

Пробиотики в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

Ю.П.Успенский¹, Н.В.Барышникова^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Минздрава России;

²СПб ГБУЗ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы

В настоящее время все более актуальным становится использование пробиотиков в лечении пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) играют немаловажную роль в патогенезе хеликобактериоза, как и других терапевтических инфекций, что является патогенетическим обоснованием использования пробиотических препаратов у данной категории больных [1]. Для хеликобактериоза применимы постулаты теории патологии внутренних органов, связанной с терапевтическими инфекциями [2]:

- нормальный биоценоз организма – одно из решающих условий здоровья;
- терапевтические инфекции обладают слабой вирулентностью и патогенностью, и для формирования патологии требуется участие других факторов – «факторов риска»;
- активация эндогенной микрофлоры, ранее сосуществовавшей в организме по принципу мутуализма и комменсализма, – завершающий этап снижения иммунологической защиты и формирования заболеваний;
- формируемая патология внутренних органов детерминирована иммунологическими свойствами активированной микрофлоры (терапевтические инфекции) и морфофункциональными особенностями органа.

Согласно этой теории, с одной стороны, нарушения микробиотенноза пищеварительной трубки потенцируют развития заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. С другой – длительное персистирование инфекции в организме человека, а также использование антихеликобактерной терапии способствуют нарушению эндоэкологии пищеварительной трубки, т.е. развитию дисбиоза, а именно: дисбиоза кишечника. Развитие качественных и количественных изменений микробиотенноза ЖКТ является основой для нарушения главных функций микрофлоры, это приводит к драматическим последствиям, в том числе метаболическим и иммунологическим нарушениям, что затрудняет борьбу организма человека с инфекцией *H. pylori*. Следовательно, хеликобактериоз и дисбиоз ЖКТ можно рассматривать как звенья одного патогенетического процесса с формированием системных процессов дисрегуляции на уровне макроорганизма. С целью всестороннего изучения хеликобактериоза важным аспектом является анализ возможных взаимосвязей между *H. pylori* и другими представителями микрофлоры ЖКТ.

Инфекция *H. pylori* и нарушения микробиотенноза ЖКТ

Установлено, что наличие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка потенцирует развитие нарушений микрофлоры гастродуоденальной зоны, характеризующихся увеличением роста мукозной флоры в целом с появлением и/или увеличением количества условно-патогенных бактерий, грибов рода *Candida* и микроорганизмов с патогенными свойствами (золотистый стафилококк, стрептококки и др.), а также снижением

уровня представителей нормофлоры в виде лактобацилл (табл. 1).

При оценке частоты встречаемости и степени выраженности изменений кишечного микробиотенноза при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях в ряде работ установлено следующее:

1. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с *H. pylori*, дисбиоз кишечника присутствует в 100% случаев, преимущественно дисбиоз 2-й степени тяжести (69%) [4]. При этом степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка достоверно связана с повышением количества бактериоидов ($p < 0,05$) и обратно пропорциональна содержанию бифидобактерий ($p < 0,05$) в кишечном содержимом [4].
2. При хроническом гастродуодените (ХГД), ассоциированном с *H. pylori*, дисбиоз кишечника встречается в 80–100% случаев с преобладанием 2-й (52%) и 3-й (36%) степеней тяжести [5, 6]. У данной категории больных степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки тела желудка достоверно связана со снижением содержания бифидобактерий ($p < 0,05$) в кишечном содержимом [5].
3. У пациентов с ХГД, ассоциированном с *H. pylori*, определяются достоверно более высокая степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и более выраженная степень дисбиоза кишечника, чем у здоровых добровольцев, инфицированных *H. pylori*. У данной категории больных уровень бифидобактерий и лактобацилл в толстой кишке был достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев, тогда как уровень условно-патогенных микроорганизмов и стафилококков был достоверно выше [5].

