

А.А. КАМАЛОВА

616.33

Казанский государственный медицинский университет

## Обоснование и результаты применения пробиотиков при гастродуоденальной патологии

**Камалова Азлита Асхатовна**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования Казанского государственного медицинского университета  
420138, г. Казань, ул. Дубравная, д. 65, кв. 59, тел. 8-917-272-42-07, e-mail: aelitakamalova@gmail.com

*В статье представлен обзор современных данных, касающийся результатов применения пробиотиков при гастродуоденальной патологии, в том числе при H.pylori-ассоциированных заболеваниях. Назначение пробиотиков позволяет не только восстанавливать микробиоценоз кишечника, но и воздействовать на этиологический фактор заболевания как непосредственно, так и опосредованно, через стимуляцию факторов местной иммунной защиты.*

**Ключевые слова:** заболевания органов пищеварения, биоценоз, пробиотики.

A.A. KAMALOVA

Kazan State Medical University

## Substantiation and results of use of probiotics in gastroduodenal pathology

*The article provides an overview of current data concerning the results of use of probiotics in gastroduodenal pathology including the H.pylori-associated diseases. Appointment of probiotics can not only restore microbiocenosis of intestine, but also affect on the etiological factor of disease, both directly and indirectly through the stimulation of local immune protection factors.*

**Keywords:** diseases of the digestive system, biocenosis, probiotics.

Традиционные подходы к этиологии и патогенезу гастродуоденальной патологии не всегда позволяют разрабатывать современные высокоэффективные методы профилактики и лечения. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что микробиологический дисбаланс в пищеварительной системе отягощает течение заболеваний, способствует хронизации патологического процесса и снижает эффективность проводимой терапии.

По данным литературы, дисбиоз кишечника выявляется у 75-90% больных острыми и хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями [1]. Кроме того, в зарубежной и отечественной литературе широко употребляется термин «синдром избыточного бактериального роста» (bacterial overgrowth syndrome). Этот синдром является одним из вариантов кишечного дисбиоза, в основе которого лежит транслокация условно-патогенной микрофлоры в тонкую кишку из толстой с последующим ее ростом и развитием. Частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит,

язвенная болезнь, хронический холецистит, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и др.) колеблется от 70 до 97% [2].

В последнее время появляются публикации, подтверждающие активацию условно-патогенной микрофлоры в верхних отделах пищеварительного тракта (ВОПТ) при хронических заболеваниях эзофагогастродуоденальной зоны (эзофагит, хронический гастрит и дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) [3].

Фармакологические препараты, используемые при лечении гастродуоденальной патологии, могут оказать неблагоприятное воздействие на микрофлору кишечника. Так, в работе Shindo K. et al. [4] показано, что прием омепразола приводит к повышению роста в тонкой кишке *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* и т.д. Антибиотики, применяемые с эрадикационной целью, также отрицательно влияют на микрофлору кишечника. В исследовании Лыковой Е.А. и соавт. [5] при проведении эрадикации *H.pylori* (H.p.) у детей с использованием «тройной» терапии (де-нол, метронидазол, антибиотик выбора:



амоксциллин, ампициллин, рокситромицин) установлено снижение уровня бифидобактерий в фекалиях после проведения курса антибактериальной терапии у трети больных, увеличение количества грамотригативных условно-патогенных палочек (энтеробактерии, псевдомонады), рост гемолизующих *E. coli* и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Формирование дисбактериоза в данном случае является вторичной реакцией, но его наличие, возможно, поддерживает воспалительно-деструктивные изменения в желудочно-кишечном тракте [3]. В связи с вышесказанным больные с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта нуждаются в профилактике и лечении микробиологических нарушений.

Для профилактики и коррекции нарушений микрофлоры пищеварительной системы, возникающих на фоне различных заболеваний и антибиотикотерапии, применяются пробиотики, в состав которых 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, а также пребиотики — вещества, способствующие стимуляции роста собственной нормальной микрофлоры кишечника [5].

#### Таблица.

#### Классификация пробиотиков (Мазанкова Л.Н. и соавт., 2005)

| Группы пробиотиков   | Препараты   |
|--|---|
| Монопробиотики   | Бифидосодержащие:<br>Бифидумбактерин<br>Бифидумбактерин-форте<br>Пробифор<br>Лактосодержащие:<br>Лактобактерин<br>Биобактон<br>Гастрофарм<br>Колисодержащие: Колибактерин |
| Полипробиотики   | Бифидосодержащие: Бифилонг<br>Лактосодержащие: Ацилакт<br>Бифидо- и лактосодержащие:<br>Бифацид<br>Линекс<br>Бифидо- и колисодержащие:<br>Бификол                         |
| Пробиотики-самоэлиминирующиеся антагонисты: бациллярные сахаромитетосодержащие | Споробактерин<br>Бактиспорин<br>Биоспорин<br>Бактисубтил<br>Энтерол   |
| Комбинированные пробиотики (синбиотики)  | Бифидосодержащие: Бифилиз, Бифиформ<br>Лактосодержащие: Аципол<br>Колисодержащие: Биофлор   |
| Метаболические пробиотики  | Хилак-форте   |

