

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАУРИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*

*П. А. Бакумов, Е. Л. Шестопалова*

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной медицины ВолГМУ*

В работе исследовалась возможность применения Таурина (дибикора) в комплексном лечении язвенной болезни 12-перстной кишки и хронического гастрита, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Показана более высокая эффективность Таурина (в сравнении с плацебо) при тройной эрадикационной терапии.

*Ключевые слова:* хеликобактериоз, эрадикация, апоптоз, таурин.

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF TAURIN (DIBICORUM) IN TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* – INDUCED CHRONIC GASTRITIS AND ULCEROUS DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM

*P. A. Bakumov, E. L. Shestopalova*

The main purpose of this research was to study the administration of Taurin in complex treatment of *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis and ulcerous disease of stomach and duodenum.

A high effectiveness of Taurin in comparison with placebo on the basis of triple eradication therapy was demonstrated.

*Key words:* *helicobacter pylori*, eradication, apoptosis, taurin.

*Helicobacter pylori* (HP) приводит к формированию хронического гастрита, характер которого определяет весь спектр состояний, связанных с инфекцией: от бессимптомного течения до развития рака желудка [1]. Эрадикация бактерии рассматривается сегодня как фрагмент протокола лечения пациентов с HP-ассоциированной патологией [6]. Однако специфическое хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов в течение года сохраняется у 40—60 % больных хроническим гастритом после эрадикации инфекта [2].

Сохранение воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка в постэрадикационном периоде, в том числе и с клиническими проявлениями диспепсии, обозначают терминами: «постэрадикационный синдром», «постэрадикационный гастрит», «экс-хеликобактерный гастрит» [2]. Однако оценка течения заболевания в постэрадикационном периоде с акцентом только на клинические симптомы или только на динамику структурных изменений слизистой оболочки желудка не позволяет получить полной картины проявлений этого состояния и, следовательно, требует клинико-морфологического анализа для выработки стратегии адекватного лечения больного [4].

Было установлено, что HP стимулируют апоптозы [5]. В нормальном желудке апоптозный индекс около 3 %, при хеликобактерном гастрите он резко возрастает, апоптозы видны при этом не только на поверхности валиков, но и по всей длине желез. О том, что вызывают апоптозы сами HP, а не обусловленное ими воспаление, свидетельствует отсутствие корреляции с вы-

раженностью гастрита и главное то, что после эрадикации апоптозный индекс снижается до нормальных значений, несмотря на отсутствие различий в воспалении по сравнению с исходной биопсией [10].

Аммиак, образующийся под влиянием хеликобактера, соединяется с соляной кислотой и образует цитотоксические продукты, в том числе гидроксиамин и монохлорамины, которые усугубляют повреждение клеток желудочного эпителия [8].

В экспериментальных работах на животных Murakami et al. (1999), было доказано, что повреждения слизистой желудка индуцировано монохлорамином. Хотя монохлорамины являются короткоживущим токсином, но его повреждающее действие на слизистую желудка максимальное. Этими же авторами показано, что степень повреждения слизистой оболочки может быть снижена таурином, который является сквенджером монохлорамина в слизистой желудка.

Исходя из вышеизложенного, и учитывая непрерывный рост резистентности HP к антибиотикам в настоящее время, остается актуальным оценить влияние комплексной эрадикационной терапии с добавлением таурина на характер воспалительных изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [7, 3].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшить результаты лечения больных с обострением хронического гастрита и язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с инфекцией HP путем добавления таурина в стандартную схему эрадикационной терапии.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения задач, поставленных в работе, было обследовано 60 больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с НР, в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст — 37 лет), из них 36 (60 %) мужчин и 24 (40 %) женщины. Большинство больных — 57 (95 %) — имели язвенную болезнь в анамнезе, у 15 (25 %) человек диагноз был установлен впервые. Средняя длительность заболевания составила 3,2 года.

Дизайн исследования — простое сравнительное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

Согласно протоколу рандомизации пациенты были разделены на 2 группы ( по 30 больных в группе) в зависимости от режима терапии:

**1-я группа:** рабепразол — по 1 таблетке (20 мг) 2 раза в день в течение 14 дней, затем по 20 мг в сутки 14 дней + амоксициллин — по 1000 мг 2 раза в сутки 14 дней + кларитромицин — по 500 мг 2 раза в сутки 14 дней + плацебо Таурина.