Взаимосвязь инфекции *H. pylori* и нарушений микробиотенноза ЖКТ прослеживается и на генетическом уровне. По данным наших собственных исследований, посвященных этому вопросу, были выявлены следующие генетико-микробиологические корреляции между *cag*-статусом *H. pylori* (исследовались гены *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagH* методом полимеразной цепной реакции) и уровнем разных бактерий в толстой кишке у

Таблица 1. Микрофлора слизистой оболочки желудка в норме и при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях гастродуоденальной зоны [3]

Микроорганизмы	Частота выделения, %			
	У здоровых людей	При ЯБЖ	При ЯБДК	При ХГД
<i>Staphylococcus</i> spp.	61,1	79,2	100	96,2
<i>Streptococcus</i> spp.	55,5	58,3	70,8	62,9
<i>Micrococcus</i> spp.	16,7	33,3	40,6	23,1
<i>Corynebacterium</i> spp.	16,7	37,5	23,6	11,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	16,7	20,8	66	57,7
<i>Veilonella</i> spp.	–	20,8	17	8,3
<i>Candida</i> spp.	22,2	33,3	44,3	38,5
<i>Lactobacillus</i> spp.	50	29,2	48,1	34,6

Примечание. ЯБЖ – язвенная болезнь желудка.

больных с ХГД: наличие гена *cagA+* сопряжено с повышенной концентрацией в кишечнике *Citrobacter* spp. ($r=0,31$; $p=0,095$); гена *cagC+* – *Enterobacter* spp. ($r=0,35$; $p=0,054$); гена *cagH+* – *Citrobacter* spp. ($r=0,33$; $p=0,073$). При проведении подобного исследования у детей выявлены корреляции в отношении гена *cagA+*, наличие которого сочеталось со снижением уровня бифидобактерий ($r=0,82$; $p<0,05$), лактобацилл ($r=0,77$; $p<0,05$) и бактериоидов ($r=0,87$; $p<0,05$). Следовательно, инфицирование макроорганизма *cagA+*-штаммами *H. pylori* может рассматриваться как фактор, инициирующий и усугубляющий нарушения микробиоценоза толстой кишки. С другой стороны, можно предположить, что при наличии дисбиоза кишечника повышается вероятность инфицирования более патогенными штаммами *H. pylori* [7].

Пробиотики в схемах антихеликобактерной терапии

Общность механизмов развития хеликобактериоза желудка и дисбиоза кишечника подтверждает и тот факт, что препараты, улучшающие состояние микробиоценоза кишечника, в составе комплексной эрадикационной терапии способствуют повышению процента эффективной эрадикации *H. pylori* [4–6, 8–10].

Важным аргументом в пользу назначения пробиотиков в схемах антихеликобактерной терапии является упоминание о них в постулатах IV Маастрихтского консенсуса (2012 г.), где указано, что «...некоторые пробиотики и пребиотики продемонстрировали многообещающие результаты при их использовании в качестве адьювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов)» [11].

Эффективность пробиотиков может быть обусловлена не только протективным действием на фоне антибактериальной терапии по отношению к симбионтной микрофлоре кишечника и профилактическим эффектом в отношении развития антибиотикоассоциированной диареи и индукции (прогрессирования) дисбиоза кишечника, но и самостоятельным противохеликобактерным действием за счет синтеза бактериоцинов, нарушающих целостность клеточной стенки *H. pylori*, и стимуляции системы иммунитета организма человека [1].

Нами предлагается схема основных механизмов влияния пробиотиков на *H. pylori* (см. рисунок).

Результаты исследований

Существует множество российских и зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков в качестве средств эрадикации. В ряде работ установлено, что назначение пробиотиков совместно с антихеликобактерными препаратами увеличивает процент успешной эрадикации и снижает частоту побочных эффектов антихеликобактерной терапии, а следовательно, повышает приверженность пациентов лечению [1]. В.М.Бондаренко и соавт. изучали антагонистическое действие лактобацилл на *H. pylori* [12]. Перспективным считается использование в качестве дополнительных средств эрадикационной терапии как *Lactobacillus*, так и *Bifidobacterium*, которые выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к адгезии к эпителиальным клеткам желудка. Последние исследования показали, что дополнительное назначение пробиотических штаммов *Bacillus* spp. и *Streptococcus faecium* к стандартной эрадикационной терапии улучшает комплаенс, снижает частоту и выраженность побочных эффектов, повышает эффективность эрадикации микроба [1]. В Тайване назначение йогурта, содержащего бифидобактерии и лактобациллы, в течение 4 нед перед эрадикацией способствовало увеличению эффективности лечения по сравнению со стандартной квадротерапией 2-й линии (90,8 и 76,6% соответственно) [13].

