

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-13>

Применение сульфата цинка при язвенной болезни

В. Захарова,
Л. Карзакова, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Журавлева, кандидат медицинских наук,
Н. Ухтерова, кандидат медицинских наук
 Чувашский государственный университет им. И.И. Ульянова,
 Чебоксары
E-mail: tinaz@bk.ru

Включение сульфата цинка в стандартную схему лечения язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки позволяет устранить возникающие при данной патологии иммунологические сдвиги, приводит к увеличению содержания в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и снижению уровня IgM, циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- α в крови.

Ключевые слова: гастроэнтерология, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, цинк, иммунологический статус, цитокины.

Для цитирования: Захарова В., Карзакова Л., Журавлева Н. и др. Применение сульфата цинка при язвенной болезни // Врач. – 2018; 29 (7): 57–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-13>

Изучение иммунологических механизмов, обеспечивающих противомикробную резистентность и участвующих в развитии язвенной болезни (ЯБ) желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ЛДПК), а также оптимизация схемы лечения рассматриваемой патологии на основе разработки способов коррекции иммунологических нарушений является одной из актуальных проблем медицины [1, 2]. Остается открытым вопрос о том, какие нарушения в иммунобиологическом надзоре поддерживают персистенцию *Helicobacter pylori* (*Hp*) и обуславливают развитие рецидивов заболевания.

Одной из причин иммунокомпрометированности человека в современных условиях может быть дефицит цинка. В исследованиях, проведенных Л.В. Тарасовой и соавт. [3], показана существенная роль дефицита цинка в патогенезе ЯБ ЛДПК, а также установлена зависимость между повышенной распространенностью заболеваемости ЯБ ЛДПК в Чувашской Республике и дефицитом цинка, который испытывает население указанного региона [3].

Известно, что цинк важен для поддержания активности тимических гормонов, функциональной активности Т-лимфоцитов, защиты клеток иммунной системы от действия апоптогенных факторов [4].

Однако до настоящего времени влияние дефицита цинка на иммунный статус и цитокиновый профиль больных ЯБ ЛДПК, а также эффективность использования соединений цинка при лечении данной патологии остаются неизученными.

Нами на базе гастроэнтерологического отделения БУ «Центральная городская больница» Минздрава Чувашской Республики проведено исследование, в которое включены 50 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – $39,1 \pm 12,6$ года) с впервые диагностированной ЯБ ЛДПК, подтвержденной наличием инфекции *Hp*. Все пациенты проживали в цинкдефицитном регионе республики.

Диагностику проводили с помощью уреазного теста в ходе эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) и определения специфических антител IgM и IgG к цитотоксину *СagA Hp* в сыворотке крови. Кроме того, исследовали копрофильтрат на ДНК *Hp*. Данные исследования выполняли перед началом эрадикационной терапии и через 1 мес после завершения лечения. Лабораторные исследования включали, помимо стандартного комплекса общеклинических показателей, оценку иммунного статуса пациентов, которая проводилась на 2-й и 11-й дни госпитализации и включала иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD20 («Сорбент», Москва), определение концентрации сывороточных IgM, IgG, IgA иммунотурбометрическим методом, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000), исследование фагоцитарной активности нейтрофилов в латекс-тесте. Определение уровней цитокинов (интерлейкины – ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ10, фактор некроза опухоли- α – ФНО α , интерферон- γ – ИФН γ , рецепторный антагонист ИЛ1 β – РАИЛ1 β) в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием электронной программы Statistica 10. Клиническую эффективность лечения оценивали, определяя частоту клинического признака у больных (n) и его относительный показатель ($P \pm m_p$, где P – доля, m_p – ошибка доли), а динамику иммунологических сдвигов – как среднее арифметическое (M) \pm стандартное отклонение (SD).

Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й ($n=30$) проводилась стандартная эрадикационная терапия 1-й линии (амоксциллин – 2 г/сут, кларитромицин – 1 г/сут, омепразол – 40 мг/сут), во 2-й ($n=20$) пациенты дополнительно к стандартной терапии принимали в течение 10 дней перорально сульфат цинка – 1 таблетку препарата цинктерал, содержащую 45 мг элементарного цинка.

При первичном осмотре у большинства пациентов были выявлены болевая, диспепсический и астениче-

ский синдромы. В результате лечения в обеих группах у больных уменьшились проявления указанных синдромов, однако примерно у 1/3 пациентов возникли диарея и вздутие живота. При этом во 2-й группе, в которой в схему лечения был добавлен цинксодержащий препарат, проявления астенического синдрома уменьшились в более значительной степени (табл. 1).

