

ПРОБИОТИК РИОФЛОРА БАЛАНС НЕО И АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ –

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗА СЧЕТ СНИЖЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Лечение язвенной болезни по современным стандартам у подавляющего числа пациентов требует эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Современные антибиотики позволяют добиваться высокой степени эрадикации, однако клиническая эффективность лечения определяется не только эффективностью эрадикации, эпителизацией язвенного дефекта, купированием других симптомов заболевания и прогнозом, но и отсутствием нежелательных явлений возникающих в результате проводимой терапии.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, антибиотики, ингибиторы протонной помпы

Основными препаратами, применяемыми для эрадикационной терапии, являются ингибиторы протонной помпы и антибиотики (кларитромицин и амоксицилин), применение которых может оказывать неблагоприятное влияние на состав кишечной микрофлоры и развитие симптомов диспепсии, несмотря на эффективную эрадикационную и противоязвенную терапию [1, 2]. Применение антибиотиков и антисекреторных препаратов может повлиять на стабильность кишечной микрофлоры, которая поддерживается многими факторами, и в т. ч. 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 [3–7]. 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 [8]. Вторым фактором, способствующим развитию нежелательных реакций, является изменение микрофлоры полости рта, желудка и кишечника в результате антибиотикотерапии. 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 бациллоидов, *Streptococcus mitior*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, энтерококков, энтеробактерий (особенно *E. coli*), и пептострептококков и снижается доля бифидобактерий [9]. Эти явления могут быть кратковременными и в течение месяца после окончания антибиотикотерапии состав микрофлоры нормализуется, но у ряда больных резистент-

ные формы энтерококков после проведения антихеликобактерной терапии высевались в течение нескольких лет [10]. Другие исследования, в частности Stark C.A., Adamsson I., Edlund C., Sjosted S. et al., 1996, показали, что лечение омепразолом и амоксицилином приводило к избыточному росту *Haemophilus species* в полости рта, бактерий рода *Neisseria* и *Haemophilus*, *E. cloacae* и *K. pneumoniae* в желудке [6].

Поэтому для улучшения клинической эффективности лечения язвенной болезни необходимо введение в стандарты терапии защиты микробиоценоза кишечника. Одним из наиболее физиологичных способов защиты и/или восстановления нормального микробиоценоза кишечника является назначение пробиотиков. Их эффективность в предотвращении нежелательных явлений при лечении хеликобактериоза была подтверждена и рекомендациями Маастрихтский консенсус 4 – 2010. В утверждении 12 указано, что некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты – снижение частоты побочных эффектов (уровень доказательности: 5 Класс рекомендаций: D).

■ Применение антибиотиков и антисекреторных препаратов может повлиять на стабильность кишечной микрофлоры, которая поддерживается многими факторами

Отечественный рынок пробиотиков представлен большой группой препаратов, одним из новых является РиоФлора Баланс Нео – пробиотик, включающий сбалансированную комбинацию 8 пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *Lactobacillus plantarum* W62, *Lactobacillus rhamnosus* W71, *Lactobacillus salivarius* W24. Каждая капсула содержит не менее двух с половиной миллиардов (5×10^8 КОЕ/капсула) пробиотических микроорганизмов.

В нашем исследовании мы оценили возможность применения данного препарата для защиты и/или восстановления микрофлоры кишечника при проведении антихеликобактерной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено у 41 больного (28 мужчин) с язвенной болезнью (16 больных с язвенной болезнью желудка, 25 больных с язвенной болезнью 12-перстной кишки). Средний возраст больных составлял $42,5 \pm 10,4$ лет. У всех больных в уреазном тесте и при гистологическом исследовании, проведенных одновременно, был диагностирован НР и проводилась антихеликобактерная терапия: омепразол 20 мг 2 раза в день, кларотримидин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1,0 г 2 раза в день. Курс лечения составлял 14 дней.

В 1-й группе 21 больной помимо антихеликобактерной терапии получал препарат РиоФлора Баланс Нео в дозе 2 капсулы 2 раза в день одновременно с антихеликобактерной терапией, и курс лечения продолжался 21 день. У второй группы в 20 больных РиоФлора Баланс Нео назначалась после проведения антихеликобактерной терапии в дозе 2 капсулы 2 раза в день, курс лечения составлял также 21 день.

У больных оценивалась частота симптомов диспепсии, по балльной шкале (0 – нет симптомов, 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – сильная выраженность симптома). Регистрировались следующие симптомы: боль в животе, изжога, отрыжка, метеоризм, диарея, запор.