**2-я группа:** рабепразол — по 1 таблетке (20 мг) 2 раза в день в течение 14 дней, затем по 20 мг в сутки 14 дней + амоксициллин — по 1000 мг 2 раза в сутки 14 дней + кларитромицин — по 500 мг 2 раза в сутки 14 дней + Таурин (Дибикор) по 500 мг 2 раза в сутки 14 дней.

Эндоскопическое исследование проводилось всем больным с помощью фиброгастроскопов «Olympus-GIF-E» исходно и через 4 недели после начала лечения.

При гистологическом исследовании оценивали следующие параметры:

1. Обсеменение НР (0 — отсутствие; + — слабое; ++ — умеренное; +++ — выраженное).
2. Инфильтрация нейтрофилами (0 — отсутствие; + — слабая; ++ — умеренная; +++ — выраженная).
3. Хроническое воспаление (0 — отсутствие; + — слабое; ++ — умеренное; +++ — выраженное).
4. Атрофия (0 — нет; + — имеет место).
5. Кишечная метаплазия (0 — нет; + — имеет место).
6. Пролиферация эпителия желез (0 — отсутствие экспрессии; + — слабая экспрессия; ++ — умеренная экспрессия; +++ — выраженная экспрессия).
7. Апоптоз эпителиоцитов (0 — отсутствие экспрессии; + — слабая экспрессия; ++ — умеренная экспрессия; +++ — выраженная экспрессия).

Для выявления степени инфицирования НР использовали поликлональные антитела к Anti-NP (*DakoCytomation*, Дания). Пролиферативную активность эпителия желез выявляли с помощью моноклональных антител к Ki-67; апоптоз с помощью моноклональных антител к белку Р53 и каспазе-3 (*DakoCytomation*, Дания). Визуализацию проводили непрямым иммунопероксидазным методом с высокотемпературной или ферментной демаскировкой антигенов. Для достовер-

ности полученных результатов использовали позитивные и негативные контроли антигенов, а также негативные контроли антител.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием методов непараметрической статистики и корреляционного анализа (*Statistica, StatSoft, 1998*). Достоверность различий определяли с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона-Уитни-Манна.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние различных схем терапии на репаративные процессы в гастродуоденальной слизистой представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Клиническая эффективность комбинированной терапии у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Показатель	Группа 1 (плацебо – таурина), n = 30		Группа 2 (таурин), n = 30	
	n	%	n	%
Частота рубцевания язв двенадцатиперстной кишки через 4 недели	27	90,0	30	100,0
Частота рубцевания язв желудка через 4 недели	2	100,0	0	0
Частота эпителизации эрозий через 4 недели	18	60,0	25	85,0

После 4-недельной терапии у пациентов 1-й группы отмечалось значительное уменьшение площади язвенного поражения гастродуоденальной слизистой ( $p < 0,05$ ). У 27 из 28 больных с локализацией процесса в двенадцатиперстной кишке (90,0 %) к концу 4-й недели язвы зарубцевались полностью. У 1 больного на фоне приема препаратов площадь язвенного дефекта уменьшилась на 75—80 %. У больных с желудочной локализацией язвенного дефекта в 1-й группе отмечено полное рубцевание в 100 %.

Через 4 недели после начала лечения у 18 из 30 больных (60,0 %) с сопутствующими эрозиями желудка и/или двенадцатиперстной кишки параллельно с рубцеванием язвенного дефекта отмечалась их эпителизация. Однако в целом выраженность эрозивного процесса уменьшилась незначительно ( $p > 0,05$ ).

По результатам 14-дневной комбинированной эрадикационной терапии было установлено, что до начала терапии у пациентов обеих групп была выявлена положительная корреляционная зависимость между степенью обсеменения СОЖ и 12-перстной кишки и выраженностью нейтрофильной инфильтрации и морфологическими признаками хронического воспаления. До проведения эрадикации при поверхностном гастрите покровный эпителий и эпителий желез сохраняли нормальное строение и гистохимические свойства. Уровень колонизации слизистой оболочки НР прямо коррелировал с показателями активности и степени воспаления.

