

ДЕЙСТВИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ЛИКОПИДА И ИММУНАЛА НА ЭРАДИКАЦИЮ HELICOBACTER PYLORI ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

УДК 615.37:616.33/.342—002.44

Поступила 31.05.2010 г.



В.В. Дугина, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;
Н.В. Лебедева, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;
Г.В. Рудакова, к.фарм.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;
Н.Г. Чекалова, к.м.н., доцент кафедры физвоспитания, лечебной физкультуры и врачебного контроля

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — выявление возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, за счет сочетанного использования иммуномодуляторов ликопида, иммунала и «квадро-схемы» и определение показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Материалы и методы. В исследование вошли 70 пациентов в возрасте 20—55 лет с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. Объектами исследования явились образцы биоптатов, биопроб крови.

Результаты. Установлено, что применение иммуномодуляторов в сочетании с антихеликобактерной терапией приводит к повышению степени эрадикации и напряженности иммунитета. При этом применение ликопида показало повышение клеточного и гуморального иммунитета, а использование иммунала — преимущественно клеточного иммунитета.

Ключевые слова: эрадикация, иммуномодулятор, контаминация, иммуноглобулин.

English

Influence of the lycopid and immunal immunomodulators on the *Helicobacter pylori* eradication at a treatment of the stomach duodenum ulcerous disease

V.V. Dugina, c.m.s., assistant professor of a general and clinical pharmacology chair;
N.V. Lebedeva, post-graduate of a general and clinical pharmacology chair;
G.V. Rudakova, c.pharm.s., assistant professor of a general and clinical pharmacology chair;
N.G. Checkalova, c.m.s., assistant professor of the physical training, medical physical culture and medical control chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

Aim of investigation is revealing of the *Helicobacter pylori* eradication effectiveness increase possibility in patients with the stomach and duodenum ulcerous disease, associated with *H. pylori*, by the lycopid, immunal and «quadro-scheme» immunomodulator combined use and detection of the immunity humoral and cellular link values.

Materials and methods. 70 patients at the age of 20—55 years with the stomach and duodenum ulcerous disease, associated with *H. pylori*, were included into investigation. The samples of biopates, blood biotests were the objects of investigation.

Results. It is established, that the immunomodulaator use in combination with the antichelicobacter therapy leads to the eradication degree and immunity tension increase. Besides, a lycopid use has demonstrated the cellular and humoral immunity increase, and the immunal use — a cellular immunity mainly.

Key words: eradication, immunomodulator, contamination, immunoglobulin.

Для контактов: Дугина Валентина Васильевна, тел. раб. 8(831)436-54-01; тел. моб. +7 960-195-80-25; e-mail valentina00@inbox.ru.

В последние годы установлена важная роль бактерии *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При успешной антихеликобактерной терапии этой патологии, ассоциированной с *H. pylori*, язвы рубцуются быстрее и качественнее, чем при традиционном противоязвенном лечении [1—5]. При этом данная терапия одинаково эффективна при поражении двенадцатиперстной кишки и желудка [1—3, 6]. Правила эрадикации определены сегодня международным согласительным документом — консенсусом «Маастрихт-3» (2005) [6—8]. Лечение язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, проводится по разработанным стандартам терапии, базисом которых являются схемы эрадикации, включающие использование трех или четырех препаратов [1, 2, 6, 7, 9, 10].

Однако при проведении эрадикационной терапии выявились серьезные проблемы. Появились и широко распространились штаммы *H. pylori*, резистентные к антибактериальным препаратам [2—6, 9, 11], они труднее поддаются эрадикации и снижают эффективность современных схем лечения [2, 4, 6, 7, 10, 12]. Особое место среди факторов риска хронизации заболеваний органов пищеварения отводится подавлению иммунной защиты организма, на фоне которого происходит снижение его устойчивости к экзо- и эндогенным факторам [3—6, 11, 13, 14]. Поэтому с целью повышения эффективности проводимой антихеликобактерной терапии у больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки авторами было предложено к основной «квадро-схеме» эрадикации «омепразол—коллоидный субцитрат висмута—амоксциллин—фуразолидон» дополнительное применение иммуномодуляторов различных фармакологических групп: синтетического бактериального препарата ликопада при сублингвальном пути выведения и препарата природных растений иммунала.