При проведении масштабного метаанализа по сравнению эффективности стандартной эрадикационной терапии с пробиотиками и без пробиотиков также установлено, что при дополнительном назначении пробиотиков имеют место значительное снижение побочных явлений антибиотикотерапии и существенное повышение процента успешной эрадикации [14]. Отмечены достоверное повышение эффективности антихеликобактерной терапии и снижение частоты побочных эффектов (диарея, тошнота, нарушение вкуса) при одновременном назначении стандартной тройной терапии, пробиотика и бычьего лактоферрина [15]. Два метаанализа показали сходные результаты, подтвердившие, что использование лактоферрина повышает эффективность тройной стандартной терапии [16, 17].

Согласно нашим данным, дополнительное использование пробиотиков на основе *Enterococcus faecium* L-3, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp.



достоверно повышает эффективность стандартной эрадикационной терапии [7].

Монотерапия пробиотиками может быть рекомендована пациентам с ХГД, ЯБДК вне обострения, а также больным, инфицированным низкопатогенными штаммами микроорганизма или с непереносимостью антибиотиков. Существует ряд как российских, так и зарубежных исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков в качестве монотерапии для эрадикации *H. pylori* [6, 7]. При использовании в качестве монотерапии пробиотика на основе молочнокислых бактерий у пациентов с ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, в стадии обострения эрадикация была достигнута в 48% случаев [18]. Другими авторами были получены данные, что использование пробиотика на основе *Lactobacillus acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов [19]. Эти цифры достаточно высоки, особенно, если вспомнить, что к антибактериальным препаратам у *H. pylori* развивается устойчивость.

Данные об использовании некоторых пробиотиков в лечении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний представлены в табл. 2.

В 2010 г. д-ром мед. наук, профессором Ю.П.Успенским были выдвинуты основные положения назначения пробиотиков пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, которые могут быть основой для разработки вариантов использования препаратов данной группы в схемах эрадикационной терапии [7]:

1. Пробиотическая терапия не является компонентом эрадикационной терапии, следовательно, ее использование у больных, которым показана эрадикация, не может быть ограничено рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций.
2. В отличие от агрессивной и небезопасной стандартной эрадикационной терапии, длительность назначения которой не превышает 7–10–14 дней, продолжительность пробиотической терапии не регламентируется жесткими временными рамками.
3. При назначении пробиотической терапии больным, нуждающимся в эрадикации, нет необходимости опасаться побочных эффектов лекарственных взаимодействий пробиотиков с другими препаратами и кумуляции пробиотиков в организме.
4. Основные цели использования пробиотической терапии при проведении эрадикации:
 - а) протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);
 - б) усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адьювантная терапия).
5. Возможные варианты назначения пробиотической терапии пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями:
 - а) презэрадикационная пробиотическая терапия: назначается за 3–4 нед до проведения эрадикации.

Цель: реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации;

- б) ко-эрадикационная пробиотическая терапия: назначается одновременно (7–10–14 дней) с эрадикационной терапией. Цель: повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов;
- в) постэрадикационная пробиотическая терапия: назначается на период 3–4 нед после проведения эрадикации. Цель: восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) *H. pylori*;
- г) монотерапия пробиотиками при указании в анамнезе на аллергические реакции к антибиотикам, входящим в состав эрадикационных схем, или при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики: назначается на период не менее месяца.

С позиций доказательной медицины обоснованным является использование пробиотиков на основе непатогенных дрожжевых грибов *Saccharomyces boulardii*. Они продемонстрировали высокую эффективность и безопасность, что связано как с их пробиотической активностью в отношении условно-патогенных микроорганизмов, так и с иммуномодулирующим действием. По данным зарубежных авторов, важнейший позитивный эффект *S. boulardii* в лечении хеликобактериоза заключается в результативном купировании побочных эффектов антибиотикотерапии (тошнота, диарея), что позволяет пациентам не прерывать лечения преждевременно [22].

Эффективность Энтерола – препарата на основе *S. boulardii* – в отношении профилактики развития антибиотикоассоциированной диареи подтверждена результатами двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Так, в одном из исследований с участием 388 пациентов частота диареи в группе больных, принимавших *S. boulardii* на фоне антибиотиков, составила 4,5% против 17,5% в группе плацебо. В двух других исследованиях (180 и 193 пациента) эти величины составили 9,5% против 22% и 7,2% против 14,6% соответственно [23].

