

ВЛИЯНИЕ ЛИКОПИДА И КОМПЛЕКСА БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИЙ НА АКТИВНОСТЬ ЛИЗОЦИМА КАК ФАКТОРА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

УДК 615.03:615.37:616.33–002.44

Поступила 20.11.2011 г.



В.В. Дугина, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹;
Рашми Ширали, д.м.н., врач, научный сотрудник²;
Н.В. Лебедева, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии¹;
С.Р. Бабаян, к.м.н., директор³;
Г.В. Рудакова, доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹;
Н.С. Хрулева, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Научно-исследовательский институт и онкологический центр им. Раджива Ганди, Нью-Дели, Индия, 110085, Sector 5, Rohini;

³Московский областной медицинский колледж №1 при МОНКИ, Москва, 129110, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 1

Цель исследования — изучить влияние ликопида и комплекса бифидо- и лактобактерий на эрадикацию *Helicobacter pylori* и активность лизоцима как фактора неспецифической иммунной защиты при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Проведено исследование 30 пациентов, страдающих хеликобактер-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, и определена активность лизоцима у 8 условно здоровых лиц. Применялись методы: эндоскопический, цитоморфологический, иммунологические (ПЦР, фотонейфелометрический). Для исследования влияния иммуномодулятора и пробиотика на эрадикацию и неспецифическую иммунную защиту определялись выраженность контаминации *H. pylori* и активность лизоцима ротоглоточного секрета и желудочного сока до и после лечения.

Результаты. Анализ биоптатов и биопроб лизоцима пациентов выявил, что применение иммуномодулятора ликопида и комплекса бифидо- и лактобактерий в сочетании с антихеликобактерной терапией повышает эрадикацию *H. pylori* и увеличивает активность лизоцима слюны и желудочного сока по сравнению с данными при использовании квадросхемы.

Заключение. Применение ликопида и комплекса бифидо- и лактобактерий может быть рекомендовано в комплексной терапии пациентов, страдающих хеликобактер-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: эрадикация, иммуномодуляторы, контаминация, *H. pylori*, лизоцим, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

English

The effect of Licopid and bifid and lactic acid bacteria complex on lysozyme activity as the factor of nonspecific immune protection in chronic gastric and duodenal ulcer

V.V. Dugina, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;
Rashmi Shirali, D.Med.Sc., Physician, Investigator-Clinical Research²;
N.V. Lebedeva, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;
S.R. Babayan, PhD, Director³;
G.V. Rudakova, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;
N.S. Khrulyova, PhD, Tutor, the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Rajiv Gandhi Cancer Institute and Research Centre, Sector 5, Rohini, New Delhi, India, 110085;

³Moscow Regional Medical College No.1 at Moscow Scientific Research Clinical Institute, Shchepkina St., 61/2/1, Moscow, Russian Federation, 129110

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

The aim of the investigation is to study the effect of Licopid and bifid and lactic acid bacteria complex on *Helicobacter pylori* eradication and lysozyme activity as the factor of nonspecific immune protection in gastric and duodenal ulcer.

Materials and methods. There were studied 30 patients suffering from *Helicobacter* associated gastric and duodenal ulcer, lysozyme activity was determined in 8 conditionally healthy individuals.

There were used endoscopic, cytomorphological, and immunological (polymerase chain reaction, photonephelometric) techniques. To study the effect of immunomodulator and probiotic on eradication and nonspecific immune protection, there were determined *H. pylori* contamination and lysozyme activity of oropharyngeal secretion and gastric juice before and after the treatment.

Results. The analysis of biopsy specimens and lysozyme biological tests revealed the use of immunomodulator (Licopid) and bifid and lactic acid bacteria complex combined with anti-*Helicobacter pylori* therapy increases *H. pylori* eradication and enhances lysozyme activity of saliva and gastric juice compared to data on quadroscheme.

