

ГОУВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»
Гастроэнтерологический центр

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
Мордовского государственного университета
профессор В. Д. Черкасов



11 мая 2007 г.

ОТЧЕТ

о результатах изучения влияния биокомплекса Нормофлоринов
на состояние иммунной системы при язвенной болезни

Руководитель работы:
Директор гастроэнтерологического центра
Мордовского государственного университета
доктор медицинских наук профессор

 Е. Ю. Еремина
«11» мая 2007 г.

г. Саранск

Имеющиеся в настоящее время многочисленные исследования, посвященные проблеме язвенной болезни, со всей очевидностью демонстрируют, что ее развитие зависит не только и не столько от колонизации гастродуоденальной слизистой оболочки цитотоксическими штаммами *Helicobacter pylori*, экспрессирующими маркеры вирулентности этих микроорганизмов, сколько от резистентности самого макроорганизма (Циммерман Я.С., 2000; Ткаченко Е.И., 1999, 2001; Щербаков П.Л., 1999 и др.).

Широкое распространение, рецидивирующее течение, тяжелые осложнения язвенной болезни, недостаточная эффективность современной консервативной терапии подчеркивают необходимость оценки состояния не только местных факторов «защиты» и «агрессии», но и макроорганизма в целом. Поэтому все большее внимание исследователей вновь привлекает изучение иммунных механизмов в патогенезе и саногенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). Прежде всего это касается роли иммунной системы, определяющей противомикробную резистентность организма и течение репаративных процессов. В целом ряде работ (Малов Ю.С. и соавт., 1986, 1990; Циммерман Я.С., Михалева Е.Н., 2000 и др.) показано, что у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки происходит разбалансировка системы иммунитета и развивается вторичный иммунодефицит (Matus'hansky С., 1994). Причин формирования иммунной недостаточности при язвенной болезни несколько, в том числе антигенная стимуляция *Helicobacter pylori* и нарушенный кишечный биоценоз.

На сегодняшний день установлено, что терапия, направленная на коррекцию дисбиоза, обладает выраженным иммуотропным действием (Александрова В.А., 2006 и др.). Это касается как пробиотической, так и пребиотической составляющей препаратов, применяемых для коррекции дисбиотических расстройств. Данные о важной роли кишечной микрофлоры в поддержании нормального функционирования иммунной системы, ее влияния на эпителий желудка и кишечника, целостность слизистой оболочки, процессы всасывания нутриентов, витаминов, микроэлементов хорошо представлены

во многих, в том числе в наших исследованиях (Ткаченко Е.И. и соавт., 2006; Минушкин О.Н. и соавт., 2006; Еремина Е.Ю. и соавт., 2006 и др.). В свою очередь, иммунная система является регулятором поддержания баланса микробиоценоза кишечника.

Пробиотики образуют барьер, препятствующий прикреплению патогенных микробов к слизистой оболочке кишечника и одновременно активируют защитные механизмы человека. В обоих случаях повышается эффективность иммунологического реагирования. Бифидо- и лактобактерии, наиболее часто включаемые в состав пробиотических и синбиотических продуктов, обладают выраженными иммуногенными свойствами, проявляющимися прежде всего в поддержании концентрации секреторного sIgA на слизистой оболочке, регуляции созревания лимфоидного аппарата кишечника, генерализации иммунного ответа. Имеются данные о том, что лактобациллы обеспечивают естественную защиту человека от многих неблагоприятных факторов, стимулируют специфический и неспецифический, местный и системный иммунный ответ, поддерживают барьерную функцию кишечника, стимулируют выработку sIgA, уменьшают риск проникновения антигенов во внутреннюю среду организма, участвуют в формировании толерантности к антигенам, продуцируют антимикробные субстанции (Wahn U., 2005).