Результаты контрольной ЭФГДС демонстрировали положительную динамику в виде стихания признаков

воспаления у всех пациентов. В 1-й группе рубцевание язвенного дефекта ЛДПК наблюдалось у 86,6%, во 2-й – у 95% больных; у 13,4% пациентов 1-й группы язвенный дефект уменьшился на 90% с признаками рубцевания по краям язвы. На фоне стандартной антихеликобактерной терапии у больных понизился уровень специфических IgM и IgG в сыворотке крови и уменьшилось число больных с положительным результатом ДНК *Hp* в кале. Во 2-й группе (включение в комплекс

лечения препарата цинка) уровень антихеликобактерных IgG у больных не изменился, но было больше пациентов, освободившихся от инфекции *Hp* (табл. 2).

Ранее проведенные исследования продемонстрировали депрессию у больных ЯБ ЛДПК клеточного звена адаптивного иммунитета на фоне активации его гуморального компонента [5]. Нами показано существенное улучшение исходно нарушенных иммунологических показателей у пациентов, получавших препарат цинка. В табл. 3 приведены иммунологические показатели, которые наиболее заметно отреагировали на включение в схему лечения препарата цинка и значения которых к концу стационарного лечения существенно отличались от соответствующих показателей у больных,

Таблица 1
Оценка клинической эффективности лечения у больных ЯБ ЛДПК в 2 группах, n (P±m_p, %)

Показатель	1-я группа		2-я группа		P ₁₋₃	P ₂₋₄
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (1)	после лечения (2)		
Боль	23 (76,7±7,7)	0 (0,0±11,7)***	18 (90,0±6,7)	0 (0,0±16,7)***	NS	NS
Вздутие живота	8 (26,6±8,1)	25 (83,3±6,8)***	6 (30,0±10,2)	13 (65,0±10,6)*	NS	NS
Запор	2 (6,67±4,56)	0 (0,0±11,7)	1 (5,0±4,8)	0 (0,0±16,7)	NS	NS
Диарея	0 (0,0±11,7)	23 (2,56±2,53)**	0 (0,0±16,7)	16 (80,0±8,9)***	NS	NS
Диспепсия	21 (70,0±8,4)	4 (13,3±6,2)***	16 (80,0±8,9)	1 (5,0±4,8)***	NS	NS
Астения	21 (70,0±8,3)	24 (80,0±7,3)	18 (90,0±6,7)	10 (50,0±11,2)**	NS	0,05

Примечание. Здесь и в последующих таблицах звездочками обозначена достоверность различий в группе в ходе лечения: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; NS – различия между группами недостоверны (p>0,05).

Таблица 2
Динамика маркеров инфекции *Hp* у больных ЯБ ЛДПК в 2 группах (M±SD)

Показатель	1-я группа		2-я группа		P ₁₋₃	P ₂₋₄
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)		
IgM к <i>Hp</i> , ЕД/мл	89±82	15,0±5,8***	103±49	12±14***	NS	NS
IgG к <i>Hp</i> , ЕД/мл	270±166	17,5±14,4***	209±191	186±348	NS	0,05
Число больных с положительным результатом на ДНК к <i>Hp</i> , %	100,0±11,7	43,3±9,0***	100,0±16,7	15,0±7,9***	NS	0,05

Таблица 3
Изменение показателей иммунного статуса у больных ЯБ ЛДПК в 2 группах (M±SD)

Показатель	1-я группа		2-я группа		P ₂₋₄	P ₃₋₅
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)		
Лейкоциты в 1 мкл	5794±1401	5918±1302	5214±301	6957±1113***	NS	0,012
Нейтрофилы, %	57±6	63±6***	55±4	52±8	NS	0,001
Лимфоциты в 1 мкл	2073±478	1722±632*	1824±721	3477±1089***	NS	0,001
Т-лимфоциты (CD3 ⁺): % в 1 мкл	53±11	54±6	49±4	60±3***	NS	0,004
	1126±285	934±363*	894±379	2091±661***	NS	0,001
В-лимфоциты (CD20 ⁺) в 1 мкл	263±88	220±126	237±51	476±168***	NS	0,001
IgM, г/л	174,8±74,0	173,1±71,2	178±45	108±16***	NS	0,001
Фагоцитарный индекс, %	72,4±10,3	68,1±10,2	68±6	78±11*	NS	0,006
ЦИК, усл. ед.	9,8±7,5	10,7±8,8	7±9	5±3	NS	0,020

получавших стандартный комплекс лечения. Так, на фоне лечения препаратом цинка у больных увеличилось содержание в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов (в относительном и абсолютном значениях), В-лимфоцитов (в абсолютном значении), возросли фагоцитарный индекс на фоне снижения уровня IgM и ЦИК. При этом на фоне стандартной терапии уменьшилось число лимфоцитов и Т-клеток.

