

УДК 616.33-002.446+ 616.24: 579.842.1/1.2:577.127.4

Вплив ліпофлавоу на рівень антиендотоксिनних антитіл і дисфункцію ендотелію при поєднаному перебігу *Helicobacter pylori*-негативного хронічного ерозивного гастриту та хронічного обструктивного захворювання легенів

А.М. Нилова

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгіївського, Сімферополь

Ключові слова: ліпофлавоу, гастрит, хронічного обструктивного захворювання легенів

Вивчення про патогенні властивості перебігу ХОЗЛ і інфікування *H. pylori*, відноситься тютюнопаління [20, 21, 22]. Відомо, що ефективність протиінфекційного захисту багато в чому залежить від гуморальних чинників нейтралізації бактерійних ліпополісахаридів (включаючи ліпополісахариди (ЛПС) *H. pylori*) – антиендотоксинних антитіл, а зниження антиендотоксिनного імунітету, в свою чергу, є чинником ризику інфікування *H. pylori* [13]. Вивчення вмісту секреторних і сироваткових антитіл до ЛПС при поєднаній патології гастроудоденальної зони і

хронічних неспецифічних запальних захворювань легенів може істотно розширити розуміння механізмів підвищеного ризику інфікування *H. pylori* у подібних хворих, з іншої – причин хронізації запального процесу при *H. pylori*-негативних захворюваннях гастроудоденальної зони [5]. Останнє також безпосередньо пов'язано з гіпоксія-індукованою структурною перебудовою епітелію, багато в чому обумовлено розвитком дисфункції судинного ендотелію [14, 15].

Загальною метою дослідження з'явилося наукове обґрунтування доцільності використання і оцінка клінічної ефективності застосування ліпосомальної форми флавоноїду кверцетину – ліпофлавоу в комплексному лікуванні хронічних ерозивних уражень шлунку (на етапі після ерадикації *H. pylori*) у хворих на хозл з тривалим стажем тютюнопаління. в рамках вказаної мети в статті представлені результати дослідження динаміки показників антиендотоксिनного імунітету і ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний ерозивний гастрит з фоновою хронічною бронхообструктивною патологією і тривалим стажем тютюнопаління під впливом курсу лікування ліпосомальною формою флавоноїду кверцетину (ліпофлавоу).

Матеріал і методи

Обстежено 92 хворих на хронічний ерозивний гастрит (*H. pylori*-негативні, або після підтвердженої ерадикації *H. pylori* до надходження в стаціонар), що знаходилися на стаціонарному лікуванні і розділених на наступні групи: до 1-ої групи ввійшли 39 хворих на ерозивний

Табл. 1
Вплив лікування, що проводиться, на рівень антиендотоксинних антитіл в сироватці крові у хворих 1-ої і 2-ої груп, ум. од. опт. щільн.

Групи	Етап дослідження	Стат. показ.	Анти-ЛПС-IgA	Анти-ЛПС-IgM	Анти-ЛПС-IgG
1-а група	При надходженні	M ± m n p	0,151 ± 0,009 32 < 0,001	0,135 ± 0,007 32 < 0,001	0,235 ± 0,010 32 < 0,001
	При виписці	M ± m n p p ₁	0,166 ± 0,007 32 < 0,001 > 0,2	0,138 ± 0,007 32 < 0,001 > 0,5	0,213 ± 0,009 32 < 0,001 < 0,2
2-а група (отримували ліпофлавоу)	При надходженні	M ± m n p p ₂	0,146 ± 0,007 30 < 0,001 > 0,5	0,129 ± 0,008 30 < 0,001 > 0,5	0,221 ± 0,008 30 < 0,001 < 0,5
	При виписці	M ± m n p p ₁ p ₂	0,171 ± 0,007 30 < 0,001 < 0,02 > 0,5	0,149 ± 0,008 30 < 0,001 < 0,1 < 0,5	0,200 ± 0,011 30 < 0,001 < 0,2 < 0,5
Здорові особи		M ± m n	0,098 ± 0,005 22	0,173 ± 0,008 22	0,114 ± 0,005 22
1-а група	Під час надходження	M ± m n p	0,151 ± 0,009 32 < 0,001	0,135 ± 0,007 32 < 0,001	0,235 ± 0,010 32 < 0,001
	При виписці	M ± m n p p ₁	0,166 ± 0,007 32 < 0,001 < 0,2	0,138 ± 0,007 32 < 0,001 > 0,5	0,213 ± 0,009 32 < 0,001 < 0,2