При сравнительном анализе эффективности 2 методов эрадикационного лечения (табл. 2 и 3), включающего Таурин и плацебо Таурина была выявлена большая степень эрадикации НР при включении в схему Таурина, сопровождающаяся большим противовоспалительным влиянием — снижением нейтрофильной инфильтрации СОЖ и признаков хронического воспаления в 1,2; 1,6 и 1,3 раза соответственно. При этом во второй группе пациентов отмечалось уменьшение маркеров атрофии, пролиферации эпителия желез и статистически недостоверное увеличение числа клеток толстокишечной метаплазии.

Экспрессия моноклональных антител к каспазе-3 под влиянием комбинированной терапии с Таурином снизилась в 1,7 раз больше, чем в группе сравнения.

За последние годы появилось только несколько обнадеживающих сообщений, о возможности усиления

эффективности антихеликобактерной терапии с помощью препаратов не являющихся антимикробными [9].

Таурин обладает детоксикационным эффектом. Он связывается с хлором и нейтрализует гипохлорную кислоту, которая генерируется при окислительном взрыве нейтрофилов. В результате образуется устойчивое неагрессивное соединение таурохламина. При дефиците таурина наблюдается накопление нестабильных альдегидных высокотоксичных веществ. Бактериальные эндотоксины могут усилить повреждения от даже небольшого количества ксенобиотических продуктов.

Таурин влияет на иммунный статус организма и на сигнал цитокинов воспаления. Он прерывает воспалительный сигнал, который появляется при действии целого ряда молекул воспаления. Иначе говоря, таурин в организме играет роль иммуномодулятора.

Таблица 2

## Динамика морфофункционального состояния слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ у больных 1-й группы после лечения (n=30), в баллах по ВАШ\*

Показатель	Обсемен. НР	Нейтр. инфильтр.	Хр. восп.	Атрофия	Киш. метапл.	Пролиф. эпители. желез	Апоптоз
До лечения	1,6±0,3	1,8±0,2	1,3±0,2	0±0	0±0	0,6±0,1	0,6±0,02
После лечения	0,4±0,01	1,3±0,3	1,1±0,03	0±0	0±0	0,5±0,03	0,3±0,04
Δ%	-75,3	-27,8	-15,4	0	0	-16,7	-50,0
	p<0,05	p<0,05	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* — мин. 0 баллов — макс. 3 балла.

Таблица 3

## Динамика морфофункционального состояния слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ у больных 2-й группы после лечения (n=30), в баллах по ВАШ\*

Показатель	Обсемен. НР	Нейтр. инфильт.	Хр. восп.	Атрофия	Киш. метапл.	Пролиф. Эпители.желез	Апоптоз
До лечения	2,2±0,4	2,3±0,1	1,5±0,1	0,3±0,06	0,3±0,02	0,9±0,02	0,6±0,07
После лечения	0,2±0,04	1,3±0,08	1,2±0,03	0,25±0,06	0,4±0,07	0,8±0,04	0,08±0,01
Δ%	-91,0	-43,5	-20,0	-16,7	+33,3	-11,2	-86,7
	p<0,05	p<0,05	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Процент эрадикации после 4-недельной терапии с включением в схему плацебо — таурина составил 73, Таурина — 78 %. Включение в схему лечения таурина способствовало более полной эрадикации при максимально высоких степенях обсемененности НР.

2. Клиническая эффективность обеих схем лечения была сопоставима, однако при лечении с использованием таурина наблюдалось более выраженное заживление эрозивных дефектов слизистой.

3. Выявлено снижение пролиферации эпителия и отсутствие апоптоза у 70 % пациентов группы плацебо-таурина, что характеризует нормализацию клеточного обновления. Достоверное снижение аналогичных показателей имело место и в теле желудка (p<0,05). Несмотря на достоверное снижение индекса пролифера-

ции экспрессия Ki-67 продолжала оставаться высокой, что отражалось и в расширенном пролиферативном компартменте.

4. При включении в схему таурина, выявлено более выраженное противовоспалительное влияние — снижение нейтрофильной инфильтрации СОЖ и признаков хронического воспаления в 1,2; 1,6 и 1,3 раза соответственно, по сравнению с плацебо.