Анализ уровня циркулирующих в крови цитокинов свидетельствовал о том, что в обеих группах больных (независимо от проводимого лечения) произошло снижение содержания в крови ИЛ1 β и ИФН γ . При этом под влиянием стандартной терапии снизился уровень ИЛ10, а у больных, получавших препарат цинка, повысился уровень ИЛ2 (табл. 4). Система цитокинов – сложно организованная система с сетевым принципом функционирования, в которой все цитокины взаимосвязаны и способны влиять на продукцию друг друга по механизму как прямой, так и обратной связи [6]. Этим можно объяснить тот факт, что изменения в процессе лечения в продукции одних цитокинов отразились на содержании других; в результате к концу лечения у пациентов, получавших препарат цинка, оказались ниже уровни ФНО α и ИЛ10. ФНО α является одним из первостепенных провоспалительных цитокинов, реагирующих на инфекцию. Снижение его среднего уровня у больных, получавших препарат цинка, можно объяснить бóльшим эрадикационным эффектом комплексного лечения, включающего цинксодержащий препарат. ИЛ10 – цитокин, способный оказывать регулирующее, супрессирующее действие на активность клеточного звена иммунного ответа [6]. Снижение его уровня в процессе лечения сульфатом цинка сочеталось с улучшением показателей клеточного звена адаптивного иммунитета.

Таким образом, добавление сульфата цинка в комплекс лечения больных ЯБ ЛДПК повышает его эффективность, что проявляется в ослаблении астенизации пациентов, увеличении процента эрадикации *Hp*, повышении показателей клеточного звена адаптивного иммунного ответа, снижении напряженности его гуморального компонента и продукции провоспалительных цитокинов.

Содержание цитокинов в крови у больных ЯБ ЛДПК в 2 группах (M \pm SD)

Таблица 4

Показатель	1-я группа		2-я группа		P ₁₋₃	P ₂₋₄
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)		
РАИЛ1 β	597,5 \pm 1058,4	226,8 \pm 308,5	123,9 \pm 117,0	208,1 \pm 347,9	NS	NS
ФНО α	2,7 \pm 0,4	2,8 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4	2,5 \pm 0,4	NS	0,018
ИФН γ	111,4 \pm 88,3	47,2 \pm 65,4***	106,8 \pm 34,9	11,2 \pm 10,4***	NS	NS
ИЛ10	27,6 \pm 14,5	9,1 \pm 8,9***	19,7 \pm 27,8	4,4 \pm 2,3	NS	0,026
ИЛ4	4,7 \pm 0,5	4,7 \pm 0,6	4,8 \pm 0,3	4,7 \pm 0,3	NS	NS
ИЛ2	91,1 \pm 121,2	167,2 \pm 314,7	89,0 \pm 28,8	216,4 \pm 28,2***	NS	NS
ИЛ1 β	64,7 \pm 64,7	7,4 \pm 7,7***	68,2 \pm 28,8	5,7 \pm 2,9***	NS	NS

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дугина В.В. Изучение возможной эффективности применения иммуномодулятора в комплексной антихеликобактерной терапии. Медицина будущего. Тез. докл. всерос. научно-практич. конф. Краснодар–Сочи, 2011; с. 121.
2. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии // *Consilium Medicum*. – 2004; 1: 6–11.
3. Тарасова Л.В., Хохлова Е.А., Степашина Т.Е. Дисмикрözлементоз в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Мат-лы региональной науч.-практ. конф. «Современные аспекты организации медицинской помощи населению». Чебоксары, 2009; с. 306–13.
4. Карзакова Л.М. Иммуногенетические исследования популяции здоровых людей и больных инфекционно-воспалительными заболеваниями легких, проживающих в регионе естественного дефицита цинка. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005; 40 с.
5. Захарова В.В., Гаврилова Э.С., Карпунина А.В. и др. Динамика показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа у больных язвенной болезнью луковицы двенадцатиперстной кишки в ходе стационарного лечения // *Вестн. Чувашского университета*. – 2013; 3: 422–6.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы / СПб: Гиппократ, 1992; 255 с.

USE OF ZINC SULFATE FOR PEPTIC ULCER

V. Zakharova, Professor L. Karzakova, MD; N. Zhuravleva, Candidate of Medical Sciences; N. Ukhterova, Candidate of Medical Sciences
I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

The incorporation of zinc sulfate into the standard treatment regimen for peptic duodenal bulb ulcer can eliminate immunological shifts occurring in this pathology and results in an increase in the peripheral blood levels of leukocytes, lymphocytes, T lymphocytes, and B lymphocytes and a decrease in the blood levels of IgM, circulating immune complexes, and the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α .

Key words: gastroenterology, peptic duodenal bulb ulcer, *Helicobacter pylori*, zinc, immune status, cytokines.

For citation: Zakharova V., Karzakova L., Zhuravleva N. et al. Use of zinc sulfate for peptic ulcer // *Vrach*. – 2018; 29 (7): 57–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-13>