

ІНДУКЦІЯ СИНТЕЗУ БЕТА-ДЕФЕНЗИНУ 2 ПРОБІОТИЧНИМИ БАКТЕРІЯМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

Мета: визначення впливу пробіотичного препарату, що містить штам *Escherichia coli* Nissle 1917, на фактори локального антихелікобактерного захисту шляхом оцінки концентрації β-дефензину 2 (HBD-2) у шлунковому соку дітей з хронічною *H. pylori*-асоційованою гастродуоденальною патологією у стадії загострення.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 30 дітей віком від 8 до 17 років. Основну групу склали 15 дітей, яким в семиденну схему «потрійної» антихелікобактерної ерадикаційної терапії був включений препарат, до складу якого входить пробіотичний штам *E.coli* Nissle 1917 (Мутафлор®). До групи порівняння увійшли 15 дітей, які отримували лише базисну «потрійну» антихелікобактерну терапію. Ефективність лікування оцінювали на 7 і 28 день терапії з обов'язковим контрольним бактеріологічним дослідженням калу, визначенням показників гемограми та біохімічної гепато- і нефрограми. Ефективність ерадикації *H.pylori* та повторне визначення HBD-2 у шлунковому соку проводили через 6 тижнів після закінчення антихелікобактерної терапії.

Результати. Застосування пробіотичного штаму *E.coli* Nissle 1917 у схемі «потрійної» антихелікобактерної терапії у дітей дозволило підвищити ефективність ерадикації, зменшити виразність побічних ефектів основного лікування та характеризувалося хорошою індивідуальною переносимістю.

Висновки. Терапія пробіотичним препаратом «Мутафлор®» знижує уразливість слизової оболонки шлунка до впливу *H. pylori*, що обґрунтовує доцільність його застосування в ерадикаційній схемі лікування хелікобактерної інфекції у дітей.

Ключові слова: *H. pylori*-інфекція, бета-дефензини, пробіотичний штам *Escherichia coli* Nissle 1917, Мутафлор®.

Вступ

Дисрегуляція взаємодії між макроорганізмом і його мікробіотою відіграє важливу роль у патогенезі хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. У молекулярній основі виразного антагонізму пробіотичних і патогенних бактерій, встановленого численними лабораторними і клінічними дослідженнями, лежить як безпосередня продукція пробіотичними бактеріями бактеріоцинів [8,14], так і їх здатність активувати механізми неспецифічного захисту, зокрема індукцію експресії антимікробних пептидів клітинами макроорганізму [1,3,16]. Пробіотичні бактерії можуть безпосередньо стимулювати продукцію муцину, модулювати продукцію секреторного IgA, змінювати баланс про- та протизапальних цитокінів, запобігати колонізації кишечника патогенними мікроорганізмами.

Дослідниками було зроблено припущення про те, що пробіотики можуть безпосередньо індукувати експресію β-дефензинів (human β-defensins, HBD) епітеліальними клітинами слизової оболонки товстого кишечника. Дефензини, раніше відомі як лізосомальні катіонні протеїни, належать до найбільш еволюційно давніх пептидів, що беруть участь у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів. J. Wehkamp et al. встановили, що пробіотичні бактерії *Escherichia coli* Nissle 1917 дозозалежно підсилюють експресію β-дефензину 2 (HBD-2) клітинами епітелію слизової оболонки товстого кишечника (лінії Caco-2) [11]. За даними дослідників, рівень експресії HBD-2 клітинами Caco-2 збільшувався після стимулюючого впливу *Escherichia coli* Nissle 1917 у понад 12 разів, після стимулюючого впливу *Lactobacillus fermentum*, *Pediococcus pentosaceus* — майже у 6 разів. Стимулюючий ефект пробіотиків на експресію дефензинів не залежить від життєздатності бактерій, ймовірно, даний ефект обумовлений дією патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) бактерій [13]. Зокрема основним фактором, відповідаль-

ним за індукцію гена *DEFB4A* пробіотичною бактерією *Escherichia coli* Nissle 1917, є флагелін. Флагелін (молекулярна маса 60 і 81 кДа) — структурний протеїн джгутиків грамнегативних бактерій, у тому числі і *Helicobacter pylori*, — бере участь у функціонуванні джгутиків, адгезії бактерій та утворенні біоплівки на слизовій оболонці кишечника і є одним з найважливіших PAMP, що визначають перебіг запалення. Флагелін пробіотичних *Escherichia coli* обумовлює індукцію експресії дефензинів, на відміну від флагеліну ентеропатогенних штамів *Escherichia coli*, який надає прозапальну дію, що, імовірно, обумовлено особливостями структурної організації флагелінових молекул [12]. Активація синтезу HBD-2 пробіотичними бактеріями асоційована з порушенням факторів ядерного фактора транскрипції κB і AP-1 [11].