Conclusion. The administration of Licopid and bifid and lactic acid bacteria complex can be recommended in complex therapy of patients suffering from *Helicobacter* associated gastric and duodenal ulcers.

Key words: eradication, immunomodulators, contamination, *H. pylori*, lysozyme, gastric and duodenal ulcer.

В настоящее время не вызывает сомнения роль *Helicobacter pylori* (HP) в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1–3]. Лечение ее проводится по разработанным стандартам терапии, базисом которых являются схемы эрадикации *H. pylori*, состоящие из трех или четырех препаратов. Очевидно, что справиться с ростом инфекции с помощью одних только антибактериальных средств практически невозможно [4–8]. В результате формирования вторичного иммунодефицита под непосредственным воздействием *H. pylori* и антимикробных средств происходит снижение местных специфических и неспецифических механизмов защиты слизистых оболочек, нарушение микробного пейзажа желудочно-кишечного тракта. В этом случае иммунный ответ недостаточен, что также ведет к неполной эрадикации HP, хронизации инфекции и рецидивам заболевания [9–14]. Выходом из такой ситуации является применение средств, корригирующих дефекты иммунитета и явления дисбиоза [12, 14–16], в частности иммуномодуляторов микробного происхождения и пробиотиков. За последние годы широко изучены иммуномодулирующие свойства нормальной микрофлоры кишечника. Бифидо- и лактобактерии способны воздействовать на различные звенья иммунной системы и регулировать неспецифическую иммунную защиту слизистых оболочек [17–19, 21–23]. В связи с этим представляет интерес исследование влияния ликопида и комплекса бифидо- и лактобактерий на активность лизоцима как фактора неспецифической иммунной защиты при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Цель исследования — изучить влияние ликопида и комплекса бифидо- и лактобактерий на активность лизоцима как фактора неспецифической иммунной защиты при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Многоцентровое исследование проведено на нескольких базах: на кафедре общей и клинической фармакологии НижГМА, в Нижегородской областной клинической больнице имени Н.А. Семашко, лаборатории экологически обусловленных инфекционных заболеваний матери и ребенка, Нижегородском НИИ эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, лаборатории иммунологии Нижегородского НИИ детской

гастроэнтерологии Росмедтехнологий, Детской городской клинической больнице №27 «Айболит».

В исследование включены 30 больных хеликобактер-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в острой фазе рецидива с хроническим хеликобактерным антральным гастритом. Средний возраст составил $41,5 \pm 2,5$ года, средняя продолжительность заболевания — $9,0 \pm 1,8$ года.

Были сформированы три группы, однородные по возрасту, полу, длительности заболевания и сопутствующей патологии желчного пузыря и поджелудочной железы ($p > 0,05$): 1-я группа (основная, $n=10$) получала на фоне квадросхемы (коллоидный субцитрат висмута — 240 мг 2 раза в день в течение 10 дней; омепразол — 20 мг 2 раза в день в течение 10 дней; амоксициллин — 1000 мг 2 раза в день в течение 7 дней; фуразолидон — 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней) микробную добавку LB-комплекс (живые штаммы *L. plantarum* 8-RA3, *L. fermentum* №39, в 1 мл препарата содержится 10^{10} – 10^{12} микробных тел) по 5 мл за 30 мин до приема пищи (в 14 ч), в течение 25 дней с первого дня приема антибактериальных препаратов.

2-я группа (основная, $n=10$) получала на фоне квадросхемы иммуномодулятор ликопид — 10 мг внутрь 1 раз в сутки, ежедневно в течение 10 дней.

3-я группа (группа сравнения, $n=10$) получала квадросхему.

Критерии включения пациентов в исследование: хроническая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori* в острой фазе рецидива, хронический активный хеликобактерный антральный гастрит (тип В), вторичный иммунодефицит. Критерии исключения: хронический панкреатит и холецистит в фазе обострения, наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу прободения язвы или эрозивно-язвенного кровотечения, осложненные формы заболевания, прием в течение 4 нед до включения в исследование ингибиторов протонной помпы или антибактериальных средств, развитие побочных эффектов на получаемую терапию, нарушение режима лечения, осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии, алкоголизм, наркомания. Для анализа активности лизоцима в исследование были включены 8 условно здоровых лиц.