Установлено, что лактобациллы и некоторые витамины (С, А, Д, Е, В12 и др.) повышают синтез эндогенного интерферона. Витамин Е участвует в образовании CD4 и синтезе интерлейкина 2, нормализации соотношения CD4/CD8, пролиферации Т-клеток. Витамин С активизирует функцию естественных киллеров, уменьшает риск преждевременной гибели Т-клеток. Витамин В6 необходим для антителообразования и обеспечения фагоцитарной функции нейтрофилов. Цинк повышает активность фагоцитоза, активизирует тимулин, который регулирует созревание и дифференцировку клеток иммунной системы, необходим для реализации функций Т- и В-клеток, обеспечивает устойчивое соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, контролирует апоптоз клеток-предшественников Т-лимфоцитов. Иммуномодулирующие

свойство имеются у селена, который участвует в реакциях клеточного и гуморального иммунитета, функционировании факторов неспецифической защиты. Неспецифическим иммуномодулирующим действием обладают различные фармпрепараты, БАДы и пищевые продукты с пребиотическими функциями.

Активно развивается концепция о патогенетической роли соотношения между колонизацией желудка *Helicobacter pylori* и состоянием различных звеньев иммунной системы организма при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Считается, что патогенное действие *Helicobacter pylori* на гастродуоденальную слизистую оболочку проявляется лишь при нарушении иммунных защитных механизмов. По мнению А.С. Луныкова и соавт. (1998), лишь сочетание *Helicobacter pylori* и иммунных нарушений способно при определенных условиях (наследственная предрасположенность и др.) привести к развитию язвенной болезни.

Определение иммунного статуса при ЯБДК и прежде всего показателей клеточного иммунитета, являющегося важнейшим звеном иммунорегуляции и ответственным за выраженность общих и местных защитных механизмов, имеет существенное значение для прогнозирования течения заболевания и своевременного проведения иммунокорректирующей терапии. В настоящее время известно, что у больных ЯБДК, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, с высокой частотой обнаруживаются положительные реакции гуморального и клеточного иммунитета на антиген *Helicobacter pylori*. Эти иммунные нарушения влияют на клинико-микробиологическую эффективность эрадикационной терапии, подтверждением чего является реинфицирование у 22 % больных, выявляемое через 1 год после успешной эрадикации (Бураков И.И., 2003). Поэтому, назначая курс эрадикационной терапии больным Нр-положительной ЯБДК, необходимо учитывать не только наличие исходного иммунодефицитного состояния, но и неизбежное отрицательное влияние на него антибиотиков, входящих в терапию первой и второй линии.

В современных условиях эффективность лечения больных язвенной болезнью обусловлена проведением многокомпонентной терапии. Терапия первой линии, применяемая больным Нр-положительной ЯБДК, согласно рекомендациям 3-го Маастрихтского соглашения, включает в себя использование антисекреторного препарата (обычно ингибитора протонного насоса) и 2-х антибиотиков – амоксициллина и кларитромицина в течение 10 дней, а терапия второй линии, используемая в случае неудачи терапии первой линии, – антисекреторный препарат (чаще ингибитор протонного насоса) в сочетании с де-нолом, метронидазолом и тетрациклином. Считается, что подобный подход не только способствует эффективному заживлению язвенного дефекта, но и существенно сокращает рецидивы заболевания и частоту осложнений язвенной болезни.

Вместе с тем, проведение подобной терапии даже небольшим курсом (согласно 2-му Маастрихтскому соглашению 7 дней, согласно 3-му Маастрихтскому соглашению – 10 дней) у части больных сопровождается появлением различных побочных эффектов, в том числе обусловленных иммуносупрессивным влиянием антибактериальных препаратов. Отрицательное влияние эрадикационной терапии проявляется в виде нарушения кишечного биоценоза, подавления функции местного и общего иммунитета, нарушения обменных процессов и т. д. Следует учитывать также, что большинство антибиотиков, в том числе используемых для эрадикации *Helicobacter pylori*, сами не убивают микроорганизм, а лишь блокируют его жизненный путь. В случае несостоятельности иммунной системы, неизбежной в условиях развившегося или усугубившегося в процессе эрадикации *Helicobacter pylori* дисбиоза, отмена антибиотика может приводить к новому витку размножения бактерий и рецидиву геликобактерной инфекции. Иммуномодулирующий эффект синбиотической терапии в данном случае может дать необходимый «толчок» для адекватного ответа на патоген.