Примітка: p - достовірність відмінностей, вирахована порівняно з відповідним показником в групі здорових осіб, p₁ - достовірність відмінностей, вирахована порівняно з відповідним показником до лікування у хворих тієї ж групи, p₂ - достовірність відмінностей, вирахована порівняно з відповідним показником у хворих 1-ої групи на відповідному етапі дослідження.

Вплив лікування, що проводиться, на рівень активності vWf і Et-1 в системному кровоотоку у хворих 1-ої і 2-ої груп

Групи	Етап дослідження	Стат. показ.	vWf, %	Et-1, пг/мл
1-а група	При надходженні	$M \pm m$ n p	144,33 ± 2,67 32 < 0,001	7,19 ± 0,27 32 < 0,001
	При виписці	$M \pm m$ n p p ₁	141,46 ± 5,70 32 < 0,001 > 0,5	6,51 ± 0,22 32 < 0,05 < 0,1
2-а група (отримували ліпофлавіон)	При надходженні	$M \pm m$ n p p ₂	150,41 ± 4,75 30 < 0,001 < 0,5	7,24 ± 0,19 30 < 0,001 > 0,5
	При виписці	$M \pm m$ n p p ₁ p ₂	135,22 ± 5,24 30 < 0,001 < 0,05 < 0,5	5,97 ± 0,17 30 > 0,5 < 0,001 < 0,1
Здорові особи		$M \pm m$ n	110,02 ± 1,56 22	5,88 ± 0,21 22
1-а група	Під час надходження	$M \pm m$ n p	144,33 ± 2,67 32 < 0,001	7,19 ± 0,27 32 < 0,001
	При виписці	$M \pm m$ n p p ₁	141,46 ± 5,70 32 < 0,001 > 0,5	6,51 ± 0,22 32 < 0,05 < 0,1

Примітка: p - достовірність відмінностей, вирахована порівняно з відповідним показником до лікування у хворих тієї ж групи, p₁ - достовірність відмінностей, вирахована порівняно з відповідним показником у хворих 3-ої групи на відповідному етапі дослідження.

гастрит, що ніколи не палили, в 2-у групу – 21 хворий на ерозивний гастрит, що протікає у поєднанні з ХОЗЛ II – III стадій і заперечливих факт паління в анамнезі. 3-я група включала 32 хворих на ерозивний гастрит, що протікає у поєднанні з ХОЗЛ II – III стадій, що мають стаж паління більше 10 років. Хворим 4-ої групи (36 хворих на ерозивний гастрит і ХОЗЛ, що мають стаж паління більше 10 років) в програму терапії включався курс ін'єкцій ліпофлавіону. Контролем служили 22 здорових донори, що ніколи не палили (здорові особи).

Для оцінки загального гуморального антиендотоксину імунітету [1, 8, 9, 11] визначали вміст сироваткових антиендотоксину антитіл до ЛПС грамнегативної ентеробактерії *Escherichia coli* K30 (O9:K30:H12) методом тІФА [3, 4]. Оптичну щільність кінцевого продукту ферментативної реакції визначали за допомогою імуноферментного аналізатора АКІ-Ц01 при довжині хвилі 492 нм, рівні антиендотоксину антитіл виражали в умовних одиницях оптичної щільності.

Активність чинника Віллебранда (von Willebrand factor – vWf) визначали за ристоміцин-індукованої агрегації формалінізованих тромбоцитів [6]. Визначення вмісту ендотеліну-1 (Et-1) в плазмі крові проводили за допомогою імуноферментного набору і колонок Amprer 500 mg C2 фірми "Amersham Pharmacia Biotech".