Останніми роками значно зріс інтерес до пробіотичних лікарських засобів, до складу яких входить пробіотичний штам *Escherichia coli* Nissle 1917, завдяки виявленню нових властивостей та ефектів їхньої дії та вивченню перспективних сфер терапевтичного застосування.

На сьогодні отримані докази ефективності застосування штаму *E.coli* Nissle 1917 для підтримки ремісії виразкового коліту у дітей [6,7], підвищення імунітету у новонароджених [5], в терапії констипаційного синдрому [4]. Продемонстрована бактерицидна активність штаму *E.coli* Nissle 1917 щодо педіатричних уропатогенів [15] та деякі його гастропротективні властивості [2,9].

Мета дослідження: визначення впливу пробіотичного препарату, що містить штам *Escherichia coli* Nissle 1917, на фактори локального антихелікобактерного захисту шляхом оцінки концентрації β-дефензину 2 (HBD-2) у шлунковому соку дітей, хворих на хронічну *H. pylori*-асоційовану гастродуоденальну патологію в стадії загострення.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 30 дітей віком від 8 до 17 років, хворих на хронічну *H. pylori*-асоційовану

гастроуденальну патологію, що проходили обстеження та лікування у спеціалізованому дитячому гастроентерологічному відділенні КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 1» Дніпропетровської області ради.

Основну (I) групу склали 15 дітей, у яких в семиденну схему «потрійної» антихелікобактерної ерадикаційної терапії (Де-нол — по 120–240 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 250 мг і амоксицилін по 250–500 мг (залежно від віку) відповідно 2 рази на добу) був включений пробіотичний препарат, до складу якого входить пробіотичний штам *E.coli Nissle 1917* за схемою: діти старше 15 років по 1 капсулі на добу під час сніданку перші 4 дні прийому, потім по 2 капсули на добу протягом 3 тижнів, діти до 15 років 2 мл суспензії на добу в перші 4 дні прийому, потім 3 мл на добу. Тривалість прийому пробіотичного препарату складала три тижні. В Україні єдиний пробіотик, що містить штам *E.coli Nissle 1917*, представлений препаратом «Мутафлор».

До групи порівняння (II) увійшли 15 дітей, які відповідали основній групі за віком, статтю, тяжкості стану, провідним синдромом, але отримували лише базисну «потрійну» антихелікобактерну ерадикаційну семиденну терапію.

Попередньо ефективність лікування оцінювали на 7 день терапії, остаточно (з обов'язковим контрольним бактеріологічним дослідженням калу, визначенням показників гемограми та біохімічної гепато- і нефрограми) — на 28 день від початку лікування. Контроль динаміки клінічних показників і безпеку лікування оцінювали щодня. Ефективність ерадикації *H.pylori* та повторне визначення НВД-2 у шлунковому соку проводили через 6 тижнів після закінчення антихелікобактерної терапії.

Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Гельсінкською Декларацією, та Якісної Клінічної Практики (GCP). На проведення обстеження і лікування було отримано інформовану згоду батьків пацієнтів за дозволом локальної комісії з біоетики КЗ «ДДМКЛ №1» ДОР.

Для верифікації діагнозу використовували клініко-анамнестичні дані, фіброезофагогастроуденоскопію за загальноприйнятою методикою із взяттям біопатів (2) слизової оболонки антрального відділу шлунка (СОШ). Ідентифікація *H. pylori*-інфекції проводилася за допомогою швидко уреазного «Хелп»-тесту і дихального «Хелік»-тесту (ТОВ «АМА», Санкт-Петербург, Росія); визначення у сироватці венозної крові сумарних імуноглобулінів (IgM, IgA, IgG) до Ag СagA білка *H. pylori* — методом ІФА («Вектор-Бест», Росія).

