

количеством моноцитов ( $r=0,58$ ),  $CD_{56}^{+}$ -лимфоцитами ( $r=0,50$ ), с количеством лимфоцитов ( $r=0,48$ ), IgE ( $r=0,41$ ), с количеством палочкоядерных ( $r=-0,58$ ). У детей в возрасте от 13 до 17 лет — с IgA ( $r=0,75$ ), IgE ( $r=0,73$ ), с количеством эозинофилов ( $r=0,64$ ),  $CD_{3}^{+}$ -лимфоцитами ( $r=0,62$ ), с количеством лейкоцитов ( $r=0,61$ ),  $CH_{50}$  ( $r=0,49$ ), IgM ( $r=0,43$ ), ЦИК ( $r=0,43$ ), с НСТ<sub>ст</sub>-тестом ( $r=0,43$ ), с количеством сегментоядерных ( $r=-0,49$ ).

В контрольной группе установлены отрицательные корреляционные связи только с НСТ<sub>ст</sub>-тестом ( $r=-0,51$ ).

В период ремиссии общие показатели ЭТ имели связи с IgE ( $r=0,42$ ), с количеством эозинофилов ( $r=0,39$ ), базофилов ( $r=0,21$ ), IgG ( $r=-0,44$ ), с количеством моноцитов ( $r=-0,46$ ). У мальчиков установлена сильная связь с палочкоядерными ( $r=0,52$ ), с IgE ( $r=0,44$ ), а также отрицательные с IgM ( $r=-0,58$ ), с количеством моноцитов ( $r=-0,50$ ). У девочек имелись связи с IgE ( $r=0,39$ ), IgG ( $r=-0,57$ ), ЦИК ( $r=-0,53$ ). У детей в возрасте от 10 до 12 лет — с  $CD_{19}^{+}$ -лимфоцитами ( $r=0,45$ ), с количеством моноцитов ( $r=-0,58$ ), IgG ( $r=-0,52$ ), НСТ<sub>ст</sub> ( $r=-0,45$ ). В возрасте от 13 до 17 лет — с IgE ( $r=0,41$ ),  $CD_{4}^{+}$ -лимфоцитами ( $r=0,40$ ), с количеством базофилов ( $r=0,39$ ), IgG ( $r=-0,48$ ), с количеством моноцитов ( $r=-0,41$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Показатели иммунного статуса у детей с АтД отличались снижением  $CD_{3}^{+}$ -лимфоцитов,  $CD_{8}^{+}$ -лимфоцитов, натуральных киллеров,  $CH_{50}$ , повышением ИРИ,  $CD_{19}^{+}$ -лимфоцитов, IgE, IgG, ЦИК, НСТ<sub>ст</sub>. При обострении АтД содержание плазменного ЭТ превышало контрольные показатели почти в 60 раз ( $p<0,001$ ). В период ремиссии его показатели снизились в 8 раз ( $p<0,05$ ), однако они не достигли данных контрольной группы ( $p<0,001$ ). Определяемое содержание ЭТ у здоровых детей свидетельствует о наличии физиологической эндотоксинемии. У больных детей в возрасте от 10 до 12 лет показатели ЭТ были выше, чем у больных в возрасте от 13 до 17 лет, в зависимости от пола различия были недостоверными. Корреляционный анализ установил, что ЭТ имел достоверные корреляционные связи с показателями иммунного статуса и периферической крови, причем у девочек и детей старше 12 лет взаимосвязей было больше, что можно объяснить большей заболеваемостью девочек и длительным воздействием ЭТ на организм детей.

#### Выводы:

1. Показатели иммунного статуса у детей с АтД отличались снижением  $CD_{3}^{+}$ -лимфоцитов,  $CD_{8}^{+}$ -лимфоцитов, натуральных киллеров,  $CH_{50}$ , повышением ИРИ,  $CD_{19}^{+}$ -лимфоцитов, IgE, IgG, ЦИК, НСТ<sub>ст</sub>.

2. У детей с АтД установлено наличие системной эндотоксинемии. Содержание плазменного эндотоксина в период обострения АтД превышало показатели в контрольной группе, снижалось в период ремиссии, но не достигало показателей физиологической эндотоксинемии. Содержание плазменного эндотоксина зависело от тяжести кожного процесса ( $p<0,05$ ) и возраста детей ( $p<0,05$ ).