На этапе диагностики хеликобактер-ассоциирован-

ной язвенной болезни использовался быстрый уреазный HELPII-тест («Синтана СМ», Россия). Исследование показателей эрадикации, структурных изменений слизистой желудка, активности лизоцима ротоглоточного секрета и желудочного сока проводилось дважды (до и через 6 нед после лечения). Применяли следующие методы.

Эндоскопический метод (эзофагогастродуоденофиброскопия — ФГДС) использовался для постановки диагноза, обнаружения язвенного дефекта слизистой оболочки, выявления изменений на ней, характерных для язвенной болезни (хеликобактер-ассоциированный хронический активный гастрит), а также с целью взятия мазков-отпечатков и прицельной биопсии слизистой оболочки антрального, фундального отделов и угла желудка для проведения морфологических исследований. В исследовании применяли аппарат GIF-P30 (Olympus, Япония).

Цитоморфологический метод (обнаружение *H. pylori* в гистологических препаратах биоптатов) применялся с целью анализа структурных изменений слизистой оболочки желудка и обнаружения *H. pylori*. Биоптаты фундального, антрального отделов и угла желудка фиксировали в 10% формалине, спиртах восходящей крепости и заливали в парафин. Приготовленные на санном микротоме серийные срезы толщиной 5–7 мкм просматривали в световом микроскопе «Биолам» (С.-Петербург) с увеличением объектива 40, 90, окуляр 15. Серии срезов окрашивали гематоксилин-эозином, альциановым синим и реактивом Шиффа. При анализе структурных изменений учитывали характер, активность, выраженность процесса изменений слизистой оболочки желудка согласно Хьюстонской модификации Сиднейской системы классификации гастритов.

Молекулярно-биологический метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) применялся с целью выявления в клиническом материале (желудочном соке) специфических фрагментов геномной ДНК *H. pylori*. С этой целью из желудочного сока с помощью центрифугирования готовили супернатант. После двукратной отмывки супернатант высушивали и повторно ресуспендировали, в результате чего он содержал очищенную ДНК. Пробирки с готовыми реактивами помещали в гнезда нагревательного прибора ДНК-амплификатора и выставляли необходимую программу.

Показатели активности лизоцима ротоглоточного секрета и тощачковой порции желудочного сока определяли **фотонейлометрическим методом** по изменению степени светопропускания микробной взвеси тест-культуры *Micrococcus lysodeiaticus* под влиянием лизоцима исследуемой жидкости по сравнению с показателем исходной микробной взвеси. Из суточной микробной культуры *M. lysodeiaticus* готовили взвесь в фосфатном буфере. Взвесь стандартизировали на фотоэлектронном калориметре при зеленом светофильтре. Для определения активности лизоцима наливали в пробирку микробную взвесь, а также разведенные фосфатным буфером желудочный сок или слюну, один час инкубировали в термостате при 37°C, после чего измеряли

длину волны, из показаний вычитали стандарт (процент светопропускания исходной взвеси).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионного статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении количественных переменных двух групп применяли *t*-критерий Стьюдента с вариантами для связанных (группы пациентов до и после проведения эрадикационной терапии) и независимых (группы больных до лечения) выборок. В случае ненормального типа распределения или анализа порядковых переменных использовали непараметрический критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок и Вилкоксона — для двух связанных выборок. Полученные значения уровней значимости сравнивались с ближайшим из общепринятых уровней значимости, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результаты. ФГДС-исследование, проведенное до начала эрадикационной терапии, показало, что во всех 30 случаях имелись сходные изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке, которые проявлялись хронической язвой в стадии обострения. Выявлена сходная макроскопическая картина в желудке: гиперемия слизистой оболочки разной степени выраженности, изменение рельефа складок, неравномерное их утолщение и утолщение, появление в просвете желудка слизи и желчи. Подобные изменения показали необходимость проведения гастробиопсии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием биоптатов. Цитологическое исследование биоптатов желудка во всех группах выявило хеликобактерную этиологию гастрита (наличие *H. pylori* в мазках-отпечатках антрального отдела при отсутствии в других отделах желудка) (табл. 1).