Для визначення НВД-2 у шлунковому вмісті, відібраному у дитини натще за допомогою стерильного шлункового зонда в об'ємі 10 мл, застосовували метод Вестерн-блоттингу з використанням моноклональних антитіл, специфічних до β -дефензину 2 людини (Інститут онкології АМН, Україна). Для виділення НВД-2 зі зразків шлункового соку використовували метод зворотнотазової хроматографії із застосуванням як рухливої фази ацетонітрилу (СНЗСН), підкисленого 0,05% трифтороцтовою кислотою до рН 2,5. Отримані фракції збирали, ліофілювали висушували та розчиняли в мінімальному об'ємі деіонізованої води (50 мкл) з наступним проведенням електрофорезу отриманих зразків в поліакриламідному гелі з підготуванням проб за Лемлі. Після електрофоретичного розділення та відмивання проводили електроперенос білків на нітроцелюлозну мембрану протягом 18 годин при напруженості поля 60 В. Для блокування сайтів неспецифічного

зв'язування антитіл нітроцелюлозну мембрану інкубували з розчином 1% ембріональної сироватки протягом однієї години, після чого відмивали PBS-Т-буфером та інкубували з моноклональними антитілами (Інститут онкології АМН, Україна), специфічними до β -дефензину 2 людини протягом 2,5 годин [10]. Для візуалізації за допомогою реакції фотолюмінісценції в системі ICL додавали антитіла (кон'югат), мічені пероксидазою хрому, та інкубували протягом однієї години. Для проявлення нітроцелюлози використовували концентрат ECL. Проявляли блот, використовуючи рентгенівську плівку за стандартні реактиви для прояви рентгенівських плівок (ОНИКО, Україна). За допомогою денситометричного аналізу з використанням комп'ютерної програми ImageMaster™ TotalLab, version 2.00 (Amersham) розраховували концентрацію білка у досліджуваних зразках.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакетів комп'ютерних статистичних програм Statgraf, Matstat, Statistica 6.0. При вивченні значущості відмінностей статистичних вибірок використовувались пара- і непараметричні критерії. Достовірність розходжень при розподілі, відмінному від нормального, оцінювалася за допомогою U-критерію Манна–Вітні і точного критерію Фішера. Статистично значущими відмінностями вважалися при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік дітей I групи склав $11,5 \pm 2,2$ року, II групи (порівняння) — $11,6 \pm 2,3$ року. За гендерною ознакою розподіл пацієнтів в групах був майже однаковим. Дівчатка переважали в обох групах дослідження, питома вага їх складала 63,3% ($p < 0,05$).

За СagA-статусом (тобто діти, які спостерігалися, були інфіковані СagA-позитивними або СagA-негативними штамми НР) розподіл був майже однаковим. Так, практично три чверті дітей (76,7%) в обох групах були інфіковані СagA-позитивними штамми НР (80,0% і 73,3%), СagA-негативними штамми НР — 20,0% та 26,7% в I і II групах відповідно.

У клінічній картині більшості спостережуваних хворих дітей провідним синдромом був больовий — ниючі болі та болючість при пальпації в епігастральній і пілородуоденальній зонах. Диспептичний синдром характеризувався важкістю в шлунку після їжі (100%), нудотою (86,7%), відрижкою кислим (50%), повітрям (80%), здуттям живота (80%), схильністю до закрепів (46,7%).

Зміни СОШ, виявлені при ФЕГДС, характеризувалися наявністю поверхневої гіперемії у 46,7% пацієнтів, гіперплазії лімфоїдної тканини, переважно в антральному відділі, — у 46,7%, ерозій — у 6,6% дітей досліджуваних груп. Дуоденогастральний рефлюкс спостерігався практично у половини обстежених дітей (46,7%). Слід зазначити, що нодулярна гастропатія виявлялася переважно у СagA-позитивних пацієнтів.

Наявність НВД-2 у шлунковому соку до початку терапії було виявлено у 16 обстежених дітей: 12 (52,2%) дітей СagA-позитивних і 4 (57,1%) СagA-негативних. Середній рівень концентрації НВД-2 у шлунковому соку склав $0,35 \pm 0,05$ мкг/мл та $0,41 \pm 0,07$ мкг/мл у дітей I та II груп відповідно.