Цель исследования — выявление возможности повышения эффективности эрадикации *H. pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, за счет сочетанного использования иммуномодуляторов ликопада, иммунала и «квадро-схемы». В процессе работы решались следующие задачи: оценить влияние иммуномодуляторов ликопада и иммунала на эффективность эрадикации *H. pylori*, выявить взаимосвязь изменений

напряженности местного и общего иммунитета и показателей эрадикации при использовании «квадро-схемы», а также ликопада и иммунала на фоне данной терапии.

Материалы и методы. В исследование вошли 70 пациентов в возрасте 20—55 лет с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. В зависимости от получаемой терапии были выделены три группы: группа сравнения — 20 пациентов, получающих «квадро-схему», 1-я основная группа — 25 пациентов, получающих «квадро-схему» в сочетании с ликопадом, 2-я основная группа — 25 пациентов, получающих «квадро-схему» с иммуналом. Объектами исследования явились образцы биоптатов, биопроб крови. До и через 6 нед после применения препаратов в исследовании использовались эндоскопический, гистоморфологический с определением *H. pylori* и иммунологический методы.

Результаты и обсуждение. Сравнительное изучение гистологической картины биоптатов до лечения выявило однотипную направленность структурных изменений в образцах всех исследуемых групп — хронический активный неатрофический антральный гастрит с разной степенью активности атрофии и кишечной метаплазии. Спустя 6 нед после завершения курса антихеликобактерной терапии у больных всех трех групп при цитологическом исследовании была установлена общая тенденция к уменьшению площади колонизации *H. pylori* слизистой оболочки желудка. При этом в группе сравнения эрадикация была менее выражена и выявлялись кокковые формы, тогда как в 1-й и 2-й основных группах показатель эрадикации был существенно выше и кокковые формы отсутствовали (табл. 1).

При эндоскопической оценке через 6 нед было выявлено рубцевание язв во всех группах. Также наблюдались общие закономерности: уменьшение воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне с положительной динамикой снижения активности антрального гастрита. В 1-й и 2-й основных группах спустя 6 нед после окончания терапии структурные показатели крововно-ямочного эпителия, эпителия вставочных отделов антральных желез восстанавливались быстрее, чем в контроле.

При исследовании показателей иммунитета во всех

Таблица 1

Обсемененность *H. pylori* слизистой оболочки желудка после лечения, % (M±m)

Группы	Степень обсемененности <i>H. pylori</i>				Вегетативные формы <i>H. pylori</i>	Кокковые формы <i>H. pylori</i>
	отсутствие	легкая	средняя	высокая		
1-я основная	95,5±2,4*	4,5±3,5*	—	—	4,5±3,5**	—
2-я основная	85,0±3,7*	10,0±3,6*	—	5,0±3,8	15,0±4,1**	—
Сравнения	73,7±1,6	10,5±2,4	10,5±2,4	5,3±4,3	15,8±2,1	10,5±2,4

Примечание: * — статистически значимая разница показателей с группой сравнения, $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета (субпопуляции лимфоцитов) до (в числителе) и после (в знаменателе) проведенной терапии, % (M±m)

Группы	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
1-я основная	23,12±0,17 39,30±0,65**	23,50±0,44 43,60±1,20**	20,45±0,85 25,80±0,32**	1,14±0,07 1,68± 0,08**
2-я основная	28,95±3,69 33,35±1,81*	21,45±2,31 30,30±1,91*	20,90±1,94 23,50±1,20*	1,16±0,10 1,37±0,11*
Сравнения	28,30±0,62 27,40±0,34	25,00±0,17 24,30±0,31	21,73±0,95 21,11±0,16	1,16±0,04 1,15±0,04

Примечание: * — статистически значимая разница значений с показателем до лечения, p<0,01; ** — p>0,05.