Данные по контаминации слизистой оболочки желудка *H. pylori* подтверждались результатами, полученными методом ПЦР и уреазным тестом. Уровень колонизации прямо коррелировал с показателями активности и выраженности воспаления.

Таким образом, при исследовании биоптатов антрального отдела желудка обнаружена средняя прямая корреляционная связь ($\rho = 0,65$; $p < 0,01$) между степенью хеликобактерной колонизации и активностью воспали-

Таблица 1

Степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка до лечения по данным цитологического исследования, %

Группы	Степени		
	Легкая	Средняя	Высокая
1-я	79,10±0,25 $p_3 > 0,05$	10,70±0,64 $p_3 > 0,05$	6,20±0,40 $p_3 > 0,05$
2-я	81,98±0,44 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	9,87±0,37 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	7,01±0,12 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
3-я	80,90±0,64	11,20±0,88	5,90±0,80

Примечание: p_1 — статистическая значимость различий рассчитана к данным 1-й группы, p_3 — к данным 3-й группы.

Таблица 2

Влияние комплекса бифидо- и лактобактерий и ликопида в комплексной терапии больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на активность лизоцима ротоглоточного секрета и желудочного сока, %

Группы	Лизоцим ротоглоточного секрета			Лизоцим желудочного сока		
	До лечения	После лечения	Динамика	До лечения	После лечения	Динамика
Здоровые		47,55±2,14			72,27±2,13	
1-я	34,80±2,47 p<0,01	46,15±3,92 p<0,05	+11,35±0,67 p _{исх} <0,01	44,82±4,38 p<0,05	51,65±6,20 p<0,05	+6,83±0,79 p _{исх} >0,05
2-я	33,79±2,67 p<0,01 p ₁ >0,05	46,98±2,76 p>0,05 p ₁ >0,05	+13,19±0,45 p _{исх} <0,001	45,61±3,25 p<0,05 p ₁ >0,05	52,30±4,33 p<0,05 p ₁ >0,05	+6,69±0,71 p _{исх} >0,05
3-я	35,97±4,84 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	40,63±1,73 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	+5,36±0,50 p _{исх} >0,05	45,09±4,16 p ₃₋₄ <0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	48,27±3,48 p ₃₋₄ <0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	+3,10±0,77 p _{исх} >0,05

Примечание: p — статистическая значимость различий рассчитана по сравнению с данными здоровых добровольцев; p_{исх} — с данными соответствующей группы до начала терапии; p₁ — с данными соответствующего срока наблюдения 1-й группы, p₂ — с данными 2-й группы.

ния и аналогичная связь (p=0,59; p<0,01) между показателем микробной колонизации и выраженностью мононуклеарной воспалительной инфильтрации. Активность гастрита, выявляемая по наличию в собственной пластинке слизистой оболочки нейтрофильной инфильтрации, была различной. Существенных различий выраженности морфологических признаков хронического неатрофического антрального гастрита до лечения по биоптатам основных групп и группы сравнения не установлено (p₁₋₂>0,05; p₁₋₃>0,05; p₂₋₃>0,05).