При порівнянні динаміки клінічних проявів на 7 та 28 добу від початку ерадикаційної антихелікобактерної терапії було встановлено, що на 7 день на тлі лікування комбінованою терапією з використанням препарату «Мутафлор®», до складу якого входить пробіотичний штам *E.coli Nissle 1917*, відбувався швидший регрес інтенсивності основних синдромів захворювання: відій-

шов спонтанний больовий синдром, зазнали зміни диспептичний і астено-вегетативний синдроми (покращилося самопочуття, відновився апетит, зменшився (55%) або зник (45%) метеоризм, відновилися частота випорожнень і копроцітограма (90%). У дітей контрольної групи, порівняно з основною, больовий синдром купірувався у більш пізні терміни — через 9–10 днів, намітилася тенденція до нормалізації випорожнень, зменшився метеоризм, однак схильність до закрепу та помірний метеоризм зберігалися і при виписці.

Переносимість препарату «Мутафлор®» була задовільною практично у всіх дітей. Метеоризм, який розвився на початку лікування у двох дітей, які отримували Мутафлор, вдалося скоригувати зниженням дози пробіотика з наступним поверненням до рекомендованої дози. Жоден з пацієнтів не перервав розпочатого лікування у зв'язку з поганою його переносимістю. Характерною особливістю динаміки об'єктивного статусу дітей, які отримували пробіотичний штам *E.coli Nissle 1917* в схемі ерадикаційної антихелікобактерної терапії, була нормалізація частоти дефекацій у пацієнтів із закрепами.

При контрольному обстеженні у пацієнтів, які отримували «потрійну» антихелікобактерну ерадикаційну терапію у поєднанні з Мутафлором, спостерігалось значне зниження концентрації НВД-2 порівняно з пацієнтами, які отримували лише стандартну антихелікобактерну терапію (0,07 мкг/мл та 0,25 мкг/мл відповідно; $P=0,01$). Зменшення вмісту антимікробного пептиду НВД-2 після ерадикації *H. pylori* у дітей основної групи є підтвердженням більш виразної протизапальної дії запропонованої схеми терапії.

Ефективність ерадикації за даними контрольного уреазного тесту була вищою в групі, що одержувала додатково пробіотичний штам *E.coli Nissle 1917*, — 93,3% та 66,7% відповідно.

Таким чином, застосування пробіотичного штаму *E.coli Nissle 1917* у схемі «потрійної» антихелікобактерної терапії у дітей, хворих на хронічну *H. pylori*-асоційовану гастродуоденальну патологію, дозволило підвищити ефективність ерадикації, зменшити виразність побічних ефектів основного лікування та характеризувалося хорошою індивідуальною переносимістю.