Результати та обговорення

Результати дослідження впливу лікування, що проводиться, на рівень антиендотоксину антитіл в сироватці крові, а також на рівень активності vWf і Et-1 у хворих 1-ої і 2-ої груп представлені в табл. 1

Аналіз представленого в табл. 1 цифрового матеріалу свідчить, що достовірна динаміка рівня Анти-ЛПС-IgA під впливом терапії, що проводиться, виявлена

тільки у хворих 2-ої групи – показник зростає на 17,1 % (p < 0,02). Достовірної динаміки рівня Анти-ЛПС-IgM і рівня Анти-ЛПС-IgG під впливом терапії, що проводиться, у хворих 1-ої і 2-ої групи не виявлено.

Таким чином, наявність тривалого стажу тютюнопаління у хворих на ерозивний гастрит і ХОЗЛ характеризується вираженим порушенням синтезу антиендотоксину антитіл класів А, М і G), що свідчить про зниження загального гуморального антиендотоксину імунітету і може розглядатися як чинник ризику інфікування *H. pylori*. Виявлена також можливість корекції синтезу антиендотоксину антитіл класу А з використанням ліпофлавіону.

Відомо, що підвищення вивільнення vWf і et-1 відбувається у відповідь на дію різних стимулів, включаючи ті, що мають місце при хозл оксидативний стрес і синтез прозапальних цитокинів [7]. нами встановлено, що особливістю патогенезу ерозивного гастриту, що протікає у поєднанні з хозл у осіб з тривалим стажем тютюнопаління, є виражена дисфункція ендотелію (що може формувати умови як для розвитку гострих ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, так для їх хронізації [2]): рівень активності у хворих 1-ої і 2-ої груп vWf достовірно підвищений. лікування не чинить істотного впливу на рівень активності vWf і et-1 у хворих 1-ої групи, а у хворих 2-ої групи – досліджені показники достовірно знижуються відповідно на 10,1 % і 17,5 %, що документує ендотелій-протекторну активність ліпофлавіону при поєднаному перебігу хронічних ерозій шлунку і хозл у осіб з тривалим стажем тютюнопаління.

Висновок

Встановлена клінічна ефективність використання ліпофлавіону для корекції си-

нтезу антиендотоксину антитіл класу А і дисфункції судинного ендотелію у хворих на *H. pylori*-негативний хронічний ерозивний гастрит з фоном ХОЗЛ та з тривалим стажем тютюнопаління.

Література

1. Варбанець А.Д. *Эндотоксини грамотрицательных бактерий: структура и биологическая роль* // *Мікробіол. журнал.* – 1994. – Т. 56, № 3. – С.76-97.
2. *Воспаление: Руководство для врачей* / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
3. Гордиенко А.П., Бакова А.А., Химич Н.В., Белоглазов В.А. *Уровни естественных антител к липополисахаридам энтеробактерий у постоянных доноров республики Крым* // *Имунология та алергологія.* – 2003. – №4. – С. 31-36.
4. Гордиенко А.П., Чемоданова Е.П., Прицуло О.А., Химич Н.В. *Сравнительный анализ состояния антиэндоксинного иммунитета и его взаимосвязи с уровнями аутоантител к однонитчатой и двуничатой ДНК у больных красной волчанкой* // *Имунология та алергологія.* – 2003. – № 3. – С. 41-48.
5. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. *Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии* // *Архив патологии.* – 1996. – Т.58, № 2. – С.8-13.
6. Паливода С.М., Черепок А.А., Серда Н.А. *Способ определения активности фактора Виллебранда* / Патент Украины 35204 А МПК 6 G01N33/00. (Украина). - № 99094907; Заявл. 02.09.99; Опубл. 15.03.01. Бюл. №2.
7. Чучалин А.Г. *Хронические obstructивные болезни легких.* – М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ", СПб.: Невский Диалект, 1998. – 512 с.
8. Шенкман Б.З., Грачева Н.В. *Бактериальные эндотоксини и заболевания органов пищеварительной системы* // *Казанский мед. журнал.* – 1989. – Т.70, № 4. – С.303-306.
9. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Анишневская П.А. *Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия* // *Архив патологии.* – 1996. – Т.58, № 2. – С.41-45.
10. *Association of Helicobacter pylori infection with lifestyle, chronic disease, body indices and age at menarche in Danish adults* / S.J.Rosenstock, T.Jorgensen, L.P.Andersen, O.Bonnevie // *Scand. J. Public. Health.* – 2000. – Vol. 28. – P. 32-40.
11. Bayston E., Cohen J. *Bacterial endotoxin and current concepts in the diagnosis and treatment of endotoxaemia* // *J. Med. Microbiol.* – 1998. – Vol.31, № 1. – P.73-83.
12. Blaser M.J., Atherton J.C. *Helicobacter pylori persistence: biology and disease* // *J. Clin. Invest.* - 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 321-333.
13. Dunn B.E., Cohen H., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2005. – Vol. 10, №

