

Антихеликобактерная терапия. Акцент на пробиотики.

Бабак О.Я., Башкирова А.Д

Харьковский национальный медицинский университет

Как известно, во всем мире для лечения заболеваний ассоциированных с *H.pylori* применяется антихеликобактерная терапия. Согласно рекомендаций Маастрихтских консенсусов (I,II,III,IV) в состав схем стандартной антихеликобактерной терапии входят два и более антибактериальных препарата. [1, 2, 3].

В условиях прогрессирующего роста резистентности *H.pylori* у большинства традиционно используемых антибиотиков происходит снижение эффективности эрадикации с 80—90 до 30-60% и даже до 12,5-18,3% [4, 5, 6, 7]. Согласно Маастрихтскому соглашению IV, для лечения хеликобактериоза рекомендованы следующие схемы лечения инфекции *H. pylori* [1, 2, 3]: -тройная стандартная терапия: ингибиторы протонной помпы (ИПП)+кларитромицин + амоксициллин (7—14дней); - последовательная терапия: ИПП+ амоксициллин (5 дней), затем ИПП + кларитромицин + метронидазол/тинидазол (5 дней); -квадротерапия без препаратов висмута: ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол/тинидазол (10 дней); - квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП + висмут трикалия дицитрат + тетрациклин + метронидазол/тинидазол (10дней); - тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП +левофлоксацин+амоксициллин(10дней).

К методам, которые могут повысить эффективность эрадикационной терапии, относятся использование высоких доз ИПП, увеличение длительности терапии до 10—14 дней (повышает эффективность лечения на 5%), а также включение в схемы пробиотиков и пребиотиков. Эффективность

последних в предотвращении нежелательных явлений при лечении хеликобактериоза была подтверждена и рекомендациями (Маастрихтский консенсус 4 – 2010). В утверждении п.12 указано, что некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие положительные результаты.

Применение антисекреторных препаратов и антибиотиков может повлиять на стабильность кишечной микрофлоры, которая поддерживается многими факторами, в том числе, за счет «кислотного барьера», создаваемого кислотностью желудочного сока. Уменьшение кислотности вследствие медикаментозного регулирования продукции кислоты может приводить к снижению защитной функции «кислотного барьера» и колонизации кишечника условно-патогенной микрофлорой. На фоне длительного применения ИПП может возникать избыточный рост микроорганизмов в тонкой кишке (синдром избыточного бактериального роста) [9–12]. Выделяемые условно патогенной микрофлорой индол, сероводород, скатол и бактериальные токсины могут неблагоприятно сказаться на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, перистальтике и приводит к появлению симптомов диспепсии [13]. Еще одним фактором, способствующим развитию нежелательных реакций в результате антибиотикотерапии, является изменение микрофлоры полости рта, желудка и кишечника. При проведении антихеликобактерной терапии увеличивается число больных, у которых в фекалиях высеваются *Enterococcus* spp. и *Enterobacteriaceae*, увеличивается колонизация кишечника условно-патогенными дрожжами, возрастает частота выделения резистентных бактериоидов, энтерококков, энтеробактерий (особенно *E. coli*), пептострептококков и снижается доля бифидобактерий [14]. Эти явления могут быть кратковременные. В течение месяца после окончания антибиотикотерапии состав микрофлоры, как правило, нормализуется. В то же время, у ряда больных после проведения антихеликобактерной терапии резистентные формы энтерококков высевались в течение нескольких лет

[15]. Вследствие применения антибиотиков в составе кишечной микрофлоры происходят патологические сдвиги и развивается дисбиоз с соответствующими клиническими проявлениями [16]. Антибактериальные препараты подавляют облигатную микрофлору толстой кишки и индуцируют рост, размножение, а затем и доминирование патогенных и условно-патогенных бактерий, которые оказались резистентными к действию применявшихся антибиотиков.

С утратой индигенной микрофлоры толстой кишки с ее протективными свойствами и участием в метаболических, иммунологических и пищеварительных процессах снижается резистентность организма, нарушаются обменные и трофические функции.

Необходимо отметить, что антихеликобактерная терапия сопровождается развитием дисбиоза кишечника у большинства пациентов, что значительно ухудшает переносимость и приверженность к терапии, а у 5–30% больных развивается антибиотикоассоциированная диарея (ААД) [17].