Висновки

1. Поєднання базової «потрійної» ерадикаційної антихелікобактерної терапії з лікуванням пробіотичним препаратом, що містить штам *E.coli Nissle 1917*, сприяє більш швидкому зменшенню проявів провідних клінічних синдромів у дітей, хворих на хронічну *H. pylori*-асоційовану гастродуоденальну патологію.
2. В основі дії пробіотичного штаму *E.coli Nissle 1917* лежить протизапальний ефект, опосередкований впливом на неспецифічні механізми захисту СОШ, який забезпечується молекулярним механізмом, відповідальним за продукцію НВД-2.
3. Терапія пробіотичним препаратом «Мутафлор®» знижує уразливість СОШ до впливу *H. pylori*, що обґрунтовує доцільність його застосування в ерадикаційній схемі лікування хелікобактерної інфекції у дітей.
4. Вплив лікування препаратом «Мутафлор®» на стійкість результату вимагає подальшого вивчення та більш тривалого спостереження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дефензини и дефензин-зависимые заболевания / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н. Ю. Завгородняя. — Одесса : Изд-во ВМВ, 2011. — 265 с.
2. Завгородняя Н. Ю. Бета-дефензин у локальному антихелікобактерному захисті слизової оболонки шлунка в дітей / Н. Ю. Завгородняя // Здоровье ребенка. — 2012. — № 4 (39). — С. 30–34.
3. Boirivant M. The mechanism of action of probiotics / M. Boirivant, W. Strober // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 23, № 6. — P. 679–692.
4. Chmielewska A. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation / A. Chmielewska, H. Szajewska // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 69–75.
5. Specific proliferative and antibody responses of premature infants to intestinal colonization with nonpathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 / Cukrowska B., Lodinova-Zadnikova R., Enders C. [et al.] // Scand. J. Immunol. — 2002. — Vol. 55, № 2. — P. 204–209.
6. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study / Henker J., Muller S., Laass M. W. [et al.] // Gastroenterol. — 2008. — Vol. 46, № 9. — P. 874–875.
7. Jacobi C. A. *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor): New Insights into an Old Probiotic Bacterium / C. A. Jacobi, P. Malfertheiner // Dig Dis. — 2011. — Vol. 29. — P. 600–607.
8. Klaenhammer T. R. Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria / T. R. Klaenhammer // FEMS Microbiol Rev. — 1993. — Vol. 12, № 1–3. — P. 39–85.
9. Probiotic bacteria *Escherichia coli* strain Nissle 1917 attenuates acute gastric lesions induced by stress / Konturek P. C., Sliwowski Z., Koziel J. [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2009. — Vol. 60, № 6. — P. 41–48.
10. Expression of beta-defensin-2 in human gastric tumors: a pilot study / N. Markeeva, I. Lisovskiy, V. Lyzogubov [et al.] // Exp. Oncol. — 2005. — Vol. 27, № 2. — P. 130–5.
11. NF-kappaB- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium / J. Wehkamp, J. Harder, K. Wehkamp [et al.] // Infect. Immun. — 2004. — Vol. 72, № 10. — P. 5750–5758.
12. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human beta-defensin synthesis and fecal excretion in humans / M. Mondel, B.O. Schroeder, K. Zimmermann [et al.] // Mucosal. Immunol. — 2009. — Vol. 2, № 2. — P. 166–172.
13. Probiotic lactobacilli and VSLβ3 induce enterocyte β-defensin 2 / M. Schlee, J. Harder, B. Koten [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2008. — Vol. 151, № 3. — P. 528–535.
14. Quadri L. E. Regulation of antimicrobial peptide production by auto-inducer-mediated quorum sensing in lactic acid bacteria / L. E. Quadri // Antonie Van Leeuwenhoek. — 2002. — Vol. 82, № 1–4. — P. 133–145.
15. In vitro analysis of the bactericidal activity of *Escherichia coli* Nissle 1917 against pediatric uropathogens / Storm D. W., Koff S. A., Horvath D. J. [et al.] // J. Urol. — 2011. — Vol. 186, № 4. — P. 1678–1683.
16. Yoon S. S. Probiotics, nuclear receptor signaling, and anti-inflammatory pathways / S. S. Yoon, J. Sun // Gastroenterol. Res. Pract. — 2011. — Vol. 2011. — № 971938.

Мутафлор®

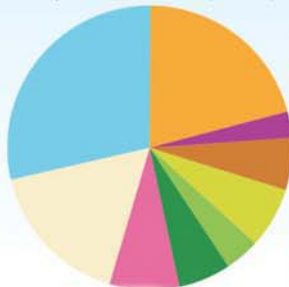
Суспензия/капсулы

Escherichia coli штамма NISSLE 1917



Природное восстановление микрофлоры кишечника

Новорожденные, дети младшего возраста, до 2-х лет (N=163)

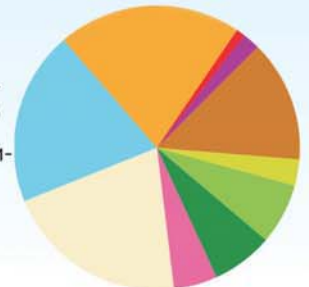


- Продолжительная диарея
- Хроническая рецидивирующая диарея
- Хронические воспалительные заболевания кишечника
- Антибиотико-ассоциированная диарея
- Хронический запор

Область применения¹:

- Мальабсорбция
- Предрасположенность к инфекционным заболеваниям
- Микозы (оро-гастро-интестинальный тракт)
- Нейродермиты
- Другие

Дети от 2-х до 12 лет (N=505)



Инструкция приведена в сокращённом варианте.

Мутафлор суспензия. Р.У. № UA/10280/02/01 от 17.03.2010 до 17.03.2015 № 235
Состав: 1 мл суспензии содержит *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 - 10¹⁰ КОЕ;

Показания:

– Профилактика патологических колонизаций в кишечнике новорожденных (недоношенных и зрелых);
– Повышение иммунитета новорожденных (недоношенных и зрелых);
– Диарея у детей грудного и дошкольного возраста, в том числе при кормлении через зонд.

