

УДК 616.33-002.44-022:579.835.12-08

Возможности использования пробиотиков в комплексной терапии хеликобактер-зависимых заболеваний

Н.М. Железнякова

Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского государственного медицинского университета, Харьков

Ключевые слова: пептическая язва, хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, диагностика, пробиотики

Вопросы лечения гастроэнтерологических больных всегда были предметом пристального изучения интернистов. Такое пристальное внимание к этой проблеме было обусловлено значительной распространенностью данной группы больных, возникновением их в молодом трудоспособном возрасте, рецидивирующим характером течения патологического процесса, частым развитием осложнений.

Среди гастроэнтерологической патологии на первое место вышли заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а именно, пептическая язва (ПЯ) и хронический гастрит (ХГ). Еще более актуальной стала проблема лечения этих больных, когда в 1983 г. В. Marshall и R. Warren выделили из слизистой оболочки желудка (СОЖ)

Helicobacter pylori (Hр) и доказали ее патогенетические свойства. Эти исследования позволили доказать ее роль в возникновении хронического гастрита типа В и пептической язвы [1,2,6,7]. Возникшая проблема лечения хеликобактерзависимых заболеваний обусловила необходимость формирования адекватных схем терапии, которые были сформулированы в Маастрихтском консенсусе [2,7,9]. Основными составляющими такой терапии являются ингибиторы протонной помпы, антибиотики, препараты висмута и репаранты.

Вообще, рассматривая предложенную терапию при воспалительных заболеваниях желудка (ПЯ и ХГ тип В) необходимо отметить, что условно все препараты можно разделить на 2 группы: оказывающие влияние на факто-

ры агрессии и потенцирующие защитные факторы макроорганизма. И хотя факторы агрессии многочисленны и разнонаправлены, а запуск ими патологического процесса идет последовательным включением различных механизмов, выделение экзо – (стресс, Hр, нарушение диеты и др.) и эндофакторов агрессии (состояние ЦНС, специфического и неспецифического звеньев иммунитета) на этапе сформировавшейся болезни обеспечит системность подхода к лечению и достаточную эффективность предложенных схем [6,8,10].

В последние годы при изучении отдельных механизмов формирования ПЯ и ХГ тип В были определены состояние и роль системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), цитокинового

Табл. 1

Распределение больных основной группы и групп сопоставления с учетом нозологических форм

Нозологическая форма	Стадия ГБ		Всего
	I ст.	II ст.	
ХГ тип В+ГБ	21	31	52
ПЯ+ГБ	27	39	66
ГБ	13	18	31

звена иммунитета и иммунной системы в целом. Все эти разработки позволили в той или иной мере объяснить особенности течения патологического процесса, выделить негативные факторы, способствующие формированию осложнений и разработать дифференцированные схемы терапии.

Однако, достигнутые успехи, хотя и позволили в большинстве случаев получить полноценную ремиссию заболевания, но и до настоящего времени отмечается значительный процент осложнений, особенно при ПЯ.

В последние годы было показано, что в СОЖ кроме Нр могут пребывать и другие микроорганизмы (высеяно до 28 различных видов), наличие которых может привести к патологии [3]. Кроме того, применение стандартных схем терапии, основным составляющим которых являются антибиотики, способствует развитию побочных их эффектов, среди которых основная роль отводится формированию синдрома избыточного роста бактерий. Данное обстоятельство послужило основанием к поиску новых возможных путей в лечении хеликобактерзависимых заболеваний. Так, в комплексной терапии ПЯ и ХГ тип В стали использовать пробиотики. В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что культура или препараты, изготовленные из культур лактобацилл и ряда других микроорганизмов, которые населяют же-

лудочно-кишечный тракт человека, могут подавлять жизнедеятельность *H. pylori*, предупреждать адгезию *H. pylori* к мембранам клеток и ее размножение [13, 14, 15, 16]. Данные факты позволяют задуматься о антихеликобактерном потенциале пробиотиков, содержащих лактобактерии, и разработке альтернативных схем антихеликобактерной терапии с их применением.

В свете вышеизложенного целью нашей работы было изучение влияния пробиотического препарата «лактовит-форте» на процессы репарации у больных ПЯ ДПК и ГХ тип В.

Материал и методы исследования

Обследовано 66 больных с ПЯ ДПК и 52 пациентов с ХГ тип В, протекающих на фоне гипертонической болезни (ГБ). Возрастной состав обследованных был в пределах от 17 до 52 лет; длительностью заболевания составляла от 6 месяцев до 15 лет. Наличие ПЯ и ХГ было подтверждено результатами инструментальных и морфологических исследований.

