15 n = 6	0,25±0,05 n = 25	0,30±0,07 n = 12

В первом и во втором анализах кала средние уровни ИЛ-8 в разных подгруппах больных достоверно не различались, видимо, в связи с малым интервалом времени между ними (3–4 сут), отмечалась лишь слабая недостоверная тенденция к более низким уровням ИЛ-8 во втором анализе (табл. 4), что соответствовало динамике уровней ИЛ-4 (табл. 2).

В первом анализе сыворотки крови 31% больных имели повышенные уровни ИЛ-8 при отсутствии ИЛ-4, в то время как во втором анализе – уже 62% больных ($p \leq 0,01$). Это свидетельствовало о резком двукратном снижении продукции ИЛ-4 всего за несколько дней между двумя анализами.

Обсуждение

В целом, полученные данные о средних уровнях сывороточных ИЛ-4 и ИЛ-8 свидетельствуют о том, что они были повышены у многих больных хроническими гастритами и язвенной болезнью – у 50% и 90% больных соответственно. ИЛ-8 обнаруживался в два раза чаще, чем ИЛ-4. Соотношение средних уровней этих цитокинов в разных подгруппах больных было похоже, но было ярче выражено у ИЛ-8, для средних уровней которого отмечены достоверные различия в некоторых подгруппах, в частности, установлены достоверно более высокие уровни ИЛ-8 в подгруппе больных с ЯБ+Нр. В динамике обследования больных средние уровни ИЛ-4 и ИЛ-8 имели тенденцию к снижению. При этом в динамике обследования, всего за несколько дней, вдвое увеличивалось число больных, у которых не определялся ИЛ-4, а выявлялись только повышенные уровни ИЛ-8.

Учитывая то, что повышение уровней ИЛ-8 в сыворотке крови найдено у большего числа больных, чем ИЛ-4, который, кроме того, раньше перестает определяться в сыворотке, можно полагать, что продукция и противовоспалительный эффект ИЛ-4 являются недостаточными у части больных гастритами и язвенной болезнью. Это может поддерживать воспаление, обусловленное действием повышенных уровней ИЛ-8, у большинства пациентов, а также снижать эффективность эрадикационной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских универ-

ситетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Zhang, Joseph Desrosiers, Jose R. Aponte-Pieras, Kristen DaSilva, Loren D. Fast, Frances Terry, et al. Human Immune Responses to H. pylori HLA Class II Epitopes Identified by Immunoinformatic Methods. *PLOS ONE*. 2014; 9 (4): e94974.
2. McColl KE (2010) Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 362: 1597–1604. PMID: 20427808.
3. Vinagre R.M.D.F., Vinagre I.D.F., Vilar-e-Silva A., Fecury A.A. and Martins L.C. Helicobacter pylori infection and immune profile of patients with different gastroduodenal diseases. *Arq Gastroenterol*. 2018; 55 (2): 122-7. dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-21.
4. Nomura M, Lee J, Temmermann GN, Nomura RY, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. *J Infect Dis*. 2002; 186: 1138-44.
5. Higashi H, Nakaya A, Tsutsumi R, Yokoyama K, Fujii Y, Ishikawa S, et al. Helicobacter pylori CagA induces Ras-independent morphogenetic response through SHP-2 recruitment and activation. *J Biol Chem*. 2004; 279: 17205-16.
6. Serrano C, Diaz MI, Valdivia A, Godoy A, Pena A, Rollan A, et al. Relationship between Helicobacter pylori virulence factors and regulatory cytokines as predictors of clinical outcome. *Microbes Infect*. 2007; 9:428-3.
7. Sommer F, Faller G, Konturek P, Kirchner T, Hahn EG, Zeus J, et al. Antrum and corpus mucosa-infiltrating CD4+ lymphocytes in Helicobacter pylori gastritis display a Th1 phenotype. *Infect Immun*. 1998; 6: 5543-46.
8. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Сиб: Фолиант. 2018.
9. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2010.
10. Ohara J, Paul WE. Receptors for B-cell stimulatory factor-1 expressed on cells of haematopoietic lineage. *Nature*. 1987a; 325:537–540. [PubMed: 3100961]
11. Howard M, Farrar J, Hilfiker M, Johnson B, Takatsu K, Hamaoka T, Paul WE. Identification of a T cell-derived B cell growth factor distinct from interleukin 2. *J Exp Med*. 1982; 155:914–923. [PubMed: 6977612]
12. Sideras P, Bergstedt-Lindqvist S, Severinson E. Partial biochemical characterization of IgG1-inducing factor. *Eur J Immunol*. 1985; 15: 593–8. [PubMed: 3874072]
13. Coffman RL, Ohara J, Bond MW, Carty J, Zlotnik A, Paul WE. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol*. 1986; 136: 4538–41. [PubMed: 3486902].
14. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2455–66. [PubMed: 23688323].
15. William E. Paul History of Interleukin-4 Cytokine. 2015 September; 75(1): 3–7. doi:10.1016/j.cyto.2015.01.038.
16. Akash H. Verma, Chelsea L. Bueter, Marc E. Rothenberg, and