3. Установленные разнонаправленные взаимосвязи плазменного эндотоксина с маркерами атопии (IgE ( $r=0,56$ ) и эозинофилами ( $r=0,43$ ),  $p<0,05$ ) позволяют предположить возможное его влияние при АтД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей / И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.
2. Торопова, Н.П. Экзема и нейродермит у детей (современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике) / Н.П. Торопова, О.А. Синявская. — 3-е изд. — Свердловск, 1993. — 447 с.
3. Аниховская, И.А. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома / И.А. Аниховская, О. Н. Опарица, М.М. Яковлева [и др.] // Физиология человека. — 2006. — № 2. — С. 87—91.
4. Пермяков, Н.К. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия / Н.К. Пермяков, М.Ю. Яковлев // Архив патологии. — 1989. — № 12. — С.74—79.
5. Яковлев, М.Ю. Успехи теоретической медицины. Роль системной эндотоксинемии в физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев. — 1995. — С.10—11.
6. Morrison, D.C. Endotoxin and disease mechanisms / D.C. Morrison, J.L. Ryan // Ann. Rev. Med. — 1987. — Vol. 38. — P.417—432.
7. Leung, D.Y. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigen and bacteria / D.Y. Leung // J. Am. Acad. Dermatol. — 2001. — Vol. 45. — S.6—13.
8. Olson, N.C. Biochemical, physiological and clinical aspects of endotoxaemia / N.C. Olson // Mol. Aspects Med. — 1988. — Vol. 10, № 6. — P.511—629.
9. Yakovlev, M.Yu. Endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxinemia, endotoxin aggression and endotoxin insufficiency / M.Yu. Yakovlev // J. Endotoxin research. — 2000. — Vol. 6, № 2. — P.120.

© Р.В. Юнусов, С.З. Габитов, В.М. Чесновский, 2010

УДК 616.33/.34-002.44-085.243:547.588.3

## ТОНАРОЛ В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

**РУСТЕМ ВАЛЕНТИНОВИЧ ЮНУСОВ**, канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**САЛАВАТ ЗАРИФОВИЧ ГАБИТОВ**, канд. мед. наук, доц. кафедры терапии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»

**ВИКТОР МИХАЙЛОВИЧ ЧЕСНОВСКИЙ**, врач отделения гастроэнтерологии МСЧ ПО «Нижнекамскнефтехим»

**Реферат.** Исследование препарата *тонарол* (отечественный антиоксидант) в лечении 30 больных язвенной болезнью 12-перстной кишки и желудка показало ускорение процесса заживления язвенного дефекта, уменьшение обсемененности *Helicobacter pylori* и улучшение клинического состояния больных.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хеликобактер пилори, тонарол.

# THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER DISEASE WITH TONAROL

R.B. YUNOUSOV, S.Z. GABITOV, B.M. CHESNOVSKIY

**Abstract.** *Tonarol* in treatment of patients with peptic ulcer disease demonstrated healing acceleration of ulcer defect, diminishing a number of *Helicobacter pylori* microbes and improving clinical state of patients.

**Key words:** peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, tonarol.

**Т**онарол (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол) — эффективный противоязвенный препарат цитопротекторного типа, который по химической структуре относится к классу пространственно-затрудненных (экранированных) фенолов [1—3].

Соединения этого класса широко распространены в природе, особенно много их в растительном сырье. Особенностью пространственно-затрудненных (экранированных) фенолов является способность эффективно ингибировать свободно-радикальные процессы посредством связывания активных свободных радикалов с образованием стабильного феноксильного радикала, выбывающего из реакции [4—6].

**Целью** настоящей работы явилось изучение влияния *тонарола* на клиническое течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Материал и методы.** В исследование включены больные язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в стадии обострения после получения письменного информированного согласия (разрешение на проведение исследований Этического комитета Казанского государственного медицинского университета или МСЧ ПО «Нижекамскнефтехим»).

В исследование были включены 15 больных ЯБЖ (12 мужчин и 3 женщины), средний возраст которых составил (42,1±3,6) года, и 15 больных ЯБДК (9 мужчин и 6 женщин), средний возраст — (38,9±4,2) года. У 4 больных ЯБЖ язва локализовалась в пилорическом отделе желудка, у остальных (11 человек) — в теле желудка, течение ЯБЖ было умеренно рецидивирующим у 1 больного, часто рецидивирующим — у 5, у 9 больных язва была выявлена впервые. Сопутствующими заболеваниями у 7 пациентов был хронический бронхит вследствие длительного курения, у 2 больных — ИБС с желудочковой экстрасистолией без недостаточности кровообращения, у 1 — стеатоз печени без нарушений функции печени. У 4 больных до назначения *тонарола* проводилось лечение  $H_2$ -блокаторами гистамина, антацидами, но без эффекта.

Из 15 больных ЯБДК 10 были с впервые выявленной язвой (хотя и с длительным предшествующим гастродуоденитом). У 5 больных — рецидивирующее течение, у 4 из них — с частыми обострениями. Сопутствующим заболеванием у 5 мужчин был хронический бронхит вне обострения без признаков дыхательной недостаточности и у 4 женщин астеновегетативный синдром. Перед госпитализацией 5 человек лечились дома в течение 2—3 нед блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и антацидами без эффекта.