Иммунотропная терапия, конечной целью которой является иммунореабилитация, включает значительный арсенал способов и приемов воздействия:

применение лекарственных препаратов (естественного происхождения и синтетических), фитотерапии, физиотерапии, рефлексотерапии, экстракорпоральной иммунокоррекции и т. д. Применение иммуномодуляторов в лечении различных заболеваний привлекает все большее внимание клиницистов. К ним относятся не только заболевания, вызванные первичными изменениями со стороны иммунной системы, но и заболевания с длительно и часто рецидивирующим течением, в том числе язвенная болезнь.

Важно подчеркнуть, что в последние годы появляется все больше сообщений об иммуномодулирующем влиянии (прямом или косвенном) про-, пре-, сим- и синбиотических препаратов.

Показания к проведению синбиотической терапии больным ЯБДК для достижения иммуностропного эффекта вытекают из анализа клинических и лабораторных данных. Уже только на основании жалоб и клинической симптоматики грамотный врач может и должен заподозрить наличие нарушений иммунной системы. Так, частые бактериальные или вирусные инфекции, атипичное течение этих инфекций, резистентность к проводимой терапии, наличие "оппортунистических" инфекций и их локализация, аллергические заболевания и состояния могут свидетельствовать о нарушениях фагоцитоза, системы секреторного IgA, дефектах синтеза IgG, системы комплемента или нарушениях в субпопуляциях Т-лимфоцитов. Описанные многими исследователями нарушения местного и системного иммунитета у больных ЯБДК, доказанная роль нормальной микрофлоры в сохранении и коррекции иммунных параметров организма являются основой для использования препаратов с пробиотическими свойствами у данной группы больных.

В настоящее время наиболее изученным и реализованным направлением поддержания системы защитных механизмов и микробиоценоза человека на оптимальном уровне является использование синбиотических биокомплексов, производимых на основе микробных препаратов-пробиотиков из представителей нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека. Примером удачного сочетания пробиотиков и пребиотиков является жидкий

комплексный синбиотический препарат нового поколения – биокомплекс «Нормофлорин Д», выпускаемый ООО «Бифилюкс» (г. Москва). Он содержит в своем составе активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий в количестве не менее 10^{10} в 1 мл, комплекс витаминов (В1, В2, В3, В6, В12, РР, С, Е), микроэлементы (Fe, Cu, Ca, K, Na, Zn, Mg, Mn, F), органические кислоты, незаменимые аминокислоты, бактериоцины, ферменты, а также органический пребиотик лактит.

Благодаря своему составу и современной технологии изготовления Нормофлорин Д обладает многообразными позитивными эффектами на организм человека, востребованными при лечении и профилактике многих гастроэнтерологических заболеваний, в том числе язвенной болезни: антимикробной, антиоксидантной активностью, колонизационной резистентностью, иммунокорректирующим и детоксицирующим эффектом, способностью оптимизировать обменные процессы и стимулировать противоинфекционную резистентность организма.

Защитная функция бифидо- и лактобактерий, входящих в состав Нормофлорина Д, реализуется посредством создания барьера против микробной контаминации (кислая среда, конкуренция колоний за средства питания, место колонизации) и снижения проницаемости слизистой оболочки для макромолекул за счет укрепления муцинового слоя (гликокаликса) на поверхности эпителия кишечной стенки. Иммунная функция пробиотических штаммов опосредуется синтезом факторов иммунной защиты (лизозима, пропердина, комплемента), стимуляцией созревания лимфоидного аппарата кишечника и синтеза sIgA, активацией фагоцитоза и стимуляцией системы интерферонов и цитокинов. Метаболическая функция бифидобактерий и лактобактерий, входящих в Нормофлорина Д, связана с их участием в синтезе витаминов группы В, в обмене железа и желчных кислот. Пищеварительная функция пробиотических штаммов обусловлена их ролью в синтезе дисахаридов и ряда других кишечных ферментов, в активации процессов пристеночного пищеварения, всасывания и кишечной моторики.

Подобный комплекс полезных эффектов позволяет успешно использовать их в современных схемах лечения Нр-позитивной ЯБДК.

Цель клинического исследования

Изучение влияния синбиотического биокомплекса Нормофлорин Д на состояние иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в процессе проведения эрадикационной терапии.

