
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ САНАЦИИ УЛЬЦЕРОЗНОГО ПРОЦЕССА ПРИ РЕЦИДИВЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

С.Н. Базлов, В.М. Червинец, Е.Н. Егорова

Государственная медицинская академия, Тверь

Инфекционная теория язвенной болезни не нова, она имеет своих приверженцев уже более 100 лет. В качестве основной инфекционной причины болезни предполагались различные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, грибы рода Кандида, смешанная кишечная микрофлора). Открытие *H. pylori* явилось основанием для подтверждения значения этого вида микроорганизмов в ульцерогенезе. Тем не менее, у ряда исследователей хеликобактерная теория ульцерогенеза вызывает обоснованные сомнения, так как строго не отвечает критериям постулатов Коха и не учитывает наличия другой мукозной микрофлоры, активизирующейся в гастродуоденальной зоне при рецидиве заболевания.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось выяснение частоты встречаемости *H. pylori*, определение состояния мукозной микрофлоры в период рецидива язвенной болезни и значения дисбиотических сдвигов в ульцерогенезе, а также уточнение патогенетической оправданности и клинической эффективности трансэндоскопической санации язв новыми лекарственными соединениями – иодированным лизоцимом (Ly-I_2), сольвантом димексид-иод-лизоцима (DMCO-Ly-I_2) и хитозаном (Ch), обладающими антимикробным и сорбционным действием, в лечении рецидива гастродуоденальных язв.

Обследовано 126 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка в период рецидива заболевания. Для бактериологического исследования использовались биоптаты слизистой оболочки, полученные во время фиброгастродуоденоскопии. Контролем служили биоптаты слизистой из различных отделов гастродуоденальной зоны от 10 здоровых добровольцев. Оценивался качественный и количественный состав микрофлоры биоптатов слизистой оболочки периульцерозной зоны, области рубца и отдаленных от язвы участков. Эффективность применения предложенных трансэндоскопических методик санации гастродуоденальных язв оценивалась по ликвидации симптомов рецидива заболевания и срокам рубцевания язв.

Традиционно считается, что у здоровых людей внутрипросветная микрофлора гастродуоденальной зоны весьма скудная по причине бактерицидного действия желудочного сока. Однако микробиологическое изучение биоптатов из разных участков слизистой оболочки этой зоны показало (рис. 1), что микроорганизмы у здоровых лиц выделялись в 90% случаев, микрофлора была немногочисленной и представлялась в виде монокультуры или сочетания двух-четырех (в среднем – 2,6) культур 12 родов микроорганизмов: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Candida* spp., *Bacillus* spp., *Corinebacterium* spp., *Micrococcus* spp.,

Enterobacteriaceae spp., Bacteroides spp., Actinomices spp., Neisseria spp. и *H. pylori* в количестве от 2,54 до 4,0 lg КОЕ/г. При этом *H. pylori* выделялся в 30% случаев и в монокультуре не встречался. Спектр ферментативной активности микрофлоры был узким (уреаза, гемолизин, казеиназа, РНК-аза). По 1-2 фермента выявлялось только у 1/4 полученных из биоптатов культур микроорганизмов, а у остальных их не было. Цитотоксичностью выделенные штаммы микробов не обладали. Такое состояние микробиоценозов в слизистой расценивалось нами как эубиотическое.