- George S. Deepe Jr. Eosinophils Subvert Host Resistance to an Intracellular Pathogen by Instigating Non-Protective IL-4 in CCR2^{-/-} Mice. *Mucosal Immunol.* 2017 January; 10(1): 194–204. doi:10.1038/mi.2016.26.
17. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:1175-86.
 18. Israel DA, Peek RM. Review article: pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15:1271-90.
 19. Crabtree, 1996; Crabtree, J.E. (1996). Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol. Ther. Suppl.* 10, 29–37. PMID: 8730257. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.22164003.x
 20. Naumann and Crabtree, 2004 Naumann, M., and Crabtree, J. E. (2004). *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol.* 2004. 12, 29–36. PMID: 14700549. doi: 10.1016/j.tim.2003.11.005).
 21. Tafreshi M., Guan J., Gorrell R.J., Chew N., Xin Y., Deswaerte V., et al. *Helicobacter pylori* Type IV Secretion System and Its Adhesin Subunit, Cag L, Mediate Potent Inflammatory Responses in Primary Human Endothelial Cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. 8:22. PMID: 29468142. doi: 10.3389/fcimb.2018.00022.
 22. Kusters et al., 2006 Kusters, J. G., van Vliet, A. H., and Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 19, 449–490. PMID: 16847081. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
 23. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней. *Архив патологии.* 2006; 68 (5): 3–10.
 24. Bayraktaroglu T, Aras AS, Aydemir S, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Mediators Inflamm.* 2004; 13: 25-8. PMID: 15203561. DOI: 10.1080/09629350410001664789.
 25. Siregar G.A., Halim S., Sitepu R.R. Serum TNF- α , IL-8, VEGF Levels in *Helicobacter pylori* Infection and Their Association with Degree of Gastritis. *Acta Medica Indonesiana,* 2015; 47(2): 120-6.
 26. Nagashima H., Iwatani S., Cruz M., Abreu J.A.J., Tronilo L., Rodríguez E. et al. Differences in interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa tissues from patients in Bhutan and the Dominican Republic *Hum Pathol.* 2015 January; 46(1): 129–36. PMID: 25454482. doi:10.1016/j.humpath.2014.10.006.
 27. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 149(1): 80–9.
 28. Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислото-зависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московское соглашение) от 24-25 ноября 2016 г. http://www.nogr.org/images/Article/2017/G_02_2017_in_-1_003-021.pdf
 5. Higashi H., Nakaya A., Tsutsumi R., Yokoyama K., Fujii Y., Ishikawa S. et al. *Helicobacter pylori* CagA induces Ras-independent morphogenetic response through SHP-2 recruitment and activation. *J Biol Chem.* 2004; 23: 17205-16.
 6. Serrano C., Diaz M.I., Valdivia A., Godoy A., Pena A., Rollan A. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence factors and regulatory cytokines as predictors of clinical outcome. *Microbes Infect.* 2007; 9: 428-3.
 7. Sommer F., Faller G., Konturek P., Kirchner T., Hahn E.G., Zeus J. et al. Antrum and corpus mucosa-infiltrating CD4+ lymphocytes in *Helicobacter pylori* gastritis display a Th1 phenotype. *Infect Immun.* 1998; 6: 5543-46.
 8. Simbirtsev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases [Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka]*. St. Petersburg: Sib: Foliant. 2018. (In Russian)
 9. Yarilin A.A. *Immunology a textbook [Immunologiya uchebnik]*. Moscow; GEOTAR-Media, 2010.
 10. Ohara J., Paul W.E. Receptors for B-cell stimulatory factor-1 expressed on cells of haematopoietic lineage. *Nature.* 1987a; 325: 537–40 [PubMed: 3100961]
 11. Howard M., Farrar J., Hilfiker M., Johnson B., Takatsu K., Hamaoka T. et al. Identification of a T cell-derived B cell growth factor distinct from interleukin 2. *J Exp Med.* 1982; 155: 914–923 [PubMed: 6977612]
 12. Sideras P, Bergstedt-Lindqvist S., Severinson E. Partial biochemical characterization of IgG1-inducing factor. *Eur J Immunol.* 1985; 15: 593–8. [PubMed: 3874072]
 13. Coffman R.L., Ohara J., Bond M.W., Carty J., Zlotnik A., Paul W.E. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol.* 1986; 136: 4538–41. [PubMed: 3486902]
 14. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2455–66. [PubMed: 23688323]
 15. Paul W.E. History of Interleukin-4 *Cytokine.* 2015; 75(1): 3–7. doi:10.1016/j.cyto.2015.01.038.
 16. Verma A.H., Bueter C.L., Rothenberg M.E., G.S. Deepe Jr. Eosinophils Subvert Host Resistance to an Intracellular Pathogen by Instigating Non-Protective IL-4 in CCR2^{-/-} Mice. *Mucosal Immunol.* 2017; 10(1): 194–204. doi:10.1038/mi.2016.26.
 17. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:1175-86.
 18. Israel D.A., Peek R.M. Review article: pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15:1271-90.
 19. Crabtree, J. E. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol. Ther. Suppl.* 1996, 10, 29–37. PMID: 8730257. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.22164003.x
 20. Naumann and Crabtree, 2004 Naumann, M., and Crabtree, J.E. (2004). *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol.* 2004. 12, 29–36. PMID: 14700549. doi: 10.1016/j.tim.2003.11.005).
 21. Tafreshi M., Guan J., Gorrell R.J., Chew N., Xin Y., Deswaerte V. et al. *Helicobacter pylori* Type IV Secretion System and Its Adhesin Subunit, Cag L, Mediate Potent Inflammatory Responses in Primary Human Endothelial Cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. 8: 22. PMID: 29468142. doi: 10.3389/fcimb.2018.00022
 22. Kusters J.G., van Vliet, A.H., and Kuipers E. J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19: 449–90. PMID: 16847081. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
 23. Kononov A.V. Inflammation as the basis of *Helicobacter pylori* associated diseases. *Архив патологии.* 2006; 68(5): 3–10. (In Russian)
 24. Bayraktaroglu T., Aras AS, Aydemir S, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Mediators Inflamm.* 2004; 13: 25-8.] PMID:15203561. DOI: 10.1080/09629350410001664789.