Метаанализ использования *S. boulardii* в качестве дополнения к стандартной тройной терапии показал многообещающие результаты (отношение шансов 0,46; 95% доверительный интервал 0,3–0,7) [21]. В данной работе были проанализированы результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1307 пациентов, включая 90 детей, и установлено, что *S. boulardii* достоверно снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи на 53% и увеличивает частоту эрадикации *H. pylori* на 13% [21].

Все изложенное предопределяет актуальность дальнейшего изучения эффективности применения про-

Таблица 2. Опыт использования пробиотиков для достижения эрадикации *H. pylori* [1, 2, 6–8, 20, 21]

Пробиотики в составе комплексной эрадикационной терапии	Пробиотики в качестве монотерапии
<i>Bacillus clausii</i> (E.Nista и соавт., 2004)	<i>Lactobacillus salivarius</i> (Y.Aiba, 1998)
<i>Lactobacillus casei</i> (A.Tursi и соавт., 2004; J.Sykora и соавт., 2005)	<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1, <i>L. casei</i> YIT 9029, <i>Lactobacillus amylovorus</i> DCE 471 (L.Avonts и соавт., 2001)
<i>Lactic acid bacteria</i> (E.Plewinska и соавт., 2005)	<i>Lactobacillus gasseri</i> (I.Sakamoto и соавт., 2001)
<i>B. subtilis</i> (E.И.Ткаченко и соавт., 2005, 2006; S.Park и соавт., 2007)	<i>L. acidophilus</i> (F.Canducci и соавт., 2002)
<i>Bifidobacterium</i> (E.И.Ткаченко и соавт., 2004)	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (C.Wendakoon и соавт., 2002)
<i>Lactobacillus</i> spp. (A.Armuzzi, F.Gremonini и соавт., 2005; D.Lesbros-Pantoflickova и соавт., 2007)	<i>E. faecium</i> (B.И.Симаненков и соавт., 2004; E.И.Ткаченко и соавт., 2006)
<i>E. faecium</i> (B.И.Симаненков и соавт., 2004; E.И.Ткаченко и соавт., 2006)	<i>S. boulardii</i> (Y.Vandenplas и соавт., 2005; H.Szajewska и соавт., 2010)
<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>L. casei</i> (C.Goldman и соавт., 2006)	<i>B. subtilis</i> (Ю.П.Успенский и соавт., 2013)
<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>E. faecium</i> (Э.П.Яковенко, П.Я.Григорьев, 2005)	

биотиков в схемах эрадикационной терапии, назначение которых может стать возможным перспективным путем оптимизации лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Литература

1. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. проф. Е.И.Ткаченко, проф. А.Н.Суворова, проф. Ю.П.Успенского. 3-е изд., исправленное и дополненное. СПб: ИнформМед, 2013.
2. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб: СпецЛит, 2006.
3. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастродуоденит и эзофагит в аспекте дисбактериоза гастродуоденальной зоны. Тверь: Триада, 2004.
4. Захарченко М.М. Диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки неосложненного течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2003.
5. Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2006.
6. Козлова Д.И. Состояние кишечного микробиоценоза и течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной и симбиотической терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004.
7. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб: ИнформМед, 2011.
8. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и др. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности. *Клин. питание*. 2005; 1: 14–20.
9. Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006; 22 (10): 984–8.
10. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (8): 1077–86.

11. Malfertbeiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
12. Баженов Л.Г., Бондаренко В.М., Лыкова Е.Ф. и др. Изучение антагонистического действия лактобацилл на *Helicobacter pylori*. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1999; 3: 89–91.
13. Sheu BS, Cheng HC, Kao AW et al. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradication residual *Helicobacter pylori* after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 864–9.
14. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155e68.
15. De Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 951–6.
16. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 97e107.
17. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 720e30.
18. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И. и др. Сага-статус *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикационной терапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004; 1: 11.
19. Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34 (Suppl. 2): S81–83.
20. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика, 2003.
21. Szajewska H, Horvath A, Pivowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069–79.
22. Lijschitz C. *Saccharomyces boulardii*: a rediscovered probiotic. *Standarty medyczne. Padiatria* 2010; 7 (5–6): 2–10.
23. Белоусова Е.Л. *Saccharomyces boulardii* в гастроэнтерологической практике. *Лечащий врач*. 2009 [электронный ресурс]. URL: <http://www.lvrach.ru/2009/05/9228940>