До начала лечения среди больных, включенных в исследование, у 100% пациентов в обеих группах отмечалась боль в области живота. 25 (61%) человек оценили ее как умеренную, 16 (39%) – как сильную. Изжога отмечалась у 37 (90%) больных, выраженность ее была различна: 11 (30%) больных оценили проявление как слабую, 18 (49%) – как умеренную и 8 (21%) – как сильную. Отрыжка беспокоила 37 (90%) больных, слабое проявление данного симптома отмечалось у 14 (38%) больных, умеренное у 16 (43%) больных и сильное у 7 (19%). Метеоризм с различной степенью выраженности отмечался у 36 (88%) больных, 6 (17%) пациентов оценили его как сильный, 12 (33%) как умеренный и 18 (50%) как слабый. Нарушение стула в виде диареи отмечалось у 16 (39%) человек, жалобы на запор предъявляли 12 (29%).

Функциональное состояние микробиоценоза кишечника оценивали по уровню и составу короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в пробах фекалий. Пробы фекалий отбирали в 1-й группе до начала антихеликобактерной терапии и назначения РиоФлора Баланс Нео, и через 24–48 ч после окончания хеликобактерной терапии. Во 2-й группе пробы фекалий отбирали до начала антихеликобактерной терапии, по ее окончании, до назначения РиоФлора Баланс Нео и через 24–48 ч после последнего приема капсул РиоФлора Баланс Нео. В отобранных навесках фекалий с помощью газожидкостного хроматографического анализа определяли содержание КЖК. Для определения использовали хроматограф «Кристалл 2000 М» с плазменно-ионизационным детек-

тором на кварцевой капиллярной колонке. Уровень КЖК рассчитывали в мг на 1 грамм фекалий и рассчитывали долю каждой кислоты в общей пуле КЖК. Анаэробный индекс рассчитывали как отношение суммы всех кислот, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты.

■ Отечественный рынок пробиотиков представлен большой группой препаратов, одним из новых является РиоФлора Баланс Нео – пробиотик, включающий сбалансированную комбинацию 8 пробиотических микроорганизмов

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После окончания курса лечения при повторном исследовании наличия НР тесты были отрицательные. По данным эндоскопического исследования, у большинства больных отмечалась положительная динамика, эпителизация язвенного дефекта отмечалась у 40 больных и только у одного больного отмечалось уменьшение язвенного дефекта в луковице 12ПК с 1,0 до 0,3 см.

Влияние препарата РиоФлора Баланс Нео на симптомы диспепсии и метаболическую активность микрофлоры при проведении антихеликобактерной терапии

В 1-й группе больных, получавших антихеликобактерную терапию одновременно с приемом пробиотика РиоФлора Баланс Нео, отмечалась достоверная положительная динамика регистрируемых нами симптомов диспепсии (табл. 1). На фоне проводимой терапии у 20 из 21 больного купировался болевой синдром, уменьшились проявления изжоги, незначительные проявления сохранились у 4 из 17 больных, также значительно уменьшилось число больных с отрыжкой, метеоризмом и диареей. Число больных с жалобой на запор также значительно уменьшилось с 6 до 1 случая. Таким образом, положительная эндоскопическая динамика сопровождалась и снижением числа больных, предъявляющих жалобы на симптомы диспепсии, и/или снижением интенсивности этих симптомов.

При анализе метаболической активности микрофлоры в этой группе больных было выявлено, что на фоне приема РиоФлора Баланс Нео антихеликобактерная терапия не оказывала отрицательного влияния на состав КЖК в пробах фекалий (рис. 1). Восстанавливалась метаболическая активность микрофлоры кишечника. Рост общего содержания КЖК с $4,38 \pm 2,3$ мг/г до $9,96 \pm 7,76$ мг/г ($p \leq 0,05$) происходил за счет увеличения метаболической активности «дружественной» сахаролитической микрофлоры, происходило увеличение индекса активности физиологической анаэробной микрофлоры, о чем свидетельствовало увеличение анаэробного индекса с $0,9 \pm 0,49$ до $1,2 \pm 0,34$ ($p \leq 0,05$). Особенностью влияния РиоФлора Баланс Нео являлось значительное увеличение секреции масляной кислоты (бутиратов), доля общей секреции КЖК возросла с 14,9% до 24,7%.

Роста активности протеолитической микрофлоры на фоне приема пробиотика РиоФлора Баланс Нео не отмечалось, о чем свидетельствовало отсутствие изменений в экскреции изоформ КЖК.