Таблица 3

Показатели гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) до (в числителе) и после (в знаменателе) проведенной терапии, % (M±m)

Группы	IgA	IgM	IgG
1-я основная	1,30±0,15 2,01±0,06*	1,34±0,23 1,62±0,09*	8,72±0,18 10,54±0,07*
2-я основная	1,19±0,11 1,25±0,09	1,25±0,19 1,23±0,17	7,38±0,21 7,51±0,12
Сравнения	0,98±0,51 0,93±0,12	1,20±0,41 1,19±0,55	7,43±0,57 5,54±0,34

* — статистически значимая разница значений с показателем до лечения, p<0,01.

группах до лечения наблюдался вторичный иммунодефицит в клеточном и гуморальном звеньях. Через 6 нед после лечения установлено, что введение иммуномодуляторов ликопида и иммунала в «квадро-схему» эрадикации приводит к положительной динамике показателей клеточного иммунитета, тогда как в группе сравнения эти показатели существенно не изменялись (табл. 2).

Та же самая закономерность прослеживалась и в гуморальном звене иммунитета при использовании ликопида (1-я основная группа). Исследование основных классов иммуноглобулинов через 6 нед после эрадикационной терапии показало, что применение этого препарата приводит к достоверному увеличению содержания иммуноглобулинов (табл. 3).

После применения иммунала во 2-й основной группе заметной динамики в соотношениях иммуноглобулинов не обнаружено.

В группе сравнения уровни иммуноглобулинов существенно не изменялись.

Таким образом, применение иммуномодуляторов ликопида и иммунала в сочетании с «квадро-схемой» «омепразол—коллоидный субцитрат висмута—амоксциллин—фуразолидон» в лечении больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения значительно повышает бактериальную эрадикацию. Применение ликопида в сочетании с «квадро-схемой» вызывает положительную динами-

ку показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Исследование использования иммунала с «квадро-схемой» эрадикации *H. pylori* показало отсутствие выраженного влияния на гуморальное звено иммунитета и достоверное повышение клеточного иммунитета.

Заключение. Иммуномодуляторы ликопид и иммунал могут быть рекомендованы для использования совместно со схемой эрадикации для устранения вторичного иммунодефицита при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.

Литература

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Репринт 2006; 50 с.
2. Китаева Л.В., Михайлова И.А., Семов Д.М. и др. Мукоциты с микроядрами и обсемененность кокковыми формами *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка человека. Цитология 2008; 50(2): 160—164.
3. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(5): 1—4.
4. Aboderin O., Abdu A. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from patients in Ile-Ife, South-west, Nigeria. Afr Health Sc 2007; 3: 143—147.
5. Bergman M., Gianfranco Del Prete, Yvette van Kooyk, Ben Appelmek. *Helicobacter pylori* phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity. Nature Reviews Microbiology 2006; 4: 151—159.
6. Логинов А.Ф. «Маастрихт-3» — современная тактика диагностики и лечения *Helicobacter pylori*. Фарматека 2006; 12(127): 46—48.
7. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с НР (материалы к консенсусу Маастрихт-3). Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum 2006; 1: 3—8.
8. Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection business briefing: European gastroenterology review 2005: 59—60: 998—999.

9. *Buzas G., Lotz G., Kiss A. et al.* The epidemiology of clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* infection in Hungary. *Orv Hetil* 2007; 31: 1461—1467.
10. *Chisholm S., Teare E., Davies K., Owen R.* Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales Euro. *Surveill J Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 34—41.
11. *Cars O., Molstad S., Melander Z.* Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851—1853.
12. *Chen S., Li Y., Yu C.* Oligonucleotide microarray: a new rapid method for screening the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* for single nucleotide polymorphisms associated with clarithromycin resistance. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 1: 126—131.
13. *Циммерман Я.С., Михалева Е.Н.* Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью ДПК и влияние на нее современной фармакотерапии и иммуномодулирующих средств. *Клин мед* 2003; 1: 40—44.
14. *Boyanova L., Gergova G., Nikolov R. et al.* Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 4: 409—415.