ААД называют три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств. В большинстве случаев симптомы ААД развиваются на 4–10 день после начала терапии, однако, у трети пациентов могут появляться и спустя 4 недели после отмены антибиотиков. Причина этого кроется, по-видимому, в том, что после подавления антибиотиком эубиотной микрофлоры толстой кишки требуется определенное время для роста и размножения условно-патогенной флоры, ответственной за развитие диареи.

Отмечена отчетливая зависимость частоты развития ААД от принятой дозы антибиотика и продолжительности его приема (меньше 3 дней, больше 7 дней). В 80–90% случаев развитие ААД не связано с конкретным возбудителем. У части больных (примерно в 1% случаев) прием антибиотиков вызывает развитие наиболее тяжелой клинической формы ААД — псевдомембранозного колита [17].

Для улучшения клинической эффективности антихеликобактерной терапии целесообразно дополнительно использовать препараты для защиты микробиоценоза кишечника. Одним из наиболее физиологичных способов защиты и/или восстановления нормального микробиоценоза кишечника является назначение пробиотиков.

В настоящее время дополнительное использование пробиотиков и пребиотиков в схемах эрадикационной терапии получает все более широкое распространение. Наиболее перспективным считается использование в качестве дополнительных средств эрадикационной терапии *Lactobacilli* spp. и *Bifidobacteria* spp., которые выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка [16]. Последние исследования показали, что дополнительное назначение к стандартной эрадикационной терапии пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii* улучшает комплаентность, снижает частоту и выраженность побочных эффектов (дисбиоз кишечника, антибиотикоассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [16].

Для профилактики и коррекции нарушений микрофлоры пищеварительной системы, возникающих на фоне различных заболеваний и антибиотикотерапии, применяются пробиотики. В их состав входят живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения положительные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через оптимизацию и стабилизацию его микробиоты. [17].

Выбор пробиотиков должен основываться на данных об их эффективности и безопасности. Среди них выделяют монопробиотики (содержат один штамм микроорганизмов определенного вида), полипробиотики (содержат два и более штаммов одного вида

микроорганизмов) и комбинированные (содержат микроорганизмы разных видов и штаммов).

Помимо доказанного положительного эффекта на состав кишечной микрофлоры установлено влияние пробиотических бактерий на *H. pylori*. В ряде исследований продемонстрирована способность лакто- и бифидобактерий угнетать рост *H. pylori*, включая кларитромицин-резистентные штаммы, за счет выделения бактериоцинов и продукции органических кислот [17, 18]. Возможные механизмы противомикробного эффекта пробиотиков включают стимуляцию роста защитной кислотопродуцирующей флоры, индукцию лимфатической пролиферации, модуляцию неспецифического и специфического иммунного ответа на патогены.

Проведение эрадикационной терапии требует раннего назначения бифидо- и лактосодержащих препаратов.

Одним из новых пробиотиков, который появился в Украине, является препарат «Пробиз». Он представляет собой инновационную пробиотическую композицию, которая объединяет в своем составе широкий комплекс бифидобактерий и лактобактерий в уникальном сочетании с сахаромицетами (что обеспечивает необходимые и обязательные условия для приживаемости бифидо- и лактобактерий) в количестве 10 миллиардов КОЕ. Препарат «Пробиз» создан для коррекции микрофлоры кишечника вне зависимости от возраста и пола. Он регулирует равновесие кишечной микрофлоры, обеспечивая многоуровневую защиту кишечника. При этом происходит восстановление нормальной микрофлоры кишечника, улучшаются процессы пищеварения, активизируется защита иммунной системы от инфекций, стресса, перемены климата и других факторов агрессии. Важной особенностью препарата является сбалансированная комбинация живых высокоустойчивых микроорганизмов в высокой концентрации. Одна его желатиновая капсула содержит: *Lactobacillus acidophilus* 2×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* $1,5 \times 10^9$ КОЕ; *Lactobacillus*

