

# Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей

Е.А. Корниенко, С.Н. Дроздова, Н.Б. Серебрянная

Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия,

Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов

Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) является ведущей причиной хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Эрадикация НР открывает единственно возможный путь к выздоровлению, но полное уничтожение микроба становится все более трудной задачей для врача. За последние годы эффективность рекомендуемых Маастрихтским соглашением 2000 г. базовых схем лечения снизилась, это подтверждается как зарубежными данными [1,2], так и нашими собственными наблюдениями. В чем причина недостаточной эффективности антихеликобактерной терапии? Основной причиной, по мнению большинства исследователей, является растущая резистентность НР к антибиотикам: если в конце 90-х годов она составляла в России 30% к метронидазолу и 4% к кларитромицину, то сегодня примерно половина детей заражены штаммами НР, резистентными к метронидазолу и почти треть – к кларитромицину [3]. Результаты лечения у детей выглядят более удручающе, чем у взрослых, возможно, это объясняется более слабым иммунным ответом в детском возрасте. Действительно, исследования, проведенные нами ранее [4], показали, что в дошкольном возрасте уровень анти-НР IgG существенно ниже более старших возрастных групп, при этом эрадикация НР достигается примерно в 2 раза реже. Не исключено подавляющее влияние на иммунитет и самого микроба, в частности, нарушение фагоцитарных функций хозяина. Исследование иммунного статуса детей с НР-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями, проведенное нами [5], показало, что у 68,6% наблюдаются те или иные признаки иммунологической неполноценности: у 34,7% имело место снижение уровня IgA, у 8,2% – IgM, у 18,4% – Т-лимфоцитов, у 20,4% – фагоцитарные дисфункции. Нами было отмечено, что разные формы НР-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей имеют свои иммунологические особенности. Самый высокий процент иммунологических дисфункций наблюдается при нодулярных гастритах, характеризующихся гиперплазией лимфоидных фолликулов в антральном отделе желудка: у 90% этих пациентов выявлено снижение уровня IgA. В сравнении с другими формами гастритов, эффективность эрадикационной терапии в этой группе была самой низкой [5].

Повышение результативности лечения инфекции НР может быть достигнуто либо путем поиска новых эффективных антибиотиков, либо путем воздействия на иммунный ответ пациента. Первый путь чреват неуклонным ростом антибиотикорезистентности, второй представляется наиболее логичным и перспективным. Выбор способа иммуномодуляции в детском возрасте должен базироваться прежде всего на принципах безопасности. В исследованиях последних лет доказано иммуномодулирующее действие некоторых пробиотиков, в частности *L.reuteri*, *L.ramosus GG*. Нормофлора способна воздействовать на дифференцировку Т-хелперов и таким образом влиять на соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. S. Roos, C. Johnson (2003) показали, что некоторые штаммы лактобактерий обладают кислотоустойчивостью и антагонизмом к НР *in vivo* и *in vitro*.

**Целью** нашей работы была оценка влияния пробиотика Бифиформ® на иммунологические показатели детей с НР-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями и результаты эрадикационной терапии.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента в возрасте от 11 до 16 лет с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с НР. Пациенты, ранее получавшие эрадикационную терапию или пробиотики, в исследование не включались.

Всем детям проводилось эндоскопическое исследование с биопсией из антрального отдела и тела желудка и морфологическое исследование биоптатов. Диагностика инфекции НР у всех больных была проведена 3 методами: быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов (окраска азур-эозином) и дыхательный Хелик-тест. Исследование иммунного статуса включало определение в биоптатах слизистой оболочки желудка sIgA, в сыворотке крови – IgG, М, А, Е, а также фагоцитарной активности по тесту с нитросиним тетразолием. Исследован также уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: IL-1 и фактора некроза опухоли (ФНО).

У 12 больных эндоскопически диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), у 12 – хронический гастродуоденит (ХГД). Всем пациентам была назначена одинаковая эрадикационная схема, включавшая эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг, метронидазол 500 мг, висмута субцитрат основной 240 мг. Все препараты в указанных дозах принимались два раза в день, курс лечения составил 7 дней. 12 пациентов (основная группа) с первого дня приема схемы получали также Бифиформ® по 2 капс. 2 раза в день в течение 3 недель. 12 других больных (группа сравнения) получали только стандартную схему без Бифиформа.

Вышеописанное исследование проведено всем пациентам трижды: до начала лечения, сразу после окончания эрадикационной схемы (через неделю) и через 3 недели.

## Результаты и их обсуждение

Исходный уровень сывороточных иммуноглобулинов не имел значимых отличий в основной группе и группе сравнения и составил соответственно для IgG –  $11,03 \pm 0,59$  г/л и  $12,3 \pm 0,6$  г/л, для IgM –  $1,52 \pm 0,12$  г/л и  $1,25 \pm 0,2$  г/л, для IgA –  $1,78 \pm 0,17$  г/л и  $1,76 \pm 0,2$  г/л ( $p > 0,05$ ). Уровень IgE был повышен только у больных ЯБДК, средний его уровень в основной группе составил  $52,31 \pm 25$  г/л. После проведения эрадикационной схемы уровень иммуноглобулинов всех классов остался прежним, но через 3 недели приема Бифиформа у детей основной группы наблюдалась небольшая тенденция к повышению уровня IgA –  $2,0 \pm 0,2$  г/л и значительное снижение IgE –  $10,6$  г/л ( $p < 0,05$ ). По нашему мнению, IgE может принимать определенное участие в опосредованном тучными клетками воспалении, усиливая отек, микроциркуляторные расстройства и тем самым способствуя ulcerогенезу. Снижение его уровня после лечения Бифиформом сочеталось со стабильным исчезновением клинических признаков обострения и эндоскопически подтвержденным рубцеванием язв у всех пациентов основной группы и отражало, вероятно, снижение активности воспаления и выход в ремиссию.