Всем больным проведено объективное обследование с учетом жалоб (оценивали выраженность абдоминально-болевого, диспепсического и астено-вегетативного синдромов), данных анамнеза (учитывалась длительность заболевания и количество его рецидивов) и лабораторных

методов исследования. Также, всем больным была проведена видеоэзофагогастродуодноскопия (учитывалось наличие гиперемии, отека, полнокровия сосудов слизистой оболочки желудка, наличие ее дефектов) с прицельным забором биопсийного материала в антральном и фундальном отделах желудка.

Диагноз ХГ верифицировали при гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки желудка, в соответствии с международной визуально-аналоговой шкалой морфологических изменений СОЖ: полуколичественную оценку получили - степень обсеменения Нр, степень инфильтрации полиморфноядерных лейкоцитов, степень инфильтрации мононуклеарных клеток, стадия атрофии антрального отдела, стадия атрофии фундального отдела, стадия кишечной метаплазии? не требовали полуколичественной оценки, но были отмечены: потеря муцина, повреждения поверхностного эпителия и эрозии, лимфатические фолликулы, фовеолярная гиперплазия, пилорическая метаплазия, ацинарная метаплазия и гиперплазия эндокринных клеток.

Наличие Нр подтверждали тремя методами, а именно: уреазным экспресс-тестом биоптата слизистой оболочки желудка, иммуноферментным экспресс-тестом на антитела к *Helicobacter pylori*, при гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки желудка.

Результаты проводимой терапии оценивали по динамике клинических проявлений заболевания, показателям биохимических (ПОЛ и АОС) и иммунологических (провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β) методов исследования. При этом в качестве показателей ПОЛ использовали малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК); активность АОС оценивали по уровню каталазы (КТ) и супероксиддис-

Показатели величин ПОЛ у обследованных групп больных

Нозологическая форма	Показатели ПОЛ		
	МДА без инициации, мкмоль/л	МДА с инициацией НАДФН ₂ , мкмоль/л	ДК, мкмоль/л
Контрольная группа	7,00±0,22	8,24±0,22	9,2±0,7
Больные с ГБ	8,83±0,24	13,8±0,22	20,6±1,5
Больные с ПЯ ДПК+ГБ	10,6±0,8	18,4±1,3	29,5±1,8
Больные ХГ тип В+ГБ	9,8±0,9	17,9±1,4	30,1±1,9

мутазы (СОД).

Так, содержание в крови МДА без инициации, а также с инициацией НАДФН₂ и скорбатов оценивали методом Ю. Владимирова и О. Арчакова [4]. Определение каталазы крови - спектрофотометрически с субстратом Н₂О₂ по С.Чевари и соавт. [12]. Для определения активности СОД крови использовали спектрофотометрический метод (по степени ингибирования восстановленного нитросинего тетразоля) С.Чевари., И.Чаба и И.Секей [12]. Спектрофотометрическое определение содержания ДК (гидроперекисей липидов) проводили методом Б.Гаврилова и М. Мишкорудной [5].

Величины провоспалительных цитокинов ИЛ-1в и ФНО-б определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург (Россия).

Для получения нормативных показателей была сформирована контрольная группа из 20 практически здоровых лиц, которые были репрезентативны основной группе по полу и возрасту.

Биохимические и иммунологические показатели определялись

до лечения и через 14 дней после начала лечения.

Результаты и их обсуждение

Наличие ГБ у больных ХГ и ПЯ ДПК было предопределено целью проводимого исследования, а именно определением особенностей протекания ПЯ и ХГ при данном тандеме, т.к. довольно часто сочетание данных нозологических форм приводит к развитию осложнений, обусловленных как ГБ, так и гастроэнтерологической патологией.

С учетом стадии ГБ больные основной группы были распределены следующим образом (табл.1).

Как видно из таблицы, в контрольной группе с изолированной ГБ распределение больных практически соответствовало таковому в основных группах.

При исследовании показателей ПОЛ было отмечено, что активная стадия заболевания у больных ХГ тип В и ПЯ ДПК сопровождалась повышением указанных показателей, что расценивалось нами как результат активации защитных воспалительных реакций организма (табл.2).