Противопоказания: Гиперчувствительность к ингредиентам препарата.

Побочные реакции: Препарат хорошо переносится. Возможны единичные случаи возникновения побочных эффектов. Со стороны пищеварительного тракта: в начале терапии часто наблюдается вздутие живота, как правило, проходит сразу после снижения дозы. Крайне редко наблюдалась боль в животе, тошнота или рвота. Со стороны кожи: в единичных случаях аллергические реакции в виде крапивницы, эритемы и шелушения кожи. Инфекции: описаны единичные случаи развития сепсиса у недоношенных детей, родившихся в очень ранние сроки.

Способ применения и дозы. Перед применением взболтать! Суспензию можно накапать непосредственно в рот из ампулы, детям грудного возраста – перед питьем, детям дошкольного возраста – после приема пищи. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд. Профилактика колонизации: недоношенные и зрелые новорожденные – 1 мл в день на протяжении как минимум 5 дней. Повышение иммунитета новорожденных: первая неделя жизни – 1 раз в день по 1 мл; 2 - 3 недели – 3 раза в неделю по 1 мл в день. Диарея: дети грудного и дошкольного возраста – по 1 мл в день на протяжении 1 - 3 дней. При острой диарее – по 1 мл в день на протяжении 5 дней; при затяжной диарее – по 1 мл в день до 15 дней. Диарея при кормлении через зонд: дети грудного и дошкольного возраста – 1 раз в день по 1 - 5 мл, до 5 дней в зависимости от периодов поноса. После достижения положительных результатов лечение следует продолжать еще несколько дней.

Категория отпуска: По рецепту

Условия хранения. Хранить при температуре 2 - 8 °С.

Производитель: Ардейфарм ГмбХ, Лёрфельдштрассе, 20, 58313 Хердеке, Германия

Инструкция приведена в сокращённом варианте.

Мутафлор капсулы. Р.У. № UA/10280/01/01 от 26.11.2009 до 26.11.2014 № 862
Состав: 1 капсула содержит *Escherichia coli* штамм NISSLE 1917, 2,5-25x10¹⁰ КОЕ

Показания:

– Хронические запоры;
– Неспецифический язвенный колит в стадии ремиссии.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы: Всю суточную дозу следует принимать во время еды, желательно во время завтрака, заливая достаточным количеством жидкости. Капсулы не разжевывать. Взрослые и дети старше 15 лет: **При язвенном колите:** в течение первых 4 дней 1 - капсула в сутки, далее - по 2 капсулы в сутки. Для предотвращения рецидивов язвенного колита МУТАФЛОР следует применять длительное время. Опыт применения препарата более 12 месяцев при язвенном колите отсутствует. **При хронических запорах:** в первые 4 дня - по 1 капсуле в сутки, с пятого дня - по 2 капсулы в сутки. При хронических запорах МУТАФЛОР можно принимать в течение 6 недель. Максимальная доза - 4 капсулы в сутки. В случае, если заболевание присутствует в анамнезе в течение многих лет, МУТАФЛОР можно применять периодически как профилактическое средство.

Побочные реакции. Препарат хорошо переносится. Возможны отдельные случаи возникновения нежелательных эффектов. Со стороны желудочно-кишечного тракта: в начале терапии распространено (≥ 1%, <10%) вздутие живота. Очень редко (≤ 0,01%) наблюдались изменения в консистенции стула или его частоте, боль в животе, метеоризм, тошнота или рвота. Со стороны кожи: редко распространены (<0,01%) сыпь, эритема и шелушение кожи. Со стороны центральной нервной системы: существуют единичные свидетельства о возникновении головной боли.

Условия хранения. При температуре 2-8 °С

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель: Ардейфарм ГмбХ, Лёрфельдштрассе, 20, 58313 Хердеке, Германия

Информация для профессионалов здравоохранения, для размещения в специализированных изданиях (24.10.2013).