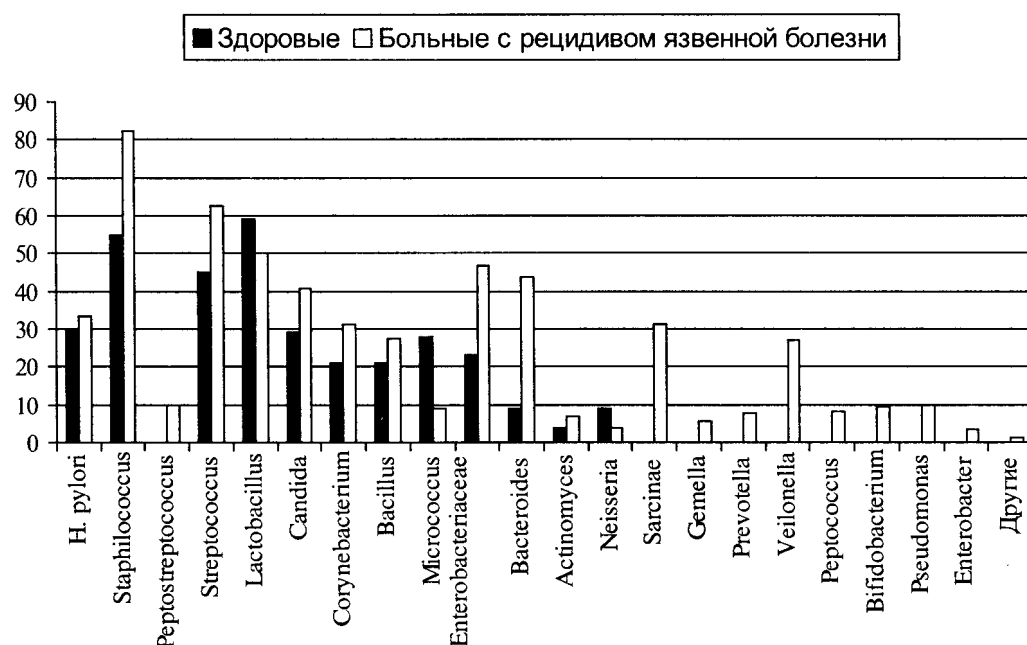


Рис. 1. Мукозная микрофлора из гастродуоденальной зоны здоровых лиц и пациентов в острую фазу рецидива язвенной болезни (%).

В острую фазу язвенной болезни (1-2 недели рецидива заболевания), когда в гастродуоденальной зоне определялся язвенный дефект, дно которого было заполнено некротическими и фибриноидными наложениями, имелись признаки микрокровоотечений и отчетливый воспалительный периульцерозный вал. Это приводило к выраженному очаговому снижению барьерных функций слизистой оболочки, из биоптатов периульцерозной зоны выделялось до 28 родов различных микроорганизмов и грибов в количестве 2,8-5,76 lg КОЕ/г. Состав микрофлоры был представлен стрептококками и стафилококками (в 67,7 и 62,5% соответственно). У каждого второго пациента были обнаружены лактобациллы. У 46,9% больных выделялись бактерии семейства Enterobacteriaceae, у 43,7% – бактероиды, у 40,6% – грибы рода *Candida*. *H. pylori* высевался в 34,4% наблюдений, сарцины – в 31,2%. Не чаще чем в 15% случаев встречались *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Prevotella* spp., а *Veillonella* spp., *Corinebacterium* spp., *Pseudomonas* spp., *Actinomices* spp.,

Bacillus spp., *Bifidobacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Porfiromonas* spp., *Haemofillus* spp., *Enterobacter* spp. – не более чем у 10% пациентов.

В подавляющем большинстве случаев выделенная из слизистых периульцерозной зоны микрофлора состояла из 4-6 различных культур. Монокультуры, в том числе *H. pylori*, не встречались. Самыми частыми были различные сочетания стрептококков, стафилококков, энтеробактерий, псевдомонад, лактобацилл, грибов рода *Candida* и *H. pylori*. Наиболее агрессивными были штаммы стафилококков (7 ферментов патогенности), по 4-6 ферментов патогенности определялись у *Pseudomonas* spp., грибов рода *Candida* spp., *Enterococcus* spp. Цитотоксичность встречалась у большинства штаммов микроорганизмов. Взаимоотношения бактерий в микробиоценозах периульцерозной зоны, в основном, не были антагонистическими, то есть их совместное культивирование не оказывало подавляющего действия друг на друга. Такое состояние микрофлоры указывало на ее избыточный рост, и, по предложенной нами классификации (В.В. Чернин и соавт.), соответствовало локальному дисбактериозу III степени.

В подострую фазу рецидива (2-3 недели), по мере снижения воспалительно-некротических процессов в области язвенного дефекта, происходит уменьшение количества, ферментативной и цитотоксической активности выделенных (прежде всего, наиболее агрессивных) микроорганизмов, что соответствует дисбактериозу II степени.

Сопоставляя микрофлору, выделенную из язвенного дефекта с микрофлорой инфицированной раны, включающей стафилококки, псевдомонады, клебсиеллы, протей, энтерококки, стрептококки и представителей других родов микроорганизмов, можно полагать, что в острую и подострую фазы рецидива язвенной болезни характеристика язвенного дефекта становится подобной микробиологическим параметрам инфицированного раневого процесса, требующего санации.

Это обстоятельство позволяет считать, что при лечении рецидива язвенной болезни необходимо подавлять активность не только *H. pylori*, но и другой условно-патогенной микробной флоры, то есть стремиться к полной санации язвенного дефекта и окружающих тканей – по аналогии с инфицированной раной. Учитывая изложенное, встает вопрос о рациональности локальной санации язвенного дефекта, тем более, что пероральный прием антибактериальных средств, применяемых для эрадикации хеликобактерий, может вызывать дисбиотические сдвиги в желудочно-кишечном тракте.

С этой целью у больных для трансэндоскопической обработки гастродуоденальных язв нами были использованы новые соединения: $Ly-I_2$ (21 больной), ДМСО- $Ly-I_2$ (37) и Ch (29), высокие бактерицидные и сорбционные свойства которых по отношению к выделенным из периульцерозной зоны микроорганизмам были подтверждены в экспериментах *in vitro*. Кроме того, эти соединения обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, а включение димексида позволяет

создать депо препарата в тканях слизистой оболочки. Трансэндоскопическая санация язв проводилась 2-4 раза с интервалом в 3-4 дня.