Активность системы АОЗ в большинстве случаев была снижена, что проявлялось изменением показателей КТ и СОД. Данное обстоятельство, по-видимому, обусловлено рецидивированием патологического процесса, при котором наблюдается истощение ее защитных свойств (табл.3). В тоже время при первичной ПЯ (7 больных) и ХГ (9 пациентов) данные показатели превышали нормальные величины, что расценивалось нами как активация ее защитных механизмов в ответ на формирование патологического процесса. Также необходимо отметить, что показатели ПОЛ имели прямо пропорциональную зависимость от стадии ГБ: наибольшие их изменения были выявлены у больных с ГБ II ст. В тоже время определенная тенденция к увеличению данных величин имела место при сопоставлении их со степенью обсемененности Нр. Эти же закономерности были присущи активности системы АОЗ: наибольшие изменения в показателях СОД и КТ были зарегистрированы при выраженной обсемененности СОЖ Нр.

Одновременно исследовано содержание провоспалительных цитокинов, уровень которых у больных ХГ и ПЯ более чем в 8 раз превышал контрольные показатели. Так, величины ФНО-б и ИЛ-1в у больных с ХГ типом В в сочетании с ГБ составили соответственно - 312,7±19,7 нг/л и 208,8±11,7 нг/л. При пептической язве и ГБ данные показатели соответствовали ФНО-б - 324,7±19,7

Состояние антиоксидантной системы у обследованных больных

Нозологические формы	Показатели системы АОЗ	
	КТ, мг/Нв	СОД, ед. активности за 1 мин на 1 г Нв
Контрольная группа	237,5±12,4	1,76±0,05
Больные с ГБ	212,4±18,6	1,54±0,04
Больные с ПЯ ДПК+ГБ	179,7±18,9	1,28±0,02
Больные ХГ тип В+ГБ	191,5±19,4	1,31±0,03

Табл. 3

Табл. 4

Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у больных хроническим гастритом и пептической язвой в процессе лечения

Группы больных	Показатели ПОЛ			Система АОЗ	
	МДА без инициации, мкмоль/л	МДА с инициацией НАДФН ₂ , мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	КТ, мг/Нб	СОД, ед. акт. за 1 мин на 1 г Нб
ХГ+ГБ (основная)	8,0±0,2	11,5±0,7	14,8±0,8	219,5±10,3	1,62±0,01
ХГ+ГБ (сопоставления)	9,1±0,3	14,0±0,9	19,2±0,9	201,3±9,9	1,43±0,02
ПЯ+ГБ (основная)	8,4±0,2	11,7±0,6	13,9±0,7	214,7±11,2	1,57±0,02
ПЯ+ГБ (сопоставления)	9,2±0,4	13,9±0,7	18,9±0,7	207,3±10,4	1,42±0,02

нг/л и ИЛ-1в - 213,4±19,7 нг/л, при норме 40,2±3,7 и 23,2±1,14 нг/л соответственно. При изолированном течении ГБ также отмечалось увеличение провоспалительных цитокинов, однако, их величины превышали показатели контроля в 1,3 и 1,4 раза соответственно.

Таким образом, активная стадия ХГ тип В и ПЯ ДПК у больных с ГБ сопровождается активацией иммунной системы на фоне подавления антиоксидантной защиты.

Использована схема терапии ПЯ ДПК и ХГ тип В, которая включала: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, орнидазол 500 мг 2 раза в сутки. Дополнительно больным основной группы (29 с ХГ и 35 с ПЯ) назначали лакто-вит-форте по 2 капсулы 2 раза в день. Лакто-вит-форте - комбинированный препарат, в состав которого входят: микробная масса живых лиофилизированных в среде культивирования лактобактерий *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus fermentum*, фолиевая кислота (1,5 мг) и витамин В₁₂ (15 мкг).

Коррекция гипертензии проводилась путем назначения коринфара ретарда в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Выбор данной группы препаратов был обусловлен тем, что блокаторы кальциевых каналов обладают противоязвенным потенциалом, который определяет

ся их антисекреторной активностью, а также способностью интенсифицировать кровоток в желудке и двенадцатиперстной кишке [11]

Проведенная терапия в обеих группах больных приводила к положительным изменениям в клинических и лабораторно-инструментальных показателях. Однако у больных с предложенной терапией динамика этих изменений была более полной и отмечалась несколько раньше (в среднем на 4-5 дней – по клиническим признакам). В тоже время у данной категории лиц практически не выявлялись дисбиотические нарушения, в то время как в группе контроля они были зарегистрированы практически у трети обследованных. По данным дополнительных исследований положительные изменения в основной группе больных также имели достоверные изменения. Так, при динамическом исследовании показателей ПОЛ и системы АОЗ в основной группе обследованных были выявлены следующие изменения (табл. 4).