4. – P. 720-741.
14. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells / Y.Su, W.Han, C.Giraldo, Y.DLi // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1998. – Vol.19. – P.819-825.
15. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD / V.I.Peinado, J.A.Barbera, J.Ramirez, F.P.Gomez // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol.274, №6. – P.908-913. – 150
16. Helicobacter pylori and chronic bronchitis / M.Caselli, E.Zaffoni, M.Ruina et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34, N.8. – P. 828-830.
17. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis / A.Roussos, F.Tsimponkas, E.Anastasakou et al. // *J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 332-335.
18. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.Roussos, N.Philippou, V.Krietepe et al. // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. 279-284.
19. Kanbay M., Gur G., Akcay S., Yilmaz U. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. 1213-1216.
20. Parasher G., Eastwood G.L. Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 843-853.
21. Peterson W.L., Graham D.Y. Helicobacter pylori / in Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*, ed 6. – Philadelphia: WB Saunders, 1998. – P. 604-619.
22. Respiratory Diseases and Helicobacter pylori Infection: Is There a Link? / A.Roussos, N.Philippou, G.J.Mantzaris, K.I.Gourgoulianis // *Respir.* – 2006. – Vol. 73. – P. 708-714.
23. Roussos A., Philippou N., Gourgoulianis K.I. Helicobacter pylori infection and respiratory diseases: a review // *World. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9, №.1. – P. 5-8.

Влияние липофлавона на уровень антиэндотоксиновых антител и дисфункцию эндотелия при сочетании Helicobacter pylori-негативного хронического эрозивного гастрита и хронического обструктивного заболевания легких

A.N. Нилова

У больных с сочетанием Helicobacter pylori-негативного эрозивного гастрита и хронической обструктивной болезнью легких (ХОЗЛ) изучены уровни антиэндотоксиновых антител классов А, М и G в сыворотке крови, а также активность фактора Виллебранда (von Willebrand factor – vWf) и эндотелина-1 (Et-1) и динамика этих показателей под воздействием курса инъекций липофлавона. Доказана клиническая эффективность использования липофлавона для коррекции антиэндотоксинового иммунитета, а также эндотелиальной дисфункции у подобных больных. Ключевые слова: липофлавон, антиэндотоксиновые антитела, фактор Виллебранда, эндотелин-1, хронический эрозивный гастрит, хроническое обструктивное заболевание легких.

The influence of lypoflavon upon the level of anti-endotoxin antibodies and endothelial dysfunction In patients with Helicobacter pylori-negative chronic erosive gastritis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

A.N. Nilova

In patients with Helicobacter pylori-negative chronic erosive gastritis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) the serum anti-endotoxin antibody (Ig A, M, and G) levels, the activity of von Willebrand factor and endothelin-1, and the dynamic of these indexes upon the influence of injection of lypoflavon were studied. Clinical efficacy of lypoflavon in such patients for correction of anti-endotoxin immunity and endothelial dysfunction was proved. Key words: lypoflavon, anti-endotoxin antibodies, von Willebrand factor, endothelin-1, chronic erosive gastritis, and chronic obstructive pulmonary disease.