Контролем служила группа из 39 пациентов, которым проводилось традиционное лечение без трансэндоскопической обработки язв и антихеликобактерных схем терапии.

При трансэндоскопическом применении этих препаратов оказалось, что уже однократная обработка язвенного дефекта и периульцерозной зоны уменьшала количество микробных тел на несколько порядков. После проведенного лечения у всех больных была достигнута клинко-эндоскопическая ремиссия.

Количество выделенных из биоптатов слизистой области рубца микроорганизмов во всех группах сокращалось до 15 родов и видов, прежде всего, за счет ферментативно-активных штаммов *S. aureus* и *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Candida* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Peptostreptococcus* spp. и колебалось в пределах 1,25-4,81 КОЕ/г в виде ассоциаций из 2-5 культур. *H. pylori* встречался в 35% случаев, как и у здоровых. Ферментная характеристика микроорганизмов незначительно отличалась от ее спектра у здоровых людей, их цитотоксические свойства исчезли. Это свидетельствует о том, что микробиологическая характеристика слизистой области рубца во всех группах соответствует дисбактериозу I степени, а в части случаев – эубиозу.

Сроки рубцевания язв и восстановления микробиоценоза в группах пациентов, получавших трансэндоскопическое лечение (рис. 2), были достоверно короче, чем в контрольной группе, и составили при использовании DMSO-I-Ly $11,23 \pm 6,51$ дня, I-Ly – $12,06 \pm 1,09$ и Ch – $18,17 \pm 9,74$, в контрольной группе – $24,31 \pm 7,19$ дня.

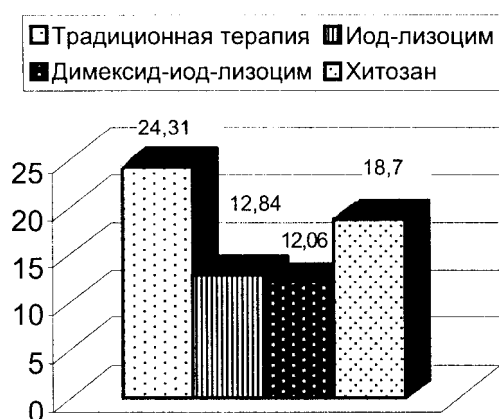


Рис. 2. Сроки рубцевания язв у больных, получавших традиционную терапию, и при трансэндоскопическом лечении (в днях).

При оценке динамики активности лизоцима как интегрального показателя неспецифической резистентности организма и лактобактерий, обеспечивающих колонизационную резистентность слизистой оболочки гастроудоденальной зоны, оказалось, что после достижения рубцевания язвы

сохраняется дефицит двух этих компонентов. Поэтому нами предложено включение в курс терапии пробиотиков – бифилиза и ацилакта, позволяющих сократить сроки достижения эубиоза гастродуоденальной зоны после формирования красного рубца.

Таким образом, рецидив язвенной болезни сопровождается избыточным ростом мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны, особенно в области язвенного дефекта, что делает эту зону по ряду микробиологических характеристик подобной инфицированной ране, требующей санации. Включение в комплекс лечения рецидива заболевания трансэндоскопической санации язв и пробиотиков позволяет существенно сократить сроки рубцевания и восстановить гастродуоденальный микробиоценоз.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург

Известно, что существующие в настоящее время схемы терапии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с использованием различных по механизму действия и направленности химиотерапевтических препаратов, пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков не всегда эффективны, а главное, влияют не на все звенья патогенеза желудочно-кишечной патологии [3, 8]. При хроническом течении воспалительного процесса формируются стойкие микрoэкологические изменения, которые приводят к возникновению ряда функциональных нарушений ЖКТ, роль которых требует специальных исследований. В кишечнике больных, страдающих хроническими формами воспалительных процессов, довольно часто встречаются микробные ассоциации, состоящие из трёх-пяти и более представителей условно-патогенных микроорганизмов [1]. Не является исключением и Нр-ассоциированная гастродуоденальная патология. Хорошо известны факторы патогенности *H. pylori*, их гетерогенность и высокая степень вариабельности [6]:

- цитотоксичный протеин CagA, кодируемый геном CagA, входящим в состав «острова» патогенности и определяющим синтез и проникновение цитотоксина в клетки и индукцию ИЛ-8;

- VacA – токсин, вызывающий вакуолизацию эпителиальных клеток за счет образования пор в мембране;

- UreA – уреазы;

- RibA – гемолизин;

- фазовые вариации O-специфических цепей липополисахаридов, иммунологически родственные Lewis-антигенам крови [8].

Колонизация гастродуоденальной зоны *H. pylori*, нередко в ассоциации с различными видами условно-патогенных микроорганизмов, сопровождается глубоким разбалансированием нормального микробиоценоза,