В основной группе уровни провоспалительных цитокинов при повторном определении у больных с ХГ составили: ФНО-б - 67,8±3,4 нг/л, ИЛ-1в - 47,4±3,2 нг/л, а у больных с ПЯ - ФНО-б 69,7±3,4 нг/л, а ИЛ-1в - 49,3±3,2 нг/л. В контрольной группе уровни провоспалительных цитокинов достоверно снижались, однако не достигали величин основной группы

и составили: у больных с ХГ - ФНО-б - 91,3±4,1 нг/л, ИЛ-1в - 74,2±3,6 нг/л, а у больных с ПЯ - ФНО-б - 95,8±4,1 нг/л, а ИЛ-1в - 78,6±3,6 нг/л.

При проведении повторной видеоэзофагогастроудноскопии отмечалась положительная динамика эндоскопической картины в обеих группах, однако в основной группе степень выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка была значительно меньше.

Таким образом, выявленная динамика в изучаемых показателях биохимических и иммунологических исследований позволяет констатировать положительный эффект лакто-вит-форте, который обеспечивает не только профилактику осложнений терапии, но и потенцирует (обладает) противовоспалительный эффект терапии.

Выводы

Активная фаза хронического гастрита тип В и пептической язвы двенадцатиперстной кишки сопровождается активацией системы ПОЛ на фоне снижения АОЗ, изменения в которых усугубляются при присоединении гипертонической болезни.

У больных ХГ тип В и ПЯ ДПК отмечается активация провоспалительного цитокинового звена иммунитета, что подтверждает участие иммунной системы в

патогенезе заболеваний. В тоже время присоединение ГБ усиливает цитокиноопосредованные механизмы патологического процесса, что может привести к удлинению и неполноценности клинической и лабораторной ремиссии.

Использование пробиотиков в комплексной терапии хеликобактерзависимых заболеваний пищеварительного канала позволяет добиться положительной ранней клинической, эндоскопической и лабораторной ремиссии, а также избежать побочного действия антибактериальных препаратов.

Литература

1. Бабак О.Я. Лікування кислотозалежних захворювань: що ми сьогодні про це знаємо? // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №4(6). - с. 4-8
2. Бабак О.Я. Нужна ли антихеликобактерная терапия при хроническом гастрите и пептических язвах? // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №3. - С.3-9.
3. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А., Фролова-Романок Э.Ю. Состав микробной микрофлоры желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с пептическими язвами, ассоциированными с резистентными штаммами бактерии *Helicobacter pylori* // Матер. XV з'їзду терапевтів України. Київ, 2004. - С. 113-115.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 С.
5. Гаврилов Б., Мишкорудная М. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. - 1983. - №3. - С.33-35.
6. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз // М.: ИД Медпрактика, 2003. - 324 с.
7. Клярская И.Л., Тищенко В.В. Достаточны ли существующие показания для эрадикации хеликобактерной инфекции? // Сучасна гастроентерол. - 2001. - №1(3). - С.9-10.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее и будущее. - Киев, 2002. - 256 с.
9. Фадеев Г.Д. Маастрихтский консенсус 2.2000. Как использовать рекомендации практическому врачу // Сучасна гастроентерол. - 2001. - №1. - С.29-31.
10. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь (очерки клинической гастроэнтерологии). Пермь, Пермская госуд. мед. академия, 2000. - 256 с.
11. Циммерман Я.С., Будник Ю.Б., Сьман Л.Н. Влияние антагонистов кальция и бета-адреноблокаторов на нарушенные функции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Тер. архив. - 1994. - № 8. - С. 47-51.
12. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и методы определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. - 1985. - №11. - С.678-681.
13. Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002;34 Suppl 2:S81-3.
14. Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;32(2): 105-103
15. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, et al. Suppressive effect of *Lactobacillus Gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(5):709-10.
16. Wendakoon CN, Thomson AB, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002;65(1): 16-20.

Можливості використання пробіотиків в комплексній терапії хеликобактерзалежних захворювань

Н.М. Железнякова

Стаття присвячена актуальній проблемі сучасної гастроентерології – хеликобактерасоційованим захворюванням. Особлива увага надана деяким патогенетичним механізмам даних захворювань. Клініко-патогенетичне обґрунтовано застосування пробіотиків в комплексній терапії хеликобактерасоційованих захворювань.

Possibilities of the probiotics use in complex therapy of helicobacterassociated diseases

N.M. Zheleznyakova

The article is devoted to the issue of the day of modern to the gastroenterology – helicobacterassociated diseases. The special attention is spared to some pathogenetic mechanisms of these diseases. Clinical-pathogenetic is grounded application of probiotics in complex therapy of helicobacterassociated diseases.