Дизайн клинического изучения

Под наблюдением находились 28 больных мужчин с обострением Нр-позитивной ЯБДК в возрасте от 30 до 49 лет (средний возраст - $42,2 \pm 3,1$ лет). У всех больных диагноз язвенной болезни подтвержден эндоскопически. Диагностика геликобактерной инфекции проведена с помощью Хелик-теста.

Методом случайной выборки больные были подразделены на 2 группы – основную группу, пациентам которой после завершения эрадикационной терапии был назначен Нормофлорин Д, и группу сравнения, в лечении которой Нормофлорин Д не использовался. Основную группу составили 16 больных в возрасте 30 – 47 лет (средний возраст $41,5 \pm 2,5$ лет). Группу сравнения составили 12 больных в возрасте 35 – 49 лет (средний возраст $42,7 \pm 3,4$ лет). Длительность течения язвенной болезни составляла от 3 до 11 лет (в среднем – 5,5 лет).

Отбор больных и критерии включения в исследование

1. Диагноз: «Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения».
2. Желание участвовать в исследовании, подтвержденное информированным согласием больного в соответствии с программой GCP.
3. Мужской пол.
4. Возраст от 30 до 49 лет.

Критерии исключения:

1. Ранее применяемые пробиотики.
2. Наличие в анамнезе осложнений язвенной болезни.
3. Наличие онкологических заболеваний.
4. Наличие тяжелой и множественной сопутствующей патологии, препятствующей проведению полного клинико-лабораторного и инструментального исследования больных.
5. Клинические проявления иммунной недостаточности (часто рецидивирующие ОРВИ, бронхолегочные, урогенитальные инфекции и др.).
6. Заболевания с аутоиммунным механизмом развития (бронхиальная астма, гломерулонефрит, ревматизм и другие системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, аллергические дерматиты, воспалительные заболевания кишечника и др.).
7. Вирусные и аутоиммунные заболевания печени.
8. Антибактериальная терапия в течение последнего года.
9. Пищевая и иная аллергия в анамнезе.

Критерии диагностики

Полное клиническое обследование больных, включающее в себя ЭГДС, диагностику Нр-инфекции, рН-метрию, анализы крови, мочи, сахар крови, биохимические исследования крови, УЗИ органов брюшной полости и другие исследования – по показаниям.

Иммунный статус обследованных больных изучался на основании показателей гуморального и клеточного иммунитета. Использовались тесты, позволяющие оценить состояние клеточного иммунитета (абсолютное и относительное количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов, содержание лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание нейтрофилов, реакции раннего и термостабильного Е-розеткообразования, нагрузочные тесты с теофиллином, количество T_H - и T_H + лимфоцитов, T_H - / T_H +, лейко-Т-индекс, индекс нагрузки) и гуморального иммунитета (абсолютное и относительное содержание В-

лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов G, A, M), показатели системы фагоцитоза (активность фагоцитоза, фагоцитарное число и индекс, спонтанный и стимулированный зимозаном НСТ-тест). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента для независимых групп, непараметрического U-критерия Манна – Уитни и критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p > 0,05$.

Все иммунологические показатели исследовались в динамике: до начала противоязвенного лечения, сразу после его завершения (11-й день) и через 4 недели после окончания тройной терапии (через неделю после прекращения применения Нормофлорина Д в основной группе).

Через 4 недели после окончания тройной терапии у всех больных проводился контроль эрадикации *Helicobacter pylori* с помощью Хелик-теста. Контрольная ЭГДС проводилась через 4 недели от начала лечения.

Способ применения Нормофлорина Д и дозы

Нормофлорин Д применялся с 11-го дня лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки основной группы сразу после завершения 10-дневного курса терапии первой линии, одинакового в основной группе и группе сравнения и включавшего в себя ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Начиная с 11-го дня утром больные получали Нормофлорин Д по 20 мл 2 раза в день – утром и вечером. Курс лечения Нормофлорином Д составил 3 недели, после чего больным проводилось контрольное обследование, включавшее в себя ЭГДС и диагностику эрадикации Нр.