■ Для улучшения клинической эффективности лечения язвенной болезни необходимо введение в стандарты терапии защиты микробиоценоза кишечника

Влияние препарата РиоФлора Баланс Нео на симптомы диспепсии и метаболическую активность микрофлоры после антихеликобактерной терапии

Во 2-й группе больных на фоне проводимой антихеликобактерной терапии удалось также добиться эрадикации НР и эпителизации язвенного дефекта, однако у части больных сохранялись жалобы на диспепсию (табл. 1). Так, болевой синдром сохранялся у 17 из 20 больных, интенсивность его на фоне лечения значительно снизилась, и большинство больных квалифицировали боль как слабую. Достоверно уменьшились жалобы на изжогу: если до лечения у всех больных отмечалась изжога умеренной или сильной интенсивности, то после лечения она сохранялась только у 4 больных при слабой интенсивности. Число больных с отрыжкой, однако, оставалось довольно высоким: если до применения антихеликобактерной терапии на отрыжку жаловались 19 из 20 больных, то после лечения эта жалоба еще сохранялась у 14 больных. Отмечался незначительный, но рост числа больных с жалобами на метеоризм: если до проведения эрадикации НР метеоризм встречался у 15 больных, то после лечения его уже отметили в той или иной степени выраженности все 20 больных. Также увеличилось число больных с диареей с 8 до 12 человек. На изменение частоты запора эрадикационная терапия не повлияла, как и до начала лечения, он отмечался у 6 больных.

Сохраняющиеся симптомы диспепсии у данных больных были связаны с изменением в микробиоценозе кишечника, метаболическая активность которого изменилась. В содержании КЖК в пробах фекалий на фоне проводимой антихели-

кобактерной терапии отмечались следующие изменения (рис. 1).

На фоне приема антибиотиков общий уровень экскреции КЖК увеличился с $5,14 \pm 3,1$ мг/г до $8,92 \pm 4,65$ мг/г ($p \leq 0,05$), но активность сахаролитической микрофлоры достоверно не увеличивалась. Проводимая антихеликобактерная терапия приводила к снижению анаэробного индекса с $1,1 \pm 0,41$ до $0,7 \pm 0,25$ ($p \leq 0,05$), что свидетельствовало о переключении анаэробной активности микробиоценоза на аэробную.

Выявленные изменения в метаболической активности микробиоценоза кишечника и сохраняющиеся симптомы диспепсии были расценены как симптомы дисбиоза в результате применения антибиотиков. Для коррекции микробного состава кишечника больным был назначен препарат РиоФлора Баланс Нео по 2 капсулы 2 раза в день в течение 21 дня. На фоне терапии пробиотиком отмечалось купирование симптомов диспепсии у большинства больных (табл. 1). Снизилась частота жалоб на боль, диарею, запор, такие случаи были единичными. Только у 2-х больных сохранялись жалобы на изжогу, у 3 на отрыжку и у 4-х на метеоризм. Выраженность симптомов у большинства из них была слабая.

■ Пробиотик РиоФлора Баланс Нео при одновременном назначении с антихеликобактерной терапией оказывал протективное действие на микрофлору кишечника, снижал проявления диспепсии и препятствовал развитию дисбиоза

Положительная клиническая динамика диспепсии (табл. 1) сопровождалась благоприятным изменением состава КЖК, что свидетельствовало о нормализации метаболизма микробиоценоза кишечника (рис. 1).

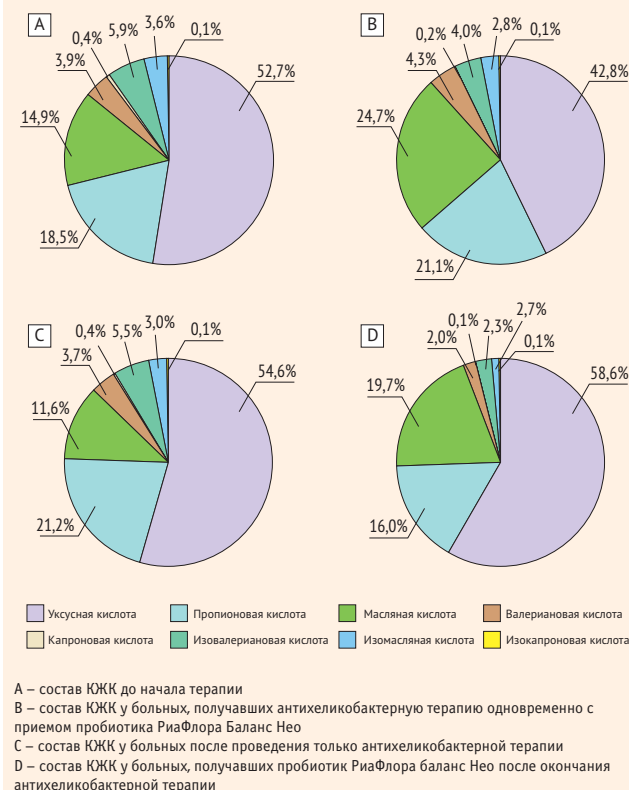
Применение РиоФлора Баланс Нео при дисбиозе вследствие приема антибиотиков увеличивала активность синтеза уксусной кислоты и других КЖК, производных сахаролитической микрофлоры. В частности, происходило увеличение доли масляной кислоты в общей секреции КЖК с 11,6% до

