

[УДК 616.33+616.3421-002.44-097-085](#)

## **ВЛИЯНИЕ ЛИКОПИДА И ДЕРИНАТА НА АКТИВНОСТЬ ЛИЗОЦИМА КАК ФАКТОРА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

**В.В. Дугина**, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»

*Дугина Валентина Васильевна – e-mail: valentina00@inbox.ru*

Целью данного исследования явилось изучение зависимости между активностью лизоцима и выраженностью контаминации *Helicobacter pylori* при проведении эрадикационной терапии с применением иммуномодуляторов различных фармакологических групп. Материалы и методы исследования: образцы биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и образцы проб слюны и желудочного сока, полученные от 70 пациентов в возрасте 20-55 лет, страдающих хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В исследовании применялись иммунологический и гистоморфологический методы. Результаты: использование иммуномодуляторов в сочетании с антихеликобактерной терапией повышает эрадикацию. Одновременно происходит значительное повышение активности лизоцима слюны и имеется тенденция к нормализации активности лизоцима желудочного сока.

**Ключевые слова:** эрадикация, иммуномодулятор, лизоцим.

The aim of this study is to investigate the correlation between activity of lyzocim and contamination of *Helicobacter pylori* in the eradication therapy with using of immunomodulating agents from different pharmacological groups. Materials and methods. Biopsy materials taken from stomach and duodenum, saliva and gastric juice lyzocim tests of 70 patients at the age 20–55 with chronic peptic ulcer associated with *H. pylori*; were investigated by immunological and histomorphological methods. Results. The usage of immunomodulators in combination with antihelicobacter therapy leads to increase eradication. In this case the activity of lyzocim in saliva was increased significant due to using of immunomodulators and the tendency to normalization of lyzocim in gastric juice was determined.

**Key words:** eradication, immunomodulator, contamination, lyzocim.

**Введение**

В настоящее время при проведении эрадикационной терапии выявились серьезные проблемы. Появились и стали широко распространены штаммы *Helicobacter pylori*, резистентные к антибактериальным препаратам [1, 2, 3]. Наблюдается снижение напряженности общей и местной иммунной резистентности организма [4, 5, 6]. Формирование вторичного иммунодефицита вследствие инвазии *Helicobacter pylori* и обусловленное побочным действием антибактериальных средств способствует снижению эффективности антихеликобактерной терапии [7, 8, 9, 10]. При этом важная роль принадлежит местным неспецифическим механизмам иммунной защиты. Иммунная система и лизоцим имеют древнейшую тесную анатомо-физиологическую связь. Лизоцим обладает иммуностимулирующим, антибактериальным, мембраностабилизирующим эффектами, предотвращает адгезию микроорганизмов к эпителиальной поверхности, увеличивает фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов и показатели фагоцитоза [10, 11, 12]. Активность лизоцима слюны и желудочного сока является важным показателем, который отражает регуляцию иммунологических и метаболических процессов и находится в прямой связи с рядом иммунологических параметров [13, 14]. В связи с этим изучение возможности повышения активности лизоцима и выраженности контаминации *Helicobacter pylori* в процессе эрадикационной терапии у больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии.

**Цель исследования:** изучение влияния сочетанного применения «квадро-схемы» эрадикации: коллоидный субцитрат висмута – омепразол–амоксциллин–фуразолидон с иммуномодуляторами различных фармакологических групп: синтетическим бактериальным препаратом ликопидом и препаратом нуклеиновых кислот деринатом на показатели активности лизоцима как фактора неспецифической защиты и эффективность антихеликобактерной терапии. Для достижения цели были поставлены задачи:

**1.** у пациентов с хронической НР ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне использования «квадро-схемы» эрадикации оценить влияние иммуномодуляторов ликопида и дерината на показатели эрадикации;

**2.** выявить у данной категории больных взаимосвязь изменений активности лизоцима и показателей эрадикации при использовании «квадро-схемы» в сочетании с ликопидом и деринатом.

**Методы исследования**

В исследование вошли 70 пациентов в возрасте 20–55 лет, с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. В зависимости от получаемой терапии были выделены: группа сравнения – 20 чел., получающая «квадро-схему»: коллоидный субцитрат

висмута – 240 мг 2 раза в день, за 30 минут до завтрака и ужина, в течение 10 дней; омепразол – 20 мг 2 раза в день, до еды, в течение 10 дней; амоксициллин – 1000 мг 2 раза в день, после завтрака и ужина (8.00; 19.00), в течение 7 дней; фуразолидон – 200 мг 2 раза в день, после завтрака и ужина, в течение 7 дней.

1-я основная группа – 25 пациентов, получающих «квадро-схему» в сочетании с ликопидом, 10 мг внутрь 1 раз в день, до завтрака, в течение 10 дней.

2-я основная группа – 25 пациентов, получающих «квадро-схему» с деринатом в дозе 5 мл 1,5% в/м 5-кратно, через день, в течение 10 дней.

Объектами исследования явились образцы биоптатов, биопроб слюны, желудочного сока. До и через 6 недель после применения препаратов в исследовании использовались эндоскопический, морфологический и нефелометрический методы. Полученные данные обработаны статистически с использованием программы SPSS 10.0. Рассчитывали следующие показатели: среднюю арифметическую (M), ошибку средней (m), достоверность различий сравниваемых групп (P), коэффициент достоверности (p).

**Результаты исследования**

Изучение биоптатов до лечения выявило во всех 70 образцах биоптатов хронический активный неатрофический антральный гастрит. Спустя 6 недель после завершения курса антихеликобактерной терапии при цитологическом исследовании была выявлена общая тенденция к уменьшению площади колонизации слизистой оболочки желудка во всех исследуемых группах. В группе сравнения эрадикация выявилась в меньшей степени и были обнаружены кокковые формы, тогда как при применении дерината и ликопида эрадикация *Helicobacter pylori* была выше (таблица 1).