Критерии оценки эффективности лечения

1. Опрос больных, изменение характера жалоб.
2. Результаты контрольных обязательных диагностических исследований (ЭГДС, контроль эрадикации *Helicobacter pylori*).
3. Оценка иммунограммы.

Результаты исследования

Клиническая картина язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у наблюдаемых больных была типичной для периода обострения и характеризовалась разной степени выраженности болевым синдромом, а также признаками желудочной и кишечной диспепсии. На фоне проведенной эрадикационной терапии (на 11-й день лечения) значительно уменьшалась частота основных симптомов обострения язвенной болезни (боль в эпигастральной или пилородуоденальной зоне, изжога, запоры) в обеих группах больных. Умеренная боль и редкая изжога сохранялись после завершения тройной терапии лишь у 2 больных (по 1 в каждой группе). Однако заметно возрастала частота диспепсических жалоб, связанных с проведенной антибактериальной терапией (Таблица 1).

Проведение тройной эрадикационной терапии способствовало усугублению сопутствующих язвенной болезни двенадцатиперстной кишки клинических симптомов диспепсии, отмечаемых в стадии обострения до начала лечения, у большинства больных и их появлению более чем у половины больных, у которых они в период обострения отсутствовали.

Распространенность диспепсических симптомов в группе сравнения существенно не уменьшалась и спустя 3 недели после завершения эрадикационной терапии. На фоне применения биокомплекса Нормофлоринов отмечалось отчетливое снижение частоты симптомов диспепсии, как вновь появившихся в результате проведенной эрадикационной терапии, так и усилившихся в ходе ее проведения.

С хорошим результатом в отношении купирования сопутствующих симптомов диспепсии (имеющихся до начала эрадикационной терапии и появившихся после ее завершения) окончили лечение $\frac{2}{3}$ больных основной группы, получавших Нормофлорин Д, остальные – с удовлетворительным.

Неудовлетворительных результатов лечения Нормофлорином Д по отношению к симптомам диспепсии в этой группе больных не было.

Распространенность клинических симптомов у обследованных больных до начала эрадикационной терапии и после ее окончания

Клинические симптомы	Основная группа (n=16)			Группа сравнения (n=12)		
	До лечения (16)	После 10-дневного лечения (16)	После лечения Нормофлорин Д (16)	До лечения (12)	После 10-дневного лечения (12)	Через 28 дней от начала эрадикационной терапии (12)
Боли в эпигастрии и (или) в пилородуоденальной зоне	16	1	-	12	1	-
Изжога	8	1	-	5	1	2
Отрыжка воздухом, горечью, кислым	2	4	1	4	5	4
Тошнота	2	4	1	2	3	1
Горечь во рту	1	4	1	1	5	2
Тяжесть в эпигастрии	-	6	1	-	5	4
Быстрое насыщение	1	3	-	-	2	2
Вздутие живота	1	6	-	1	5	4
Урчание в животе	2	5	-	1	5	3
Боли по ходу кишечника	-	5	-	-	4	2
Запоры	7	5	-	3	2	3
Неустойчивый стул	1	6	-	-	4	5

В группе сравнения заметной позитивной тенденции к исчезновению данных симптомов к контрольному сроку исследования не отмечено, наоборот, число больных, предъявляющих жалобы, относящиеся к симптомам

диспепсии (вздутие, урчание, боли по ходу кишечника, неустойчивый стул, тяжесть в эпигастрии), по сравнению с первичным обследованием, увеличилось.

По данным контрольного эндоскопического исследования, проведенного через 4 недели от начала лечения, рубцевание язвы достигнуто у всех больных в обеих группах наблюдения. Эрадикация *Helicobacter pylori* через 4 недели от начала лечения была достигнута у 25 из 28 больных (89 %), в том числе у 15 из 16 больных (93,8 %) основной группы и 10 из 12 больных (83,3 %) группы сравнения.

В таблице 2 представлена характеристика гуморального и клеточного иммунитета у больных основной группы и группы сравнения до назначения эрадикационной терапии, сразу после ее завершения (11-й день), а также через 4 недели после ее завершения (через 1 неделю после завершения приема Нормофлорина Д пациентами основной группы).