Таблица 1. Симптомы диспепсии у больных язвенной болезнью на фоне антихеликобактерной терапии и приема пробиотика РиоФлора Баланс Нео

Симптомы диспепсии	Больные, получавшие антихеликобактерную терапию одновременно с приемом РиоФлора Баланс Нео (n = 21)		Больные, получавшие антихеликобактерную терапию (n = 20)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После антихеликобактерной терапии	После приема РиоФлора Баланс Нео
Боль	21(100%)	1(4,7%)*	20(100%)	17(85%)	1(5%)*
Изжога	17 (81%)	4(19%)*	20(100%)	4(20%)*	2(10%)*
Отрыжка	18(86%)	5(24%)*	19(95%)	14(70%)	3(15%)*
Метеоризм	21(100%)	4(19%)*	15(75%)	20(100)	4(20%)*
Диарея	8(38%)	0*	8(40%)	12(60%)	1(5%)
Запор	6(28,6%)	1(4,7%)	6(30%)	6(30%)	1(5%)

* Достоверность разницы до и после лечения по критерию Фишера $p \leq 0,05$.

Рисунок 1. Изменение состава короткоцепочечных жирных кислот в пробах фекалий у больных язвенной болезнью



19,7%. Прием РиоФлора Баланс Нео приводил к увеличению с $0,7 \pm 0,25$ до $1,59 \pm 0,7$ анаэробного индекса ($p \leq 0,005$), что являлось признаком восстановления активности физиологической анаэробной микрофлоры. Прием пробиотика РиоФлора Баланс Нео сопровождался уменьшением секреции изоформ КЖК, их доля в общей секреции КЖК уменьшилась с 8,6% до 5,5%. Такая динамика изоформ КЖК отражала угнетение активности протеолитической микрофлоры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование убедительно доказало положительное влияние пробиотика РиоФлора Баланс Нео на метаболизм микробиоценоза кишечника, его применение сопровождалось повышением активности «дружественной» микрофлоры, снижением активности протеолитической микрофлоры, увеличением синтеза важной для толстого кишечника масляной кислоты – бутирата, играющего важную роль в процессе пролиферации эпителия крипт и регуляции моторики толстой кишки [14].

Пробиотик РиоФлора Баланс Нео при одновременном назначении с антихеликобактерной терапией оказывал протективное действие на микрофлору кишечника, снижал проявления диспепсии и препятствовал развитию дисбиоза.

Пробиотик РиоФлора Баланс Нео зарекомендовал себя как эффективный препарат для купирования развившихся дисбиотических изменений, успешно купировал связанные с ними симптомы диспепсии и восстанавливал нормальную метаболическую активность микрофлоры кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. pylori resistance and management strategies. World Congress of Gastroenterology. Montreal, 2005.
2. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection. 13. United European Gastroenterology Week. Copenhagen, 2005.
3. Ардтская 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.
4. Shindo K., Machida M., Fukumura M., Koide K., Yamazaki R. Omeprazole induces altered bile acid metabolism // Gut. 2006. №42. P. 266–271.
5. 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.
6. Stark C.A., Adamsson I., Edlund C., Sjosted S. et al. Effects of omeprazole and amoxicillin on the human oral and gastrointestinal microflora in patients with Helicobacter pylori infection // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1996. №38. P. 927–939.
7. 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.
8. Златкина А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1998.
9. Adamsson I., Nord C.E., Lindquist P., Sjosted 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.
10. 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.
11. Skinner-Adams T., Davis T.M. Synergistic in vitro antimalarial activity of omeprazole and quinine // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. №43(5). P. 1304–1306.
12. Archer S.Y., Meng S., Shei A. et al. p21 (WAF1) is required for butyrate-mediated growth inhibition of human colon cancer cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. №95. P. 6791–6796.
13. Hague A., Diaz G.D., Hicks D.J. et al. Bcl-2 and bak may play a pivotal role in sodium butyrate – induced apoptosis in colonic epithelial cells; however overexpression of bcl-2 does not protect against bak-mediated apoptosis // Int. J. Cancer. 1997. №72. P. 898–905.
14. Mariadason J.M., Velcich A., Wilson A.J. et al. Resistance to butyrate-induced cell differentiation and apoptosis during spontaneous Caco-2 cell differentiation // Gastroenterology. 2001. №120. P. 889–899.
15. Hague A., Elder D.J., Hicks D.J. et al. Apoptosis in colorectal tumor cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate // Int. J. Cancer. 1995. №60. P. 400–406.