**ТАБЛИЦА 1. Обсемененность *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка после лечения (M±m, %)**

Группы	Отсутствие	Степень обсемененности НР			Вегетативные формы НР	Кокковые формы НР
		Легкая	Средняя	Высокая		
1-я основная	94,8±3,6*	4,6±2,7*	-	-	4,7±3,2**	-
2-я основная группа	95,3±1,2*	5,2±4,8*	-	-	3,9±3,2**	-
Группа 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:** \* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой сравнения, \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения.

Определение активности лизоцима в биопробах слюны до и через 6 недель после лечения выявило, что использованные схемы приводили к увеличению лизоцимной активности во всех исследованных образцах. При этом максимальное достоверное увеличение активности лизоцима наблюдалось во 2-й основной группе, где применялся деринат (на 12,3% по сравнению с исходным уровнем). В 1-й основной

группе, где применялся ликопид, активность лизоцима слюны хотя все же и достоверно увеличивалась (на 8,1% по сравнению с исходным уровнем), была ниже по сравнению со 2-й основной группой. Наименьший уровень активности лизоцима слюны был выявлен в группе сравнения, что согласуется с данными литературы.

Возможно применение иммуномодуляторов ликопида и дерината стимулирует местную неспецифическую резистентность организма, увеличивая активность лизоцима. При применении дерината и ликопида отмечалась тенденция увеличения содержания лизоцима в желудочном соке: на 7,4% – при применении дерината и на 3,6% – при применении ликопида. В группе сравнения отмечалась самая низкая активность лизоцима желудочного сока.

#### ТАБЛИЦА 2.

**Изменение показателей активности лизоцима в слюне и желудочном соке по сравнению с показателями до лечения ( $M \pm m$ , %)**

Группы	Активность лизоцима слюны	Активность лизоцима желудочного сока
<b>До лечения</b>		
1-я основная	39,48±7,31	42,85±6,04
2-я основная	39,66±7,74	41,05±8,28
Сравнения	38,09±6,79	40,48±7,31
<b>После лечения</b>		
1-я основная	47,1±3,92	45,65±6,58
2-я основная	51,35±8,39*	48,33±9,01
Сравнения	41,55±6,89	42,77±8,81

**Примечание:** \* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем.

При этом при повторной (через 6 недель) эндоскопической оценке были выявлены рубцевание язв и общие закономерности во всех группах: уменьшение воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне, положительная динамика снижения активности антрального гастрита. В группе сравнения спустя 6 недель после окончания терапии структурные показатели покровно-ямочного эпителия, эпителия вставочных отделов антральных желез восстанавливались медленнее, чем в 1-й и 2-й основных группах.

#### Заключение

Применение иммуномодуляторов: препарата нуклеиновых кислот дерината и синтетического бактериального препарата ликопида. на фоне антихеликобактерной «квадросхемы»: омепразол–коллоидный субцитрат висмута–амоксциллин–фуразолидон при обострении *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки приводит к существенному повышению эрадикации *Helicobacter pylori*. У всех больных с хронической язвенной болезнью желудка и двенадцати-

перстной кишки в стадии обострения выявлен низкий уровень лизоцима в слюне и желудочном соке. Использование трех схем эрадикации приводит к увеличению активности лизоцима в слюне, более выраженному при применении дерината. Снижение активности воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне, а также восстановление структурных показателей эпителия могут быть связаны как с особенностями действия дерината и ликопида на восстановление иммунного статуса больных и элиминацию *Helicobacter pylori*, так и с опосредованными ими процессами восстановления регенерации и метаболизма слизистой оболочки и повышения активности клеток Панета, секретирующих лизоцим как фактора неспецифической иммунной защиты, что согласуется с данными литературы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Репринт. 2006. 50 с.
2. Ильина Н.О. и др. Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей. Гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 32–38.
3. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. Фарматека. 2005. № 7. С. 68–70.
4. Логинов А. Ф. «Маастрихт-3» – современная тактика диагностики и лечения *Helicobacter pylori*. Фарматека. 2006. № 12 (127). С. 46–48.
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с НР (материалы консенсусу Маастрихт-3). Гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 3–8.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотикоассоциированная диарея. Гастроэнтерология. 2007. № 1. С. 45–49.
7. Маршалко О.В., Конорев М.Р. и др. Желудочная метаплазия и *Helicobacter pylori*: оценка риска развития дуоденальных эрозий и язв. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 6. С. 13–27.
8. Смирнова Т.А., Боровиков О.В., Пономарева Е.П., Ханферян Р.А. *Helicobacter pylori*-ассоциированная язвенная болезнь желудка: микробиологическая и клинико-иммунологическая эффективность терапии без использования антибиотиков. Медицинская иммунология. 2005 (7). № 4. С. 397–404.
9. Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Рачкова Н.С. Современные принципы терапии язвенной болезни. Лечащий врач. 2005. № 2. С. 30–33.
10. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью ДПК и влияние на нее современной фармако-терапии и иммуномодулирующих средств. Клиническая мед-на. 2003. № 1. С. 40–44.
11. Цуканов В.В., Кононов А.В., Штыгашева О.В., Гайдаш А.А. и др. Показатели клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 5. С. 23–25.
12. Чернин В.В., Базлов С.Н., Егорова Е.Н. Значение мукозной флоры, *H. pylori* и лизоцима слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в ульцерогенезе. Российский гастроэнтерол. журнал. 1999. № 4. 167 с.
13. Aboderin O., Abdu A. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from patients in Ile-Ife, South-west, Nigeria Afr. Health. Sci. 2007. № 3. P. 143–147.
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. P. 409–415.