При изучении иммунного статуса больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения выявлены различные нарушения иммунной системы организма, характерные в основном для комбинированных форм вторичного иммунодефицита.

Наиболее частыми изменениями иммунограммы у больных язвенной болезнью в стадии обострения были:

1. Снижение количества Т-лимфоцитов – у 6 больных (21 %).
2. Снижение количества В-лимфоцитов – у 7 больных (25 %).
3. Снижение количества Т- и В-лимфоцитов – у 12 больных (42 %).
4. Повышение содержания в сыворотке крови IgA – у 2 больных (7 %).
5. Снижение содержания в сыворотке крови IgA – у 2 больных (7 %).
6. Повышение содержания в сыворотке крови Ig G – у 1 больного (3,5 %).
7. Снижение содержания в сыворотке крови Ig G – у 3 больных (11,5 %).
8. Повышение содержания в сыворотке крови Ig M – у 2 больных (7 %).
9. Снижение содержания в сыворотке крови Ig M – у 1 больного (3,5 %).

Таблица 2

Некоторые показатели иммунного статуса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в динамике лечения

Показатель (норма)	Больные ЯБДК в ст. обострения (14)	После завершения тройной терапии	Через 4 недели после завершения тройной терапии ()	
		11-й день (13)	Основная группа (14)	Группа сравнения (12)
Нейтрофилы, % (48–78), абс. (2000–5500)	63±3,6 4750±36	41±3,1 2350±41	54±4,1 3012±52	48±3,5 2200±71
Т-лимфоциты: абс. (674 – 1958)	446±18	304±12	711±41	417±35
Ранние Е-РОК: % (10–50)	8,2±2,1	7,6±1,0	18,1±3,6	8,4±2,4
T _г –, % (35 – 65)	27,4±4,0	23±2,7	30±3,4	27±3,0
T _г +, % (5 – 20)	4,2±2,7	4,0±0,5	7,3±2,8	4,6±0,8
T _г –/ T _г + (2,5 – 5,0)	6,9±1,8	6,1±0,8	4,2±1,1	7,0±1,9
О-клетки: % (10 – 54)	59,6±3,0	63±4,5	49±3,6	60±4,6
В-лимфоциты: абс. (45 – 300)	30±3,5	32±3,7	84±7,6	36±3,3
IgG, мг% (700–2000)	531±17	496±35	563±32	507±19
IgA, мг% (100–300)	402±23	388±24	277±41	350±35
IgM, мг% (50–200)	283±14	311±28	183±19	278±16
Процент фагоцитоза (45 – 80)	92±7,3	87±5,6	74±5,7	88±14
НСТ-тест, % (10–20)	6,7±1,2	5,9±1,3	11,3±2,3	7,4±2,1
Лейкоциты в /л (4,0 – 9,0x10 ⁹)	3,9±0,6	3,7±1,4	4,3±0,9	3,5±0,6
Лимфоциты, % (20–40)	19,3±3,2	10,4 ±2,0	24±2,7	15,2±2,3
абс. (1200–3000)	1430±44	1074±52	1324±49	1114±37

10. Повышение содержания в сыворотке крови Ig 2 – 3 классов – у 10 больных (35 %).

11. Снижение содержания в сыворотке крови Ig 2 – 3 классов – у 4 больных (14 %).

Наиболее часто встречающееся изменение – снижение содержания в крови больных ЯБДК Т- и В-лимфоцитов может быть связано с наблюдаемой у них выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией гастродуоденальной слизистой оболочки при ее инфицировании *Helicobacter pylori* (Циммерман Я.С., Михалева Е.Н., 2000; Еремина Е.Ю., 1996, 2006). Изменение показателей Т-клеточного звена иммунитета свидетельствует об иммунологическом дисбалансе и снижении резистентности организма.

Отмеченное снижение показателей гуморального иммунитета в стадии обострения ЯБДК может быть обусловлено нарушением защитного барьера гастродуоденальной слизистой оболочки, поступлением в кровь пищевых антигенов, реакцией на Нр-инфекцию со стимуляцией выработки специфических IgA и IgM-антител, а также на некротизированную ткань язвенного дефекта, приобретающую антигенные свойства. Последние два фактора могут быть также причиной наблюдаемого при обострении ЯБДК повышения активности фагоцитарной системы. Вместе с тем, сочетание высокой фагоцитарной активности гранулоцитов со снижением НСТ-теста свидетельствует о недостаточной эффективности процессов разрушения антигена в фагоцитирующих клетках.