Изменения уровня sIgA в биоптатах слизистой оболочки после курса Бифиформа были более значимы, чем IgA в сыворотке. У всех пациентов, в том числе у 5 больных с нодулярным гастритом, у которых исходный уровень sIgA

был достоверно ниже, чем при других формах гастроуде-  
нальной патологии ( $199 \pm 23$  нг/мл против  $310 \pm 29$  нг/мл,  
 $p < 0,05$ ), отмечалось повышение его выработки – в среднем  
с  $214,2 \pm 31$  нг/мл до  $485 \pm 52$  нг/мл,  $p < 0,05$ .

Фагоцитарная активность, как спонтанная, так и стиму-  
лированная зимозаном, повышалась на фоне приема Бифи-  
форма, причем если за первую неделю достоверно возраста-  
ла спонтанная, то за последующие 2 недели достоверно уве-  
личилась стимулированная ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 и ФНО)  
сразу после окончания эрадикационной схемы повысился у  
всех больных (табл. 2), но последующий прием Биформа  
способствовал достоверному его снижению, причем ФНО  
не обнаружен при последнем исследовании ни у одного па-  
циента.

Эрадикация НР была достигнута у 82% пациентов в ос-  
новной группе и 72% в группе сравнения.

Таким образом, полученные  
нами данные подтверждают, что  
пробиотик Биформ обладает  
иммуномодулирующим дейст-  
вием, которое заключается в  
усилении фагоцитарной актив-  
ности и выработки SIgA, основ-  
ного иммунного компонента  
слизистого барьера пищева-  
рительного тракта. Препарат спо-  
собен корректировать секрецию  
иммуноглобулинов даже у  
больных с заведомо дефектным  
иммунологическим фоном – в  
частности, при нодулярных га-  
стритах. Подавление выработки  
провоспалительных цитокинов  
(IL-1 и ФНО), которые поддер-  
живают альтерацию слизистой  
оболочки и могут играть ключе-  
вую роль в формировании наи-  
более тяжелых, эрозивно-яз-  
венных поражений гастроуде-  
нальной зоны, а также сниже-  
ние уровня IgE, наблюдаемое на  
фоне приема Биформа у  
больных ЯБДК, свидетельствуют  
о способности пробиотика  
влиять на дифференцировку  
Т-хелперов, уменьшая тем са-  
мым активность воспаления.  
Общим результатом дополне-  
ния схемы лечения НР Бифи-  
формом является повышение  
процента эрадикации. То есть  
задача повышения эффектив-  
ности антихеликобактерной те-  
рапии может иметь простое и без-  
опасное решение – применение  
пробиотиков с доказанным дей-  
ствием.

### Выводы

1. Прием пробиотика Бифи-  
форм® повышает фагоцитарную  
активность и выработку секре-  
торного IgA.

2. Прием Биформа сни-  
жает выработку провоспали-  
тельных цитокинов и IgE.

**Таблица 1. Изменение фагоцитарной активности на фоне приема Биформа**

	До лечения	Через 1 нед	Через 3 нед.
Фаг. спонтан.	$0,28 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,14$
Фаг. стимул.	$0,88 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,08$	$1,20 \pm 0,11$

**Таблица 2. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 и ФНО) в сыворотке крови на фоне приема Биформа**

	До лечения	Через 1 нед.	Через 3 нед.
IL-1	$54,5 \pm 25$	$124,3 \pm 49,7$	$38 \pm 18,1$
ФНО	$5,4 \pm 2$	$11,25 \pm 8$	0

3. Назначение Биформа на фоне эрадикационной  
схемы повышает ее эффективность.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## БИФИФОРМ®: ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Современный синбиотик Биформ® производится Датской фармацевтической компанией «Ферросан А/С» специализирующейся в области современных биотехнологий.

- Предупреждение развития дисбиоза на фоне интенсивной антибактериальной терапии и, как следствие, поддержание колонизационной резистентности кишечника.
- Быстрое купирование специфической и индуцированной антибактериальной терапией желудочно-кишечной клинической симптоматики, в том числе проявлений антибиотико-ассоциированной диареи.

- Достоверное увеличение эффективности эрадикационной терапии при лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний ЖКТ.
- Активация системных и местных иммунологически опосредованных механизмов саногенеза, что позволяет увеличить резистентность к инфекции.
- Иммуномодулирующая активность:
  - предотвращение вирусиндуцированной супрессии синтеза антител, повышение функциональной активности фагоцитов;
  - блокада антибиотикоиндуцированной супрессии синтеза IgA и повышение антибактериальной активности секретов пищеварительного тракта.



В группу ГАСТРОКОНТРОЛЬ входят препараты, нормализующие  
пищеварение и предназначенные для предупреждения желудочно-ки-  
шечных расстройств. Препараты группы ГАСТРОКОНТРОЛЬ являются  
безопасными, а их эффективность доказана в ходе исследований.