Определение специфических фрагментов геномной ДНК H. pylori в образцах желудочного сока методом ПЦР. До начала эрадикационной терапии при исследовании образцов желудочного сока всех 30 пациентов молекулярно-биологическим методом в 100% случаев определялись специфические фрагменты геномной ДНК H. pylori [13]. Через 6 нед после окончания эрадикационной терапии отсутствовали специфические фрагменты у 73,4±2,9% пациентов 3-й группы, у 94,2±2,6% — 1-й и у 95,7±2,4% — 2-й. При этом отмечались статистически значимые изменения показателей специфических фрагментов во всех исследуемых случаях по сравнению с исходными (p₁<0,001; p₂<0,001; p₃<0,001). При сопоставлении данных показателей между группами обнаружены статистически значимые различия показателей 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой (p₁₋₃<0,01; p₂₋₃<0,01). Во 2-й группе выявлен более низкий показатель специфических фрагментов геномной ДНК H. pylori по сравнению с 1-й группой (p₁₋₂>0,05).

Исследование динамики показателей содержания лизоцима слюны и желудочного сока как фактора неспецифической иммунной защиты.

До лечения во всех трех группах активность лизоцима была снижена. Определение его в биопробах через 6 нед после лечения показало, что в образцах ротоглоточного секрета и желудочного сока группы сравнения (3-я группа) не наблюдалось статистически значимого увеличения его активности по сравнению с исходны-

ми значениями (p>0,05), кроме того, показатели этой группы были ниже по сравнению с таковыми в 1-й и 2-й группах (табл. 2). В отличие от группы сравнения в 1-й группе наблюдался рост активности лизоцима слюны на 11,35±0,67% (p<0,01), а во 2-й группе — на 13,19±0,45% (p<0,001) по сравнению с исходными данными. При этом увеличение показателя активности лизоцима слюны в группе, принимавшей ликопид, было выражено в большей степени, чем в группе, принимавшей комплекс бифидо- и лактобактерий. Активность лизоцима в желудочном соке на фоне лечения в сравниваемых клинических группах статистически значимо не менялась.

Выявлена обратная корреляционная связь между активностью лизоцима в биопробах желудочного сока и ротоглоточного секрета и степенью колонизации H. pylori (r=-0,63).

Обсуждение. Результаты исследования действия иммуномодулятора ликопида и комплекса бифидо- и лактобактерий при эрадикации хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствуют, что введение как иммуномодулятора, так и препарата с пробиотическим эффектом позволяет повысить степень эрадикации H. pylori, в большей степени — при применении ликопида. Это можно объяснить активацией ликопидом фагоцитоза, клеточного и, в меньшей степени, гуморального иммунитета, что вызывает сбалансированность системы цитохрома P-450, обладающего способностью разрушать токсины и в свою очередь модулировать иммунную систему организма. Это приводит к подавлению воспалительного процесса и элиминации H. pylori [14–17]. Комплекс бифидо- и лактобактерий обладает иммуностимулирующим и антибактериальным действием и также способствует эрадикации [12, 14–18]. Изучение активности лизоцима до лечения позволило сделать вывод, что при обострении хронической хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается снижение

функции неспецифической защиты, что подтверждает имеющиеся литературные данные о том, что низкий уровень лизоцима, по-видимому, связан с первичным дефектом микро- и макрофагального звеньев иммунологической защиты организма [19, 21–23]. Определение лизоцима в биопробах через 6 нед после лечения выявило положительную динамику в образцах ротоглоточного секрета и желудочного сока всех трех групп. Показатели лизоцима слюны в 1-й и 2-й группах были статистически значимо увеличены по сравнению с исходными, значимых различий значений активности лизоцима в желудочном соке после лечения между группами не наблюдалось ($+6,83 \pm 0,79$ и $+6,69 \pm 0,71$; $p > 0,05$). При этом увеличение показателя лизоцима слюны в группе, принимавшей ликолипид ($+13,19 \pm 0,45$; $p_2 < 0,001$), было выражено в большей степени, чем в группе, принимавшей комплекс бифидо- и лактобактерий ($+11,35 \pm 0,67$; $p_1 < 0,01$). В 3-й группе наблюдалось статистически незначимое увеличение активности лизоцима ротоглоточного секрета и желудочного сока по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$).