Исследование открытое, сравнительное, контролируемое, рандомизированное. 30 больных были рандомизированы на 4 группы следующим образом:

1-я группа — 8 больных ЯБЖ получали монотерапию *тонаролом*;

2-я группа — 7 больных ЯБЖ получали *тонарол* в сочетании с блокатором  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин 300 мг в сут в два приема);

3-я группа — 8 больных ЯБДК получали монотерапию *тонаролом*;

4-я группа — 7 больных ЯБДК получали лечение *тонаролом* в сочетании с ранитидином в дозе 300 мг в сут в два приема.

*Тонарол* назначали по 3 г в сут (по 2 таблетки 3 раза в день после еды).

В качестве критериев эффективности противоязвенной терапии использовали следующие: клинические — сроки купирования дневных и ночных болей в животе, тошноты, рвоты, изжоги и отрыжки; эндоскопические — сроки заживления и рубцевания язв и наличие пилорического хеликобактера (*Helicobacter pylori* — *HP*) по Кло-тесту; морфологические — степень обсемененности *HP* слизистой оболочки желудка при окраске по Гимзе. Дополнительно проводили контроль показателей общего анализа крови и мочи, биохимических исследований крови (глюкоза, мочевины, общий белок, билирубин, активность АСТ и АЛТ сыворотки), артериального давления, а также УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ и рентгенография легких. Оценивали динамику клинических проявлений и переносимость препаратов.

Всем больным до назначения препарата проводили фиброгастроуденоскопию с биопсией слизистой для изучения *HP*, а больным с ЯБЖ проводили и цитологическое исследование для исключения опухолевой природы язвы. Контрольные гастродуоденоскопические исследования проводили через 2 нед у больных ЯБДК и через 3—4 нед у больных ЯБЖ для оценки эффективности проводимого лечения. Заключительное гастродуоденоскопическое исследование проводили в зависимости от сроков рубцевания язвы.

Эффективность лечения *тонаролом* (по данным ЭГДС) считали положительной, если после 2-й контрольной ЭГДС было отмечено полное рубцевание язвы или уменьшение ее размеров в два и более раза; при отрицательном результате ЭГДС дополнительно назначали другие противоязвенные препараты.

Результаты были обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** *Результаты лечения ЯБЖ по данным эндоскопии.* У 5 больных ЯБЖ через 2 нед лечения во время контрольного исследования было зафиксировано полное рубцевание язвы: у 3 больных из 1-й группы, леченных монотерапией *тонаролом*, и у 2 больных из 2-й группы, получавших *тонарол* в сочетании с ранитидином. Через 4 нед рубцевание язвы зафиксировано у 11 из 15 больных (т.е. рубцевание произошло еще у 6 больных: у 4 из 1-й группы и у 2 из 2-й группы). Через 6 нед лечения язва зарубцевалась у всех 15 (100%) больных. Средние сроки рубцевания язвы в среднем составили (25,8±3,5) дня: (24,3±3,3) дня у больных 1-й группы, получавших монотерапию *тонаролом*, и (28,1±3,7) дня у больных 2-й группы, получавших комплексную фармакотерапию ( $p>0,05$ ). У 3 из 15 больных (у одного из 1-й и у двух из 2-й группы) через месяц

в связи с медленным рубцеванием язвы лечение было дополнено омепразолом («Омез») 20 мг/сут.

Оценивая влияние проводимого лечения на динамику болевого синдрома, следует отметить, что боли в животе были купированы через 3 дня лечения у 6 больных 1-й и 2-й групп, через 4—7 дней — еще у 6 человек, через 9—14 дней — у 3 больных ЯБЖ. При этом у больных 1-й группы (монотерапия тонаролом) боли были купированы в среднем на 6-й ( $6,1 \pm 1,1$ ) день, у больных 2-й группы — в среднем на 5-й ( $5,7 \pm 0,9$ ) день (тонарол + ранитидин). Тошнота и изжога были купированы раньше болевого синдрома у всех больных.

Переносимость нового препарата тонарола оценивали по биохимическим показателям крови и субъективной оценке больными. Изменений биохимических характеристик крови в результате лечения тонаролом выявлено не было (табл. 1). Субъективная переносимость препарата была хорошей.