5. Экспрессия моноклональных антител к каспазе-3 (активность апоптоза) под влиянием комбинированной терапии с таурином снизилась в 1,7 раз больше, чем в группе сравнения.

6. Для оценки возможности использования таурина с целью профилактики рецидивов обострения хронического гастрита и язвенной болезни на фоне инфекции НР, необходимы дальнейшие исследования по более длительному приему препарата в рекомендуемых дозах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. — М.: изд-во «Медпрактика-М», 2003. — 412 с.
2. Кононов А. В., Мальков П. Г., Харенко О. А. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 5 (Прил.) — С. 30—31.
3. Кудрявцева Л. В. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003 — № 3. — С. 7.
4. Befrits R., Sjostedt S., Tour R., et al. // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39, № 11. — P. 1066—1072.
5. Jones N. L. // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 151. — P. 1695—1703.
6. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection: 13. United European Gastroenterology Week. — Copenhagen, 2005.
7. Meyer J. M., Silliman N. P., Wang W., et al. // Ann Intern Med. — 2002. — Vol. 136, № 1. — P. 13—24.
8. Murakami K., Fujioka T., Kodama R., et al. Helicobacter pylori infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation. // J. Gastroenterol. — 1997. — № 32. — P. 184—188.
9. Murakami K., Fujioka T., Okimoto T. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 67—70.
10. Rieder G., Einsiedl W., Hatz R. A., et al. // Infection and Immunity. — 2001. — № 69. — P. 81—88.

УДК:618.19-006.6:615.273.03:612.112.94(045)

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ В-СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ УЗЛОВОЙ И ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова**

*ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава», кафедра патологической физиологии, г. Саратов*

В работе приведены результаты исследований гуморального звена иммунологических механизмов защиты в двух группах больных узловой формой РМЖ (I-IIA стадия и IIB стадия) и первичной отечно-инфильтративной формой заболевания в динамике проведения адекватной комплексной терапии. На фоне адекватной полихимио-, лучевой терапии, оперативного вмешательства отмечено усиление иммуносупрессии при обеих формах заболевания.

*Ключевые слова:* гуморальный иммунитет, рак молочной железы.

## THE IMPACT OF POLYCHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY ON ACTIVITY OF B-LYMPHOCYTES IN NODAL AND EDEMATOUS INFILTRATIVE BREAST CANCER

**V. Yu. Barsukov, N. P. Chesnokova, V. N. Plohov**

Results of studies of humoral immunologic mechanisms of defense in two groups of patients with nodal breast cancer (stages I – IIA and IIB) and initial edematous infiltrative breast cancer are presented. The studies were performed while using appropriate complex therapy. Enhancement of immune suppression was found in patients with both forms of the disease after appropriate polychemotherapy, radiotherapy or surgical treatment.

*Key words:* humoral immunity, breast cancer.

До настоящего момента нет четкой определенности в характере и механизмах нарушений гуморального звена иммунитета при различных клинических формах рака молочной железы (РМЖ) [1, 3—5]. Большую практическую значимость в плане оценки побочных цитотоксических эффектов адьювантной (АПХТ), неоадьювантной полихимио- и лучевой терапии (НПХТ) имеет изучение гуморального звена иммунитета в динамике адекватной комплексной терапии онкологических больных [2, 4, 6—8].

Вышеизложенное определило задачи данного фрагмента исследований, включающего исследования состояния активности В-системы лимфоцитов до лечения и на фоне полихимио-, лучевой терапии, оперативного вмешательства.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей гуморального звена иммунной защиты проведено в трех группах больных РМЖ на различных этапах адекватной комплексной терапии: у

34 пациенток с I — IIA стадиями заболевания (узловая форма РМЖ без регионарных метастазов, I группа наблюдения), у 34 пациенток с IIB стадией заболевания (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов, II группа наблюдения) и у 34 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г. Саратова с 2004 г. по 2006 г. Контрольную группу составили 34 клинически здоровых женщин.

Иммунологическая картина больных РМЖ была представлена в иммунограмме количеством В-лимфоцитов (CD19), IgG, IgM, IgA.

Определение иммуноглобулинов классов G, A, M (IgG, IgA, IgM) осуществлялось при помощи радиальной иммунодиффузии по методу Манчини, определение уровня субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва).