ISSN 0372.9311

ЖУРНАЛ

МИКРОБИОЛОГИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИММУНОБИОЛОГИИ

Издательский дом

С-ИНФО

3 2008

JOURNAL

OF MICROBIOLOGY EPIDEMIOLOGY AND IMMUNOBIOLOGY

4 602607 000085

пических методов. Акушер. гинекол. 2001, 3: 33 — 36.
7. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы. Проблемы репродукции. 1999, 5 (2): 6 — 9.
8. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 1997.
9. Манухина И.Б., Захарова Т.П. Хламидийно-вирусные цервициты: диагностика, лечение. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 1997.
10. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., Марченко Л.А. Генитальный герпес (этиология, патогенез, клиника, диагностика, планирование беременности). Акушер. гинекол. 2001, 3: 61 — 63.
11. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М., 1995.
12. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Амоксициллин/клавуланат-адекватный подход к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Гинекология. 2006, 8 (1): 7 — 13.
13. Шестопалов С.А., Недьведь М.К., Коломиец А.Г. Морфологические особенности эндоцервикозов при генитальном герпесе. Архив патол. 1991, 53 (8): 28 — 30.
14. Clarke L.M., Duerr A., Yeung K.H. Recovery of cytomegalovirus and herpes simplex virus from upper and lower genital tract specimens obtained from women with pelvic inflammatory disease. J. Infect. Dis. 1997, 176 (1): 286 — 288.
15. Carney O., Ross E., Bunker C. A prospective study of the psychological impact on patients with a first episode of genital herpes. Genitour Med. 1994; 70: 40 — 45.

Поступила 10.09.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

Е.Ю.Еремина, В.М.Бондаренко, С.И.Зверева, О.И.Никитина, Л.И.Шапошникова

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Мордовский государственный университет, Саранск; НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

Исследованы 48 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированной Helicobacter pylori. Все пациенты в течение недели получали традиционную эрадикационную терапию. По ее окончании пациентов рандомизировали на две группы: получавших и не получавшие синбиотики. В качестве синбиотиков использовали нормофлорин Б и нормофлорин Л, содержащие бифидобактерии или лактобациллы в комплексе с различными микроэлементами, витаминами, аминокислотами, органическими кислотами и антиоксидантами. У пациентов обеих групп проведено морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки. Установлено, что эрадикационная терапия в 80,9% случаев усугубляла имеющиеся клинические симптомы диспепсии и их появление у 55,5% больных, связанное с дисбиотическими проявлениями. Включение в комплексную терапию синбиотиков приводило к быстрому и эффективному устранению симптомов диспепсии, способствовало восстановлению нарушенного морфо-функционального состояния эпителия слизистой тонкой кишки и оптимизировало обменные процессы, важные для пищеварения.

Журн. микробиол., 2008, № 3, С. 62—66

E.Yu.Eremina, V.M.Bondarenko, S.I.Zvereva, O.I.Nikitina, L.I.Shaposhnikova

DYSBIOTIC MANIFESTATIONS DURING ERADICATION THERAPY OF *HELICOBACTER PYLORI* AND THEIR CORRECTIONS

Mordovia State University, Saransk; Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Forty-eight patients with duodenal peptic ulcer disease infected with *Helicobacter pylori* were examined. All patients undergo conventional 1-week eradication therapy. After its ending the patients were randomized to two groups: those who will be treated by synbiotics or control group. Normoflorin B and Normoflorin L, which contain bifidobacteria or lactobacilli in complex with different microelements, vitamins, aminoacids, organic acids, and antioxidants, were used as synbiotics. Morphologic study of biopsy samples of small intestine mucosa were performed in patients from both groups. It was determined that eradication therapy worsened existing symptoms of dyspepsia in 80.9% of cases or lead to their emergence, connected with dysbiotic manifestations, in 55.5% of patients. Inclusion of synbiotics in complex therapy resulted in rapid and effective elimination of dyspeptic symptoms, promoted recovery of affected morphologic and functional states of small intestine mucosal epithelium, and optimized metabolic processes important for the digestion.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2008, No. 3, P. 62—66

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикационная терапия, дисбиоз, синбиотики, слизистая тонкой кишки, морфологическое исследование

Key words: duodenal peptic ulcer disease, eradication therapy, dysbiosis, synbiotics, small intestine mucosa, morphologic examination