Заключение. Применение комплекса бифидо- и лактобактерий и ликолипида на фоне антихеликобактерной квадросхемы «омепразол–коллоидный субцитрат висмута–амоксциллин–фуразолидон» приводит к существенному повышению эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* при обострении хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ($94,2 \pm 2,6\%$ — при сочетании квадросхемы с комплексом бифидо- и лактобактерий и $95,7 \pm 2,4\%$ — с ликолипидом) по сравнению с квадросхемой — ($73,4 \pm 2,9\%$).

При введении указанных препаратов в комбинацию с антихеликобактерной квадросхемой происходит увеличение активности лизоцима в ротоглоточном секрете. Выявлена обратная корреляционная связь между степенью контаминации *H. pylori* и активностью лизоцима как фактора неспецифической иммунной защиты.

Таким образом, для повышения эффективности эрадикации *H. pylori* при НР-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки целесообразно включать в квадросхему иммуномодулятор ликолипид и комплекс бифидо- и лактобактерий с первого дня эрадикационной терапии.

Литература

1. Malshe P.C. Drinking air and maneuvering it to the pyloric region of the stomach for the treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Med Hypotheses* 2010 Aug; 75(2): 155–161.
2. Мазепа В.Н., Бокарев А.Н., Шимшулин Г.А. Полимеразная цепная реакция для выявления пилорического хеликобактера. 2000.
3. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина* 2000; 11: 9–12.
4. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Методические рекомендации №37 Департамента здравоохранения города Москвы. М: ЦНИИГ; 2010; 12 с.
5. Звягинцева Т.Д., Ермолаев Д.Н. Нарушение иммунного гомеостаза при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Рос*

журн гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; 5(12): 26.

6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht III Consensus Report. *European Gastroenterol Rev* 2005.

7. Shiotani A., Nishi R., Uedo N. *Helicobacter pylori* eradication prevents extension of intestinalization even in the high-risk group for gastric cancer. *Digestion* 2010 Jan 29; 81(4): 223–230.

8. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233–238.

9. Александрова В.А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. СПб: МАПО; 2006; 44 с.

10. Щербаков П.Л., Цуканов В.В., Амельчугова О.С. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач* 2010; 2: 38–40.

11. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М: Триада-Х; 2009; 483 с.

12. Арутпюнян В.М., Григорян Э.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. *Клин медицина* 2003; 15: 33–35.

13. Кузьмин В.Б., Дугина В.В. и др. Способ лечения хеликобактер-ассоциированной хронической дуоденальной язвы. Патент РФ №225277 от 21 июля 2003 г.

14. Гриневиц В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2003; 3: 13–20.

15. Иллек Я.Ю., Безус Е.В., Сулова Е.В. Использование иммуномодуляторов в лечении детей с язвенной болезнью. *Успехи современного естествознания* 2009; 1: 15–18.

16. Исакова М.Ю. Уровень лизоцима в желудочном соке у подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Рос журн гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2002; 5(12): 2.

17. Костюкевич О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза. *Русский медицинский журнал* 2011; 5(19): 304.

18. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебрянная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. *Рос мед журн* 2008; 11: 168.

19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология* 2003; 4: 196–203.

20. 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.

21. Чернин В.В., Базлов С.Н., Егорова Е.Н. Значение мукозной флоры, *H. pylori* и лизоцима слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в ulcerogenesis. *Рос гастроэнтерол журн* 1999; 4: 167.

22. Khachatryan Z.A., Ktsoyan Z.A., Manukyan G.P. et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *European Gastroenterol* 2008; 3: 3064.

23. Кузьмин В.Б., Яковлев М.Г. и др. Способ лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Патент на изобретение РФ №218445 от 7 августа 2000 г.