Выбор пробиотиков должен основываться на данных об их эффективности и безопасности. Пробиотики делятся на три группы: препараты, биологически активные добавки (парафармацевтики или нутрицевтики) и продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические бактерии. Только

препараты-пробиотики относятся к лекарственным средствам. Биологически активные добавки могут использоваться в составе рационов для лечения и профилактики заболеваний, при специальном питании, в реабилитационных курсах. Продукты функционального питания также рекомендуется включать в пищевой рацион в периоде реабилитации [6].

Современная классификация пробиотиков основана на различиях препаратов по составу и комбинациям живых микробных клеток со стимуляторами их роста и метаболитами (табл.).

Исследования, касающиеся дифференцированного подхода к назначению препаратов-пробиотиков для коррекции нарушенного микробиоценоза при гастродуоденальных заболеваниях в детском возрасте, немногочисленны. В работе Лыковой Е.А. [7] установлено, что при *H.p.*-ассоциированной патологии необходимо применение лактосодержащих пробиотиков, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — препаратов, содержащих бифидобактерии и сорбент. Проведение эрадикационной терапии требует раннего назначения бифидосодержащих и лактосодержащих препаратов.

В последнее время во многих клинических исследованиях продемонстрирована эффективность комбинаций пробиотиков в тех случаях, когда монокомпонентные препараты оказались неэффективными, поэтому комбинированные препараты пробиотиков получили наиболее широкое распространение в клинической практике при патологии желудочно-кишечного тракта. В состав комбинированных пробиотиков, кроме индигенных бактерий, входят пробиотические добавки (метаболиты, витамины, стимуляторы роста микрофлоры и др.), которые создают оптимальные условия для персистенции вводимых живых культур и роста собственной полезной микрофлоры.

Помимо доказанного положительного эффекта на состав кишечной микрофлоры установлено влияние пробиотических бактерий на *H.p.* В ряде исследований продемонстрирована способность лакто- и бифидобактерий угнетать рост *H.p.*, включая кларитромицин-резистентные штаммы, за счет выделения бактериоцинов и продукции органических кислот [8]. Возможные механизмы противомикробного эффекта пробиотиков включают стимуляцию роста защитной кислотопродуцирующей флоры, индукцию лимфатической пролиферации, модуляцию неспецифического и специфического иммунного ответа на патогены, а также усиление специфических реакций Ig A.

Повышение эффективности эрадикационной терапии под влиянием пробиотических микроорганизмов продемонстрировано в двух недавно опубликованных рандомизированных исследованиях. В одном из них, включавшем пациентов с неэффективностью тройной эрадикационной терапии, четырехнедельное применение пробиотического йогурта, содержащего лакто- и бифидобактерии, перед назначением эрадикационной квадротерапии позволило значительно повысить эффективность последней [9]. Во втором исследовании добавление комбинации пробиотиков и лактоферрина к стандартной тройной антихеликобактерной терапии (эзомепразол, кларитромицин, амоксициллин) способствовало повышению частоты эрадикации *H. pylori* и значительному улучшению переносимости стандартного лечения [10].

Снижение под влиянием пробиотиков частоты побочных эффектов эрадикационной терапии наблюдалось и в других исследованиях. Так, было показано улучшение переносимости антихеликобактерного лечения у детей с гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при включении пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecium* [11]. В группе, получавшей пробиотик, побочные эффекты эрадикационной терапии наблюдались у 6% пациентов против 14% в группе, не получавшей пробиотика. В контрольной группе наиболее



частыми побочными эффектами были диарея (61%), метеоризм (31%) и запоры (9%).

Профилактическое назначение пробиотиков детям, получающим антибиотикотерапию, согласно данным метаанализа, позволяет предотвращать один случай диареи из семи [12]. Однако профилактический эффект в отношении антибиотикоассоциированной диареи доказан не для всех пробиотиков. В одном из последних метаанализов показано, что достоверное снижение числа случаев диареи ассоциируется только с применением пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* или пробиотические комбинации [13].