ВВЕДЕНИЕ

Считается, что эффект заживления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с инфекцией Helicobacter pylori, обусловлен эрадикацией возбудителя при проведении терапии, включающей использование антисекреторного препарата и двух антибиотиков — амоксициллина и кларитромицина в течение 7 — 10 дней. В последующем, в случае неудачи, проводится терапия второй линии, сочетающая антисекреторный компонент с де-нолом, метронидазолом и тетрациклином. Подобный подход способствует временной элиминации возбудителя, сокращает частоту осложнений, но не избавляет больного от рецидивов язвенной болезни [9, 12]. В последние годы появляется все больше данных, что эрадикационная терапия сопровождается появлением или усилением симптомов диспепсии и развитием выраженных дисбиотических явлений, требующих коррекции [6, 8, 12]. Нежелательные реакции при проведении эрадикационной терапии встречаются у большинства больных при лечении схемой терапии первой и особенно второй линии [2, 5, 8, 12].

В настоящее время наиболее реальным способом коррекции микрофлоры кишечника является использование пробиотических препаратов. Предпочтительны синбиотики, в состав которых входят бактерии резидентной микрофлоры человека в комбинации с витаминами, минералами, различными пептидами, аминокислотами, олигосахаридами, органическими кислотами и антиоксидантами [9, 11].

Цель работы — оценка влияния традиционной эрадикационной антихеликобактерной терапии на клиническое состояние и ультраструктуру слизистой тонкой кишки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до и после применения синбиотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 48 больных с обострением Helicobacter pylori позитивной ЯБДК в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст — 48,4±3,2 лет). У всех больных диагноз язвенной болезни подтвержден эндоскопически, а наличие хеликобактерной инфекции — с помощью хелик-теста. Все пациенты получали традиционную эрадикационную терапию. По окончании недельного курса терапии пациентов рандомизировали на две группы: получавших и не получавшие синбиотики.

В качестве синбиотиков использованы жидкие биокомплексы нормофлорин Б и нормофлорин Л («Бифилюкс», РФ). Нормофлорин Б приготовлен на основе Bifidobacterium bifidum, B. longum, а нормофлорин Л — 3 штаммов Lactobacillus acidophilus в количестве не менее 10^{10} КОЕ/мл. Помимо пробиотических бактерий нормофлорины включают продукты микробного метаболизма, аминокислоты, пептиды, органические кислоты, витамины С, D, группы В, фермент лактазу, панкреатин и синтетический аналог лактулозы — лактитол.

Методом случайной выборки больные были разделены на 2 группы — основную, пациентам которой после завершения эрадикационной терапии были назначены нормофлорины, и группу сравнения, в лечении которой биокомплексы не использовали. Основную группу составили 28 больных в возрасте 21 — 68 лет (средний возраст 48,4±3,2 лет), из них 11 женщин и 17 мужчин. Группу сравнения составили 20 больных в возрасте 24 — 70 лет (средний возраст 53,7±4,1 лет), из них 6 женщин и 14 мужчин. Группы существенно не различались по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний. Всем больным проводили обследование, результаты которого подтвердили гастродуоденальную патологию. Длительность течения ЯБДК составляла от 1 до 16 лет (в среднем — 6 лет). У 17 больных обострения отмечались редко (1 раз в 3 — 5 лет), у 16 — ежегодно 1 раз и у 8 больных 1 — 2 раза в год, у 7 больных язвенная болезнь выявлена впервые.

Нормофлорины применяли с 8 дня лечения больных ЯБДК основной группы сразу после завершения 7-дневного курса терапии первой линии, одинакового в основной группе и группе сравнения. Он включал ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Начиная с 8 дня утром больные получали нормофлорин Л по 20 мл, вечером — нормофлорин Б по 20 мл. При наличии у больных

склонности к запорам назначали дополнительный прием нормофлорина Л по 15 — 20 мл перед обедом. Курс лечения нормофлоринами Л и Б составил 21 — 24 дня, после чего больным проводили контрольное обследование: диагностику эрадикации H.pylori и оценку структуры слизистой оболочки тонкой кишки методом световой и электронной микроскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина ЯБДК у наблюдаемых больных была типичной для периода обострения и характеризовалась разной степенью болевого синдрома, а также признаками желудочной и кишечной диспепсии. Симптомы диспепсии встречались у 33 (68,7%) из 48 наблюдаемых больных в равной степени в обеих группах обследованных: в основной группе у 75% (n=21), в группе сравнения — у 70% (n=14). На фоне проведенной эрадикационной терапии (на 8 день лечения) значительно уменьшалась частота основных симптомов обострения ЯБДК в обеих группах больных, однако заметно возрастала частота диспепсических явлений в группе с проведенной антибактериальной терапией.