Отмечено снижение субпопуляции ранних Е-розеткообразующих клеток (Е-РОК), уровня теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных (Т_т- и Т_т+) Е-РОК, а также умеренное повышение показателей нагрузочного теста с гормонами тимуса, что свидетельствует об увеличении в венозной крови доли низкодифференцированных В-лимфоцитов. О функциональной незрелости Т-лимфоцитов свидетельствует компенсаторное повышение содержания в крови О-клеток, происходящее на фоне снижения содержания Т- и В-иммунокомпетентных клеток.

Функциональное состояние В-лимфоцитов характеризуется содержанием в сыворотке крови различных классов иммуноглобулинов. В стадии обострения ЯБДК чаще всего определялось повышение содержания IgA и M при снижении IgG.

Таким образом, обострение ЯБДК сопровождается не только снижением содержания Т- и В-лимфоцитов в крови, но и угнетением их функциональной активности. Причиной таких изменений со стороны иммунной системы, по мнению А.И. Парфенова с соавт. (2003), является развитие у данной категории больных дисбиоза кишечника, так как при этом страдают наиболее важные функции, которые осуществляет микрофлора кишечника – трофическая, защитная, снижается синтез витаминов, Ig, продукция цитокинов и других биологически активных веществ. Клинически эти нарушения проявляются, в первую очередь, местными симптомами: секреторной диареей, неустойчивым стулом, вздутием живота, болями и дискомфортом в эпигастрии и другими, что выявлялось и у наших больных.

Полученные данные не позволяют рассматривать изменения иммунного статуса как патогномоничные для развития ЯБДК. Скорее всего, они характеризуют неспецифическую реакцию иммунной системы не только на кишечный дисбиоз, но и на хронический воспалительно-деструктивный процесс в гастродуоденальной слизистой оболочке. Однако они несомненно имеют важное прогностическое значение, обосновывающее включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием – как прямым, так и опосредованным через нормализацию микроэкологии кишечника. Последнее представляется более оправданным для лечения больных Нр-позитивной ЯБДК, исходя из высокой частоты развития сопутствующих диспепсических расстройств, связанных главным образом, с проведением многокомпонентной антибактериальной терапии.

После завершения эрадикационной терапии (11-й день) иммунологический статус всех обследованных больных ЯБДК значительно ухудшился. В частности, уменьшилось процентное содержание в крови нейтрофилов – до

41±3,1 ($p<0,05$) и лимфоцитов – до 10,4±2,0 % ($p<0,05$). Кроме того, достоверно снизилось количество Т-лимфоцитов по сравнению с показателями, полученными до начала лечения. Сохранились, а в ряде случаев усугублялись отмеченные в стадии обострения изменения содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов.

Таким образом, под воздействием эрадикационной терапии произошла еще большая разбалансировка иммунной системы, чем до лечения, в виде снижения нейтрофильной активности и ослабления клеточного иммунитета, что усугубило имеющийся иммунодефицит.

Динамика иммунологических показателей через 4 недели после завершения эрадикационной терапии была различной в основной группе наблюдаемых больных, получавших синбиотический биокомплекс Нормофлорин Д и в группе сравнения.

После завершения полного курса лечения, включающего в себя на 2-м этапе применение синбиотического биокомплекса Нормофлорин Д, эрадикации *Helicobacter pylori* и рубцевания язвенного дефекта в основной группе больных ЯБДК, в отличие от группы сравнения, показатели иммунограммы характеризовались отчетливыми положительными сдвигами, в частности, нормализацией количества Т- и В-лимфоцитов, повышением уровня термостабильных Е-РОК, что свидетельствовало об увеличении функционально-активных лимфоцитов. Уменьшилось количество О-клеток, что указывает на снижение числа незрелых лимфоцитов. У большинства больных отмечалась нормализация уровня иммуноглобулинов, прежде всего IgA и IgM. Наблюдалось повышение спонтанного и стимулированного НСТ-теста.

