

# Антихеликобактерная терапия: акцент на пробиотики

В статье рассматривается вопрос стандартной эрадикационной терапии, которая, как правило, оказывает отрицательное влияние на микробный состав кишечника, увеличивает риск развития кишечного дисбиоза и его клинического проявления — антибиотикоассоциированной диареи. Для усиления антихеликобактерной терапии и одновременно для профилактики и лечения дисбиоза наиболее эффективным решением является применение пробиотиков.

## Ключевые слова:

пробиотики, *H. pylori*, антихеликобактерная терапия, дисбиоз, антибиотикоассоциированная диарея, «Пробиз».

Во всем мире для лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, применяют антихеликобактерную терапию. Согласно рекомендациям Маастрихтских консенсусов (I, II, III, IV) в состав схем стандартной антихеликобактерной терапии входят два и более антибактериальных препарата [4, 6, 7].

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 % [3, 5, 10, 13].

Согласно Маастрихтскому консенсусу IV, для лечения хеликобактериоза рекомендованы следующие схемы лечения инфекции *H. pylori* [4, 6, 7]:

- тройная стандартная терапия: ингибиторы протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (7–14 дней);
- 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 (10 дней);
- тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней).

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 IV (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,



**О.Я. Бабак,  
А.Д. Башкирова**

Харьковский  
национальный  
медицинский университет

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

### Бабак Олег Якович

д. мед. н., проф., зав. кафедри  
внутрішньої медицини № 1

61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а  
Тел./факс (057) 373-90-65  
E-mail: dep.intern.med1@gmail.com

Стаття надійшла до редакції  
19 лютого 2015 р.

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) [12, 14, 16, 18]. Выделяемые условно-патогенной микрофлорой индол, сероводород, скатол и бактериальные токсины могут неблагоприятно сказаться на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, перистальтике и приводить к появлению симптомов диспепсии [9]. 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 бактероидов, энтерококков, энтеробактерий (особенно *E. coli*), пептострептококков и снижается доля бифидобактерий [11]. Эти явления могут быть кратковременными. 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 [2]. 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) [1].

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-й день после начала терапии, однако у трети пациентов могут появляться и спустя 4 нед после отмены антибиотиков. Причина этого кроется, по-видимому, в том, что после подавления антибиотиком зубиотной 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 [1].

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 [2]. Последние исследования показали, что дополнительное назначение к стандартной эрадикационной терапии пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii* улучшает комплаентность, снижает частоту и выраженность побочных эффектов (дисбиоз кишечника, ААД), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [2].

Для профилактики и коррекции нарушений микрофлоры пищеварительной системы, возникающих на фоне различных заболеваний и антибиотикотерапии, применяют пробиотики. В их состав входят живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения положительные эффекты на физиологические, биохимические

кие и иммунные реакции организма хозяина через оптимизацию и стабилизацию его микробиоты [1].

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 [1, 17]. 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 сахаромидетами (что обеспечивает необходимые и обязательные условия для приживаемости бифидо- и лактобактерий) в количестве 10 млрд 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 ки-

шечника, 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*  $2 \times 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus*  $1,5 \times 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus plantarum*  $1,5 \times 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus reuteri*  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus casei*  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium bifidum*  $1 \times 10^9$  КОЕ; *Saccharomyces boulardii*  $2 \times 10^9$  КОЕ. Всего 10 млрд КОЕ живых пробиотических микроорганизмов. Способ применения и дозы: содержит 6 штаммов микроорганизмов и сахаромидеты буларди, которые не разрушаются под воздействием желудочного сока. Сахаромидеты буларди имеют прямое антогонистическое действие против многих видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в частности *Clostridium difficile*. Рекомендуются дозы: взрослым — 1 капсула 1–2 раза в день. Принимать за 20–30 мин 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 — ААД. Учитывая эффективность, широкий спектр безопасности и хорошую переносимость препарата «Пробиз», его можно рассматривать как пробиотик первого ряда для усиления антихеликобактерной терапии и одновременно для профилактики и лечения возможного развития дисбиоза.

## Список литературы

1. 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.— 42 с.
2. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова.— СПб: СпецЛит, 2007.— 238 с.
3. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б. и др. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией: Пособие для врачей.— СПб, 2002.— 44 с.
4. Исаков В.А. Маастрихтское соглашение IV [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://mdtube.ru/videos/682> (дата обращения 17.11.2011).
5. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике // Справочник поликлинического врача.— 2010.— № 12.— С. 54–56.
6. 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 [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.helicobacter.org/2011/> (дата обращения 13.09.2011).
7. Рекомендации Маастрихт-4 [Электронный ресурс].— Режим

- доступа: <http://www.amamed.ru/news/news.php?action2=read&tid=212&selectArchive=true> (дата обращения 17.11.2011).
8. Урсова Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах // Трудный пациент.— 2013.— № 2—3.— С. 6—14.
  9. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике.— СПб: ИнформМед, 2011.— 572 с.
  10. Щербakov П.Л., Кашников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий врач.— 2010.— № 7.— С. 6—11.
  11. Adamsson I., Nord C.E., Lindquist P. 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 // J. antimicrob. Chemother.— 1999.— N 44 (5)— P. 629—640.
  12. 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.— N 41 (10)— P. 2048—2054.
  13. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // Gut.— 2007.— N 56.— P. 1502—1507.
  14. Shindo K., Machida M., Fukumura M. et al. Omeprazole induces altered bile acid metabolism // Gut.— 1998.— N 42 (266)— P. 266—271.
  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.— N 139.— P. 483—487.
  16. Stark C.A., Adamsson I., Edlund C. et al. Effects of omeprazole and amoxicillin on the human oral and gastrointestinal microflora in patients with *Helicobacter pylori* infection // J. antimicrob. Chemother.— 1996.— N 38.— P. 927—939.
  17. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— N 25.— P. 155—168.
  18. Verdu E., Viani F., Armstrong D. et al. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds // Gut.— 1994.— N 35.— P. 455—460.

### О.Я. Бабак, Г.Д. Башкірова

Харківський національний медичний університет

#### Антигелікобактерна терапія: акцент на пробіотики

У статті розглядається питання стандартної ерадикаційної терапії, яка, як правило, чинить негативний вплив на мікробний склад кишечника, збільшує ризик розвитку кишкового дисбіозу і його клінічного вияву — антибіотикасоційованої діареї. Для посилення антигелікобактерної терапії і одночасно для профілактики і лікування дисбіозу найбільш ефективним вирішенням є застосування пробіотиків.

**Ключові слова:** пробіотики, *H. pylori*, антигелікобактерна терапія, дисбіоз, антибіотикасоційована діарея, «Пробіс».

### O.Ya. Babak, A.D. Bashkirova

Kharkiv National Medical University

#### Antihelicobacter therapy: accent on probiotics

The article present consideration of the issues of standard eradication treatment, which usually has a negative effect on the microbial structure of the intestine, and results in the increase of the risk of intestinal dysbiosis and its clinical manifestation, antibiotic-associated diarrhea. The most effective solution to enhance the treatment of *H. pylori* and at the same time for the prophylaxis and treatment of dysbiosis is the use the probiotics.

**Key words:** probiotics, *H. pylori*, antihelicobacter treatment, dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, Probiz. □