References

1. Malshe P.C. Drinking air and maneuvering it to the pyloric region of the stomach for the treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Med Hypotheses* 2010 Aug; 75(2): 155–161.
2. Mazepa V.N., Bokarev A.N., Shimshulin G.A. *Polimeraznaya tsepnaya reaktsiya dlya vyavleniya piloricheskogo khelikobaktera* [Polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection]. 2000.
3. Pasechnikov V.D., Chukov S.Z. *Klin Med — Clinical Medicine* 2000; 11: 9–12.
4. *Standarty diagnostiki i lecheniya kislotozavisimykh i assotsii-*

rovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (chetvertoe Moskovskoe soglasenie). Metodicheskie rekomendatsii №37 Departamenta zdrazvookhraneniya goroda Moskvy [Standards of diagnosis and treatment of acid dependent and *Helicobacter pylori* associated diseases (the fourth Moscow agreement)]. Methodical recommendations No.37 of Moscow Health Department]. Moscow: TsNIIG; 2010; 12 p.

5. Zvyagintseva T.D., Ermolaev D.N. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii — Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2002; 5(12): 26.

6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht III Consensus Report. *European Gastroenterol Rev* 2005.

7. Shiotani A., Nishi R., Uedo N. *Helicobacter pylori* eradication prevents extension of intestinalization even in the high-risk group for gastric cancer. *Digestion* 2010 Jan 29; 81(4): 223–230.

8. Sun Q., Liang X., Zheng Q., et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233–238.

9. Aleksandrova V.A. *Osnovy immunoj sistemy zheludochno-kishechnogo trakta* [Principles of the immune system of gastrointestinal tract]. Saint Petersburg: MAPO; 2006; 44 p.

10. Shcherbakov P.L., Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S. *Lecasij Vrac — Attending Doctor* 2010; 2: 38–40.

11. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika* [Morphological diagnosis of gastric and intestinal diseases]. Moscow: Triada-Kh; 2009; 483 p.

12. Arutpyunyan V.M., Grigoryan E.G. *Klin Meditsina — Clinical medicine* 2003; 15: 33–35.

13. Kuz'min V.B., Dugina V.V. et al. *Sposob lecheniya khelikobak-*

ter-assotsirovannoj khronicheskoy duodenal'noj yazvy [Treatment techniques of *Helicobacter* associated chronic duodenal ulcer]. Patent RF №225277 ot 21 iyulya 2003 g. [Patent of Russian Federation No.225277 from 21st of July 2003].

14. Grinevich V.B., Zakharchenko M.M. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti — New Saint Petersburg Medical Bulletin* 2003; 3: 13–20.

15. Illek Ya.Yu., Bezus E.V., Suslova E.V. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya — Modern Natural Science Advances* 2009; 1: 15–18.

16. Isakova M.Yu. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii — Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2002; 5(12): 2.

17. Kostyukevich O.I. *Rus Med Z — Russian Medical Journal* 2011; 5(19): 304.

18. Kornienko E.A., Drozdova S.N., Serebryannaya N.B. *Russ Med Z — Russian Medical Journal* 2008; 11: 168.

19. Khaitov R.M., Pinegin B.V. *Immunologiya — Immunology* 2003; 4: 196–203.

20. Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N. *Klin Med — Clinical medicine* 2003; 1: 40–44.

21. Chernin V.V., Bazlov S.N., Egorova E.N. *Russ Gastroenterol Z — Russian Gastroenterological Journal* 1999; 4: 167.

22. Khachatryan Z.A., Ktsoyan Z.A., Manukyan G.P. et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *European Gastroenterol* 2008; 3: 3064.

23. Kuz'min V.B., Yakovlev M.G. et al. *Sposob lecheniya yazvennoj bolezni dvenadtsatiperstnoj kishki* [Treatment technique of duodenal ulcer]. Patent na izobretenie RF No.218445 ot 7 avgusta 2000 g. [Patent for invention PF No.218445 dated 7th of August 2000].