Таблица 1

**Биохимические показатели крови у больных ЯБЖ до и после проведенного курса лечения тонаролом**

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Глюкоза, ммоль/л	$5,0 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,4$	$> 0,05$
Мочевина, ммоль/л	$6,6 \pm 0,7$	$6,3 \pm 0,5$	$> 0,05$
Натрий, ммоль/л	$143 \pm 11,5$	$145 \pm 2,0$	$> 0,05$
Общий белок, г/л	$69,7 \pm 7,0$	$75,0 \pm 7,2$	$> 0,05$
Общий билирубин, ммоль/л	$7,7 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,5$	$> 0,05$
АСТ, Е/л	$16 \pm 1,2$	$17 \pm 1,7$	$> 0,05$
АЛТ, Е/л	$19,4 \pm 3,3$	$21,4 \pm 2,6$	$> 0,05$

*Helicobacter pylori* был обнаружен у 6 больных ЯБЖ из 15 до лечения (по результатам Кло-теста и морфологически с окраской по Гимзе). Увеличение степени обсемененности *HP* было отмечено у одного больного, получающего монотерапию тонаролом; исчезновение *HP* было отмечено у 7 из 15 больных, в том числе у 4, получавших монотерапию тонаролом.

**Результаты лечения ЯБДК по данным эндоскопии.** До лечения у 8 больных ЯБДК были по два язвенных дефекта в луковице, у 7 человек наряду с язвой имелся эрозивный бульбит и у 8 больных — деформация луковицы 1—2-й степени. При контрольной ЭГДС через 2 нед полное рубцевание язвы отмечено у 6 человек (у 2 из 3-й группы при монотерапии тонаролом, у 4 из 4-й группы при комплексной терапии). Через 4 нед рубцевание достигнуто у всех 15 (100%) больных. Средний срок рубцевания дуоденальной язвы составил ( $23,5 \pm 2,3$ ) дня: ( $24,5 \pm 2,5$ ) дня на монотерапии и ( $22,1 \pm 2,1$ ) дня на комплексной терапии ( $p > 0,05$ ). В динамике лечения болевой синдром исчез через 2—3 дня у 5 больных (у 3 на монотерапии, у 2 на смешанной), у остальных — через 6—10 дней, в среднем через 7 ( $7,5 \pm 2,1$ ) дней лечения.

Диспепсический синдром — тошнота, изжога, отрыжка — купирован раньше болевого. Биохимические показатели также не изменялись (табл. 2). Двумя методами (Кло-тест и окраска по Гимзе) *HP* обнаружен у 6 больных ЯБДК, при этом на фоне лечения тонаролом отмечено исчезновение *HP* по Кло-тесту и морфологически у 2 больных, на смешанном лечении — у одного.

Таблица 2

**Биохимические показатели крови у больных ЯБДК до и после проведенного курса лечения тонаролом**

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$	$> 0,05$
Мочевина, ммоль/л	$6,5 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,6$	$> 0,05$
Натрий, ммоль/л	$140 \pm 8,5$	$145 \pm 11,0$	$> 0,05$
Общий белок, г/л	$70,3 \pm 5,0$	$75,4 \pm 5,3$	$> 0,05$
Общий билирубин, ммоль/л	$6,9 \pm 1,2$	$6,4 \pm 0,6$	$> 0,05$
АСТ, Е/л	$15 \pm 1,8$	$17 \pm 1,8$	$> 0,05$
АЛТ, Е/л	$16,5 \pm 3,5$	$20,0 \pm 1,3$	$> 0,05$

У части больных (5 больных ЯБДК и 4 больных ЯБЖ), резистентных к лечению, назначением тонарола удалось преодолеть резистентность язвы к лечению.

Переносимость препарата хорошая. Каких-либо побочных эффектов выявлено не было. Тонарол не обладает отрицательными органолептическими свойствами. Препарат не оказывает влияния на биохимические показатели крови, картину периферической крови, показатели общего анализа мочи, на уровень артериального давления.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что новый отечественный антиоксидантный препарат *тонарол* может быть использован в качестве эффективного и безопасного противоязвенного средства. Эффективность *тонарола* проявляется в стимуляции заживления язвенных дефектов, уменьшении обсемененности *Helicobacter pylori*, уменьшении клинических проявлений болезни.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бобырев, В.Н., Воскресенский О.Н. // Терапевтический архив. — 1989. — № 3. — С.122—125.
2. Броневец, И.Н. Справочник по гастроэнтерологии / И.Н. Броневец, И.И. Гончарик, Е.П. Демидчик, М.Н. Саркович. — Минск, 1998.
3. Бурлакова, Е.Б. Биоантиоксидант / Е.Б. Бурлакова. — Тюмень, 2007. — С.3—4.
4. Бурлакова, Е.Б. Биоантиоксидант / Е.Б. Бурлакова // Тез. докл. V Междунар. конф., 18—20 ноября 1998 г. — М., 2008. — С.1—2.
5. Воробьев, Е.А. Биоантиоксидант / Е.А. Воробьев, Н.Г. Третьяк, Е.Н. Савенко // Тез. докл. III Всесоюз. конф., 27—29 июня 1998 г. — М., 1998. — Т. II. — С.188—189.
6. Григорьев, П.Я., Яковенко А.В. // Клиническая гастроэнтерология. — М., 1998.