Включение в терапию больных ЯБДК синбиотического биокомплекса Нормофлорин Д оказало положительное влияние на фагоцитоз – произошла нормализация фагоцитарной активности. В группе сравнения к контрольному сроку, т. е. спустя 4 недели после завершения тройной терапии, несмотря на рубцевание язвенного дефекта и эрадикацию *Helicobacter pylori* положительные изменения иммунного статуса были не столь выражены или отсутство-

вали совсем. Оставалось низким содержание Т- и В-лимфоцитов, а при исходно нормальном в стадии обострения содержании в крови Т-лимфоцитов, их содержание еще более снижалось. Не уменьшалось количество О-клеток, что указывало на сохранение высокого процента незрелых лимфоцитов. Не отмечено позитивных сдвигов показателей функционального состояния фагоцитарной системы – фагоцитарная активность оставалась повышенной, а дезинтеграция антигена в фагоцитах – неэффективной. Все это свидетельствовало о стойком нарушении иммунной реактивности организма и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Сохраняющийся при рубцевании язвы и даже при эффективной эрадикации *Helicobacter pylori* иммунологический дисбаланс способствует не только хронизации заболевания, но и отягощает его течение и прогноз. В свою очередь, прогрессирование заболевания, развитие осложнений еще больше истощают защитные и адаптационные системы организма, способствуя развитию или усугублению вторичной иммунологической недостаточности.

Множественность нарушений регуляторных механизмов, почти неизбежное развитие дисбиотических и метаболических расстройств в организме больных ЯБДК, в том числе развившихся в результате поликомпонентных схем лечения, включающих антибиотики, требует адекватной (эффективной, многоуровневой и минимизированной по количеству использованных препаратов) коррекции. Наиболее полно этим требованиям отвечает применение синбиотических биокомплексов, которые создают необходимые условия для самовосстановления нарушенного иммунного статуса посредством укрепления барьерных механизмов слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, нормализации нарушенных функций желудка и кишечника, коррекции дисбиоза, санации очагов хронической инфекции, активации метаболических процессов, модуляции и стабилизации иммунорегуляторных взаимоотношений и иммунологических функций.

Выводы

1. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в стадии обострения выявляются комбинированные нарушения как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета, что выражается в снижении содержания Т- и В-лимфоцитов в крови, угнетении их функциональной активности, а также в разнонаправленных изменениях содержания сывороточных иммуноглобулинов.

2. Эрадикационная терапия первой линии, включающая в себя ингибитор протонной помпы и 2 антибиотика (амоксициллин и кларитромицин), оказывает иммуносупрессивное действие и усугубляет разбалансировку иммунной системы, в связи с чем складываются условия для прогрессирования вторичного иммунодефицита у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

3. Применение после завершения эрадикационной терапии синбиотического биокомплекса Нормофлорин Д способствует исчезновению или уменьшению выраженности большинства признаков имевшегося в стадии обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки вторичного иммунодефицитного состояния посредством коррекции дисбиотических расстройств в кишечнике. Подтверждением этого является более быстрое купирование сопутствующих и развившихся в процессе эрадикации диспепсических расстройств; нормализация количества Т- и В-лимфоцитов в крови, увеличение функционально-активных лимфоцитов, снижение числа незрелых лимфоцитов, нормализация уровня иммуноглобулинов, прежде всего IgA и IgM у большинства больных, активация исходно сниженных показателей фагоцитоза, повышение спонтанного и стимулированного НСТ-теста.

4. Включение в комплексную терапию больных ЯБДК синбиотического биокомплекса Нормофлорин Д оказывает благоприятное влияние на течение заболевания, способствует быстрому купированию сопутствующих симптомов диспепсии как побочного эффекта антигеликобактерной терапии, норма-

лизации иммунного ответа в организме больных, повышению эффективности лечения больных и улучшению их качеству жизни.

5. Биоконплекс Нормофлорин Д представляет собой эффективный синбиотический продукт, который может быть включен в комплексную терапию больных язвенной болезнью после завершения курса эрадикационной терапии первой линии.