Проведение тройной эрадикационной терапии способствовало усугублению симптомов диспепсии у 39 (81,2%) больных и их появлению у 8 (16,6%) из 48 больных, у которых они в период обострения отсутствовали. У 17 (35,4%) больных после 7-дневного курса эрадикационной терапии появилась тяжесть в эпигастрии, у 8 (16,7%) — быстрое насыщение, у 18 (37,5%) — вздутие живота, у 16 (33,3%) — урчание в животе и неустойчивый стул и у 14 (29,1%) — боли по ходу кишечника. Большинство диспепсических симптомов в группе сравнения(без назначения синбиотиков) сохранялось и спустя 3 недели после завершения эрадикационной терапии. К периоду контрольного исследования в группе сравнения вздутие живота и тяжесть в эпигастрии сохранялись у 9 (32,1%) из 20 больных, урчание в животе — у 7 (25%), боли по ходу кишечника и горечь во рту — у 5 (17,8%) и быстрое насыщение и неустойчивый стул — у всех больных.

На фоне применения биокомплекса нормофлоринов Л и Б отмечали снижение частоты симптомов диспепсии как вновь появившихся, так и усилившихся в результате эрадикационной терапии. С хорошим результатом окончил лечение 21 (75%) из 28 больных основной группы, получавших нормофлорины, с удовлетворительным — 6 (21,4%). Неудовлетворительных результатов лечения нормофлоринами не было.

В контрольной группе заметной тенденции к исчезновению данных симптомов не отмечено. Наоборот, число больных, предъявляющих жалобы (вздутие, урчание, боли по ходу кишечника, неустойчивый стул, тяжесть в эпигастрии), по сравнению с первичным обследованием увеличилось. По данным хелик-теста подавление H.pylori через 4 недели от начала лечения достигнуто у 39 (81,2%) из 48 больных, в том числе у 23 (82,1%) в основной группе и у 15 (75%) в контрольной группе. По данным контрольного эндоскопического исследования через 4 недели от начала лечения рубцевание язвы достигнуто у всех больных в обеих группах. Изменения структуры слизистой оболочки тонкой кишки по данным световой микроскопии отмечали у всех 48 больных ЯБДК в стадии обострения, в том числе у 29 больных они соответствовали картине хронического еюнита и у 19 — еюнита с атрофией. Наблюдались значительная лимфоцитарная, лимфоплазмоцитарная и (или) эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки; увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов; различная степень дистрофических изменений кишечного ворсинчатого эпителия в виде апикализации ядер, вакуолизации цитоплазмы энтероцитов, расширения межклеточных промежутков, истончения щеточной каемки; признаки очаговой атрофии (гиперрегенераторный вариант), дисрегенерации; расширение и полнокровие кровеносных сосудов ворсинок.

Границы между энтероцитами ворсинок были представлены слабо из-за отека, межклеточные промежутки нередко расширены, щеточная каемка истончена, а ядра нередко смещены апикально. У большинства больных было увеличено число бокаловидных клеток (до 30±5 на одну ворсинку), причем они встречались даже на их верхушках. Нарушение процессов регенерации в изучаемом отделе кишечной слизистой проявлялось гиперплазией отдельных ворсинок, появлением «кустистых» ворсинок, «ложных крипт» и микрополипоидных образований у основания ворсинок, представленных пластом эпителиальных клеток с темной цитоплазмой. В структуре ворсинчатого эпителия преобладали «молодые» энтероциты, малоактивные в фун-

кциональном плане. Как и у более зрелых клеток, их цитоплазма была нередко вакуолизирована, что является признаком дистрофии энтероцитов.

При электронно-микроскопическом исследовании кишечного эпителия средней трети ворсинок у больных язвенной болезнью наиболее частыми изменениями являлись фрагментация и вакуолизация цистерн эндоплазматической сети, часть из которых была заполнена гомогенным веществом умеренной электронной плотности; отек цитоплазмы; нарушение межклеточных контактов; набухание митохондрий с очагами просветления и гомогенизации матрикса, деструкцией крист и даже их вакуолизацией. Разрежение, деформация, фрагментация, нарушение упорядоченности расположения микроворсинок, появление «кустистых» микроворсинок, а также истончение и разрыхление гликокаликса наблюдали у большинства больных.