1. Krammer H. J. et al. "Probiotische Arzneimitteltherapie mit E. coli Stamm Nissle 1917 (EcN): Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 3807 Patienten" Z Gastroenterol 2006; 44: 651-656

За дополнительной информацией обращайтесь:

"Би-фарма", т/ф.: (044) 501-69-79, e-mail: info@b-pharma.com.ua

ИНДУКЦИЯ СИНТЕЗА БЕТА-ДЕФЕНЗИНА 2 ПРОБИОТИЧЕСКИМИ БАКТЕРИЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

А.Е. Абатуров¹, О.Н. Герасименко¹, Н.Ю. Завгородняя²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины» г. Днепропетровск

Цель: определение влияния пробиотического препарата, содержащего штамм *Escherichia coli Nissle 1917*, на факторы локальной антихеликобактерной защиты путем оценки концентрации β-дефензина 2 (HBD-2) в желудочном соке детей с хронической *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией в стадии обострения.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 30 детей в возрасте от 8 до 17 лет. Основную группу составили 15 детей, которым в семидневную схему «тройной» антихеликобактерной эрадикационной терапии был включен препарат, в состав которого входит пробиотический штамм *E. coli Nissle 1917* (Мутафлор®). В группу сравнения вошли 15 детей, получавшие только базисную «тройную» антихеликобактерную терапию. Эффективность лечения оценивали на 7 и 28 день терапии с обязательным контрольным бактериологическим исследованием кала, определением показателей гемограммы и биохимической гепато- и нефрограммы. Эффективность эрадикации *H. pylori* и повторное определение HBD-2 в желудочном соке проводили через 6 недель после окончания антихеликобактерной терапии.

Результаты. Применение пробиотического штамма *E. coli Nissle 1917* в схеме «тройной» антихеликобактерной терапии у детей позволило повысить эффективность эрадикации, уменьшить выраженность побочных эффектов основного лечения и характеризовалось хорошей индивидуальной переносимостью.

Выводы. Терапия пробиотическим препаратом «Мутафлор®» снижает уязвимость слизистой оболочки желудка к влиянию *H. pylori*, что обосновывает целесообразность его применения в эрадикационной схеме лечения хеликобактерной инфекции у детей.

Ключевые слова. *H. pylori*-инфекция, бета-дефензины, пробиотический штамм *Escherichia coli Nissle 1917*, Мутафлор®.

BETA- DEFENSIN 2 SYNTHESIS INDUCTION BY PROBIOTIC BACTERIUM DURING THE TREATMENT OF HELICOBACTER INFECTION IN CHILDREN

А.Е. Abaturov¹, O.N. Gerasimenko¹, N.Yu. Zavgorodnyaya²

¹SU «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

²SU « Gastroenterology Institute of the AMS of Ukraine» Dnepropetrovsk

Purpose: To determine the effect of a probiotic preparation with *Escherichia coli Nissle 1917* strain on factors of local anti-*Helicobacter* protection by the way of estimation of the β-defensin 2 (HBD -2) concentration in the gastric juice of children with chronic *H. pylori*- associated gastroduodenal pathology in acute stage.

Patients and methods. A total of 30 children aged from 8 to 17 years were under observation. The main group consisted of 15 children, to the seven-day scheme of «triple» anti-*Helicobacter* eradication therapy of which was included Mutaflor® preparation with *E. coli Nissle 1917* probiotic strain. The comparison group included 15 children who had received only basic «triple» anti-*Helicobacter* therapy. The effectiveness of treatment was evaluated at 7 and 28 days of therapy with a mandatory control bacteriological examination of feces, the definition of hemogram indicators and biochemical hepato- and renogram. The effectiveness of *H. pylori* eradication and redefinition of HBD -2 in gastric juice was performed after 6 weeks for the end of completing of anti-*Helicobacter* therapy.

Results. The use of *E. coli Nissle 1917* probiotic strain in the scheme of «triple» anti-*Helicobacter* therapy in children allowed increasing the efficiency of eradication, to reduce the severity of side effects of the basic treatment and to characterize it by good individual tolerability.

Conclusions. Treatment by probiotic preparation «Mutaflor®» reduces the vulnerability of the gastric mucosa to the effect of *H. pylori* that is proving the feasibility of its use in the eradication treatment regimen of *Helicobacter* infection in children.

Key words. *H.pylori*- infection, beta -defensins, *Escherichia coli Nissle 1917* probiotic strain, Mutaflor®.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д. мед. н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел. (056) 713-52-57, 713-52-37.

Герасименко Ольга Николаевна — к. мед. н., доц. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ

«Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Завгородняя Н.Ю. — ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины».

Адрес: г. Днепропетровск, проспект им. газеты «Правда», 96; тел. (0562) 27-59-16.

Статья поступила в редакцию 19.10.2013 г.