REFERENCES

25. Siregar G.A., Halim S., Sitepu R.R. Serum TNF- α , IL-8, VEGF Levels in Helicobacter pylori Infection and Their Association with Degree of Gastritis. *Acta Medica Indonesiana*. 2015; 47(2): 120-6.
26. Nagashima H., Iwatani S., Cruz M., Abreu J.A.J., Tronilo L., Rodríguez E. et al. Differences in interleukin-8 expression in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa tissues from patients in Bhutan and the Dominican Republic *Hum Pathol*. 2015; 46(1): 129–36. PMID: 25454482. doi:10.1016/j.humpath.2014.10.006.
27. Zimmerman Ya.S. Peptic ulcer: a critical analysis of modern state of the problem. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 149(1): 80–9. (In Russian)
28. VI National recommendations on diagnostics and treatment of acid-free and associated with Helicobacter pylori diseases (24-25 november. 2016). (In Russian) http://www.nogr.org/images/Article/2017/G_02_2017_in_-1_003-021.pdf

Поступила 19.03.2019

Принята в печать 26.04.2019

Сведения об авторах:

Гуткин Денис Сергеевич, врач-гастроэнтеролог, исполняющий обязанности зав. гастроэнтерологическим отделением Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко, e-mail: daniilgutkin@mail.ru; **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченов-

ский университет), e-mail: infection.mma@mail.ru; **Сундукова Анна Николаевна**, канд. мед. наук, заслуженный врач РФ, зав. отд-нием гастроэнтерологии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко, e-mail: bur39pnz@mail.ru; **Карева Елена Николаевна**, доктор мед. наук, проф., каф. фармакологии лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: el-epakareva@mail.ru; **Кочина Наталия Андреевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: rsmu@rsmu.ru; **Краснощок Екатерина Владимировна**, студент 5 курса РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: atherinekamagina@gmail.com; **Малолетнева Наталья Викторовна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), e-mail: infection.mma@mail.ru; **Шабалина Ольга Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), e-mail: infection.mma@mail.ru; **Туаева Алана Олеговна**, врач-гематолог ГБУЗ ИКБ № 2 г. Москвы, e-mail: ala-tuaeva@yandex.ru