В стадии клинико-эндоскопической ремиссии ЯБДК показатели функциональной активности тонкой кишки и структура ее слизистой оболочки претерпевали определенные изменения, характер и выраженность которых зависели от проводимой терапии. Динамика показателей в процессе лечения больных была обусловлена не только естественным течением болезни, но и специфическим воздействием лекарственных препаратов, в частности, включением в терапию комплексов нормофлоринов Л и Б. Существенные положительные изменения происходили в структуре щеточной каемки функционально активных энтероцитов кишечных ворсинок — зоне мембранного кишечного пищеварения. Восстанавливалась структура микроворсинок, упорядочность их расположения, исчезали дистрофические изменения внутриклеточных структур, наблюдаемые в период обострения ЯБДК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение кишечника при ЯБДК опосредовано многими факторами, в том числе, патогенетическим действием H.pylori и заселением пораженной зоны условно патогенными микроорганизмами. Развитие клинических симптомов в значительной степени определяется нарушением морфофункциональных характеристик тонкой кишки. Высокая распространенность такой нехарактерной «энтеральной» симптоматики объяснима, исходя из обнаруженных патоморфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, расположенной вне зоны локализации основного патологического процесса, а также вследствие неизбежного развития дисбиоза. Сохранение структурных, функциональных и дисрегуляторных изменений в фазе ремиссии язвенной болезни создает предпосылки для развития сочетанной патологии органов пищеварения, нарушения трофики слизистых оболочек пищеварительных органов, изменения метаболических, иммунологических процессов в организме, снижения его резистентности. Все это способствует прогрессированию заболевания и снижению эффективности лечения больных. Сочетание инфильтративных, гиперпластических, деструктивных и дисрегенераторных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, расположенной дистальнее периульцерозной зоны, наблюдаемое у больных ЯБДК в процессе эрадикационной терапии, связано, по-видимому, с патогенетической реакцией на усилившийся дисбиоз. Морфологические изменения в участке слизистой оболочки тонкой кишки, удаленной от периульцерозной зоны, формируются параллельно с изменениями в гастродуоденальной зоне.

Проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии способствовало усугублению клинических симптомов диспепсии или появлению их, если они отсутствовали в период обострения болезни. Включение в комплексную терапию нормофлоринов приводило к быстрому и эффективному устранению симптомов диспепсии, развившихся после эрадикационной терапии.

По-видимому, состав нормофлоринов обеспечивает восстановление микробиоты кишечника, оптимизируя всасывающую, пищеварительную и детоксицирующую его функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Червинец В.М., Воробьев А.А. Роль персистирующих условно патогенных бактерий в патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Журн. микробиол. 2003, 4: 11 — 17.
2. Румянцев В.Г. Хеликобактерная инфекция и воспалительные заболевания кишечника. Экспер. клин. гастроэнтерол. 2006, 1: 72 — 77.
3. Тимофеева Н.М., Еремина Е.Ю., Леонова С.И. и др. Морфо-функциональные изменения тонкой кишки при патологии желудочно-кишечного тракта. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1996, 1: 58 — 63.

5. Заказ № 1266

4. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др. Влияние пробиотика бифиформа на эффективность лечения инфекции Helicobacter pylori. Тер. арх. 2006, 78 (2):21 — 26.
5. Adamsson I., Edlund C., Nord C.E. Impact of treatment of Helicobacter pylori on the normal gastrointestinal microflora. Clin. Microbiol. Infect. 2000, 6 (4):175 — 177.
6. Buhling A., Radun D., Muller W.A. et al. Influence of anti-Helicobacter triple-therapy with metronidazole, omeprazole and clarithromycin on intestinal microflora. Aliment. Pharmacol. Ther. 2001, 15 (9):1445 — 1452.
7. Lesbros-Pantofliskova D., Corthesy-Theulaz I., Blum A. Helicobacter pylori and probiotics. J.Nutr. 2007, 137 (suppl.): 803S — 811S.
8. Linskens R.K., Huijsdens X.W., Savelkoul P.H. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and th influence of antibiotics and probiotics. Scand. J Gastroenterol. 2001, 234 (suppl.): 29 — 40.
9. Madden J.A., Plummer S.F., Tang J. et al. Effec of probiotics on preventing disruption of the in testinal microflora following antibiotic therap a double-blind, placebo-controlled pilot stud Int. Immunopharmacol. 2005, 5 (6): 1091 — 1097.
10. Myllyluoma E. Effects of anti-Helicobacter py lori treatment and probiotic supplementatio on intestinal microbiota. Int. J. Antimicro Agents. 2007, 29 (1):66 — 72.
11. Plummer F. Effects of probiotics on the com position of the intestinal microbiota followi antibiotic therapy. Ibid. 2005, 26 (1): 69 — 74.

Поступила 1[illegible].06.
С переработки 10.09.