plantarum $1,5 \times 10^9$ КОЕ; *Lactobacillus reuteri* 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus casei* 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium bifidum* 1×10^9 КОЕ; *Saccharomyces boulardii* 2×10^9 КОЕ. Всего 10 миллиардов КОЕ живых пробиотических микроорганизмов. Способ применения и дозы: содержит 6 штаммов микроорганизмов и Сахаромицеты буларди, которые не разрушаются под воздействием желудочного сока. Сахаромицеты буларди оказывает прямое антогонистическое действие против многих видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в частности, *Clostridium difficile*. Рекомендуемые дозы: взрослым – 1 капсула 1-2 раза в день. Принимать за 20-30 минут до еды. Не запивать очень холодной или очень горячей водой. Длительность применения препарата определяет врач.

Как показывает практика, применение препарата «Пробиз» приводит к восстановлению активности физиологической микрофлоры, улучшению метаболизма микробиоциноза кишечника.

В заключении хотелось бы отметить, что стандартная эрадикационная терапия, как правило, оказывает отрицательное влияние на микробный состав кишечника, увеличивает риск развития кишечного дисбиоза и его клинического проявления - антибиотикоассоциированной диареи. Учитывая эффективность, широкий спектр безопасности и хорошую переносимость препарата «Пробиз», его можно рассматривать как пробиотик первого ряда для усиления анитхеликобактерной терапии и, одновременно, для профилактики и лечения возможного развития дисбиоза.

Список использованной литературы:

1. Исаков В. А. Маастрихтское соглашение IV. Url: <http://mdtube.ru/videos/682> (дата обращения 17.11.2011).
2. Маастрихт-4: по материалам XXIV Международного семинара по изучению *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического

воспаления пищеварительного тракта и рака желудка (симпозиум «Маастрихт-4»:. Программа. URL: [http:// www.helicobacter.org/2011](http://www.helicobacter.org/2011) /(дата обращения 13.09.2011).

3. Рекомендации Маастрихт-4. URL: [http://www.amamed.ru/news/news. php?action2=read&tid=212&selectArchive=true](http://www.amamed.ru/news/news.php?action2=read&tid=212&selectArchive=true) (датаобращения 17.11.2011).

4. Жебрун А. Б., Александрова В. А., Гончарова Л. Б. и соавт. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией: пособие для врачей.- СПб, 2002.-44 с.

5. Корниенко Е.А., Суворов А. Н., Ткаченко Е.И. и соавт. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике // Справочник поликлинического врача.-2010; 12: 54-56.

6. Щербаков П.Л., Кашников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий врач.- 2010; 7: 6-11.

7. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // Gut.- 2007; 56: 1502-1507.

8. Урсова Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах // Трудный пациент-2013; № 2-3; 6-14.

9. Shindo K., Machida M., Fukumura M., Koide K., Yamazaki R. Omeprazole induces altered bile acid metabolism // Gut. 266. 1998. №42. P. 266–271.

10. Brummer R.J., Stockbrger R.W.. Effect of nizatidine 300 mg at night and omeprazole 20 mg in the morning on 24–hour intragastric pH and bacterial overgrowth in patients with acute duodenal ulcer // Dig. Dis. Sci. 1996. №41(10). P. 2048–2054.

11. Stark C.A., Adamsson I., Edlund C., Sjosted S. et al. Effects of omeprazole and amoxycillin on the human oral and gastrointestinal mic-roflora in patients with *Helicobacter pylori* infection // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1996.№38. P. 927–939.

12. Verdu E., Viani F., Armstrong D. et al. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N–nitroso compounds // *Gut*. 1994. №35. P. 455–460.
13. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике - СПб.: ИнформМед, 2011.- 572 с.
14. Adamsson I., Nord C.E., Lindquist P., Sj stedt S. et al. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole in the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999. №44(5). P. 629–640.
15. Sjlund M., Wreiber K., Andersson K. et al. Long–Term Persistence of Resistant *Enterococcus* Species after Antibiotics To Eradicate *Helicobacter pylori* // *Ann. Intern. Med.* 2003. №139. P. 483–487.
16. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под редакцией Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова.- СПб.: СпецЛит, 2007.- 238 с.
17. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М., 2004.
18. Tong J. L., Ran Z. H., Shen J., Zhang C. X., Xiao S. D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 155–168.