В опубликованном обзоре Lionetti E. и соавт. (2010) проведен анализ доклинических и клинических исследований за период 1950-2009 гг. (в обзор были включены только англоязычные источники), в которых изучалась роль пробиотиков у детей с Н.р.-инфекцией. Из него следует, что исследования *in vitro* продемонстрировали определенный ингибирующий эффект пробиотиков на рост *H. pylori*. *In vivo* пробиотики показали свое профилаксирующее действие на развитие антибиотикоассоциированных побочных эффектов, осложнений *H. pylori*-инфекции за счет снижения обсемененности, развития гастрита, а также предотвращения колонизации Н.р. и реинфекции. Последние эффекты пробиотиков реализуются за счет ингибирования адгезии *H. pylori* к желудочному эпителию. Кроме того, авторы обзора констатируют, что в настоящее время имеется недостаточно доказательств того, что пробиотики увеличивают частоту эрадикации *H. pylori*. Тем не менее исследователи считают применение пробиотиков перспективным направлением в терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [14].

По данным литературы, при воспроизведении язвы желудка у животных в эксперименте, последующее интрагастральное введение культуры LGG приводило к уменьшению площади язвенного дефекта [15]. Некоторыми авторами на основании результатов экспериментальных и клинических исследований подтверждена эффективность применения пробиотиков при наличии колонизации грибами слизистой желудка и кишечника. Доказано, что пробиотики, в частности *Lactobacillus acidophilus*, уменьшают сроки колонизации грибами, тем самым способствуя заживлению язвенных и воспалительных изменений [16].

При дисбактериозе кишечника, который сопровождается ростом условно-патогенной флоры (УПФ), особенно грамотрицательной микрофлоры, значительно возрастает концентрация эндотоксинов в просвете кишечника. Эндотоксины в условиях патологии являются мощным фактором, поддерживающим хроническое воспаление. Укрепление кишечного барьера — одного из звеньев антиэндотоксиновой терапии — может быть достигнуто путем использования пробиотиков. Исследования *in vivo* показали, что применение жидкого концентрата бифидумбактерий у взрослых с хроническими заболеваниями в стадии стойкой ремиссии позволило в 1,5 раза снизить концентрацию кишечного эндотоксина в общей гемодинамике. Положительный эффект, по-видимому, реализуется за счет хорошо известной способности бифидумбактерий выстилать слизистую и укреплять кишечный барьер [17].

Таким образом, назначение пробиотиков, в частности комбинированных, для профилактики и коррекции дисбиоза у больных с гастроудоденальной патологией является перспективным, так как позволяет не только восстанавливать микробиоценоз кишечника, но и воздействовать на этиологический фактор заболевания, как непосредственно, так и опосредованно, через стимуляцию факторов местной иммунной защиты, а также снижать частоту побочных эффектов антихеликобактерной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбиоз кишечника. — СПб.: Питер, 2008. — 240 с.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
3. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастроудоденальной зоны. — Тверь: Триада, 2004. — 200 с.
4. Omeprazole induces altered bile acid metabolism / K. Shindo [et al.] // Gut. — 1998. — Vol. 42. — № 2. — P. 266-271.
5. Лыкова Е.А. Антибактериальная и пробиотическая терапия хеликобактериоза у детей / Е.А. Лыкова, В.И. Минаев, М.Э. Гришина // Современные технологии диагностики, лечения и профилактики заболеваний в педиатрии: материалы XXIII науч.-практ. конф., посвященной 30-летию детской поликлиники. — Москва, 1998. — С. 60-62.
6. Клиническое применение пробиотиков: систематизация препаратов и тактика назначения в детском возрасте: пособие для врачей / Л.Н. Мазанкова, С.А. Шевелева, Е.А. Лыкова. — М., 2005. — 37 с.
7. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Сидоренко С.В. и др. Комбинированная антибактериальная и пробиотическая терапия *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1999. — № 2. — С. 76-81.
8. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic Review: Are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by *Helicobacter pylori*? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — 23 (8). — P. 1077-86.
9. Sheu B.S., Cheng H.C., Kao A.W. et al. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — 83 (4). — P. 864-69.
10. 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 (5). — P. 951-6.
11. Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Терапия антибиотикоассоциированного дисбактериоза // Гастроэнтерология. Consilium medicum — 2006. — № 2. — С.72-74.
12. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Pediatr. — 2006. — 149. — P. 367-72.
13. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — 101 (4). — P. 812-22.
14. Lionetti E., Indrio F., Pavone L. et al. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature // *Helicobacter*. — 2010. — 15 (2). — P. 79-87.
15. Lam E.K., Yu L., Wong H.P. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats // Eur. J. Pharmacol. — 2007. — 22. — 565 (1-3). — P. 171-9.
16. Zwolińska-Wcisło M., Brzozowski T., Mach T. et al. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies // J. Physiol. Pharmacol. — 2006. — 57. — Suppl. 9. — P. 35-49.
17. Мешков М.В., Ю.К. Гатауллин, В.Б. Иванов, М.Ю. Яковлев. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики). — М.: Московские учебники. — СидИПресс, 2007. — 143 с.