

## ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Машарова А.А.<sup>1</sup>, Еремина Е.Ю.<sup>2</sup>

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск

Машарова Антонина Александровна  
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86  
Тел.: 8(495)3031771  
E-mail: a.masharova@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

В статье приведен литературный обзор по побочным эффектам антихеликобактерной терапии, а также данные исследования, целью которого было определение эффективности и безопасности применения нормофлоринов у больных после эрадикационной терапии язвенной болезни. Показано, что частота появления побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии широко варьирует и может достигать, по сообщениям разных авторов, от 30 до 50% пациентов. Кроме аллергических и токсических ПЭ, у антибактериальных препаратов выделяют их влияние на микрофлору толстой кишки, что часто приводит к развитию дефицитного дисбактериоза и антибиотикозависимого колита. Назначение биокомплекса нормофлоринов после проведения эрадикационной терапии эффективно купирует клинические признаки диспепсии как побочного эффекта антихеликобактерной терапии, способствует повышению эффективности лечения больных и улучшению их качества жизни.

**Ключевые слова:** антихеликобактерная терапия; побочные эффекты; микробиоценоз; нормофлорины

### SUMMARY:

This article presents a literature review of side effects of antihelikobakter therapy, as well as survey data, whose goal was to determine the efficacy and safety of normoflorins at patients after eradication therapy of peptic ulcer. It was shown that the frequency of occurrence of side effects during antihelikobakter therapy varies widely and can reach, according to different authors, from 30 to 50% of patients. In addition to allergic and toxic PE, with antibacterial agents allocate their influence on the microflora of the colon, which often leads to development of a scarce and dysbacteriosis of antibiotic-associated colitis. Appointment of biodiesel of normoflorin after eradication therapy effectively suppresses clinical signs of dyspepsia as a side effect of antihelikobakter therapy enhances the effectiveness of treatment of patients and improve their quality of life.

**Keywords:** antihelikobakter therapy; side effects; microbiocenose; normofloriny.

Проведение антихеликобактерной терапии при обнаружении *Helicobacter pylori* (*Hp*) у больных язвенной болезнью, хроническим атрофическим гастритом, мальтомой желудка является обязательным согласно отечественным (Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*) и зарубежным рекомендациям [1; 2].

В то же время продолжается дискуссия о выборе препаратов, позволяющих максимально сократить длительность лечения, снизить риск развития устойчивости *Hp* к применяемым антибактериальным

средствам, сократить затраты на лечение и повысить безопасность терапии, уменьшив частоту побочных эффектов (ПЭ). Частота появления ПЭ при проведении антихеликобактерной терапии широко варьирует и может достигать, по сообщениям разных авторов, от 30 до 50% пациентов. Клинически ПЭ выражаются чаще всего в абдоминалгии, диарее, нарушениях вкуса и головной боли, что, однако, приводит к преждевременному прекращению терапии менее чем в 5% случаев [3–5].

По другим данным, частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений составляет

в среднем 1,8% [6]. Между тем в большинстве работ встречаются только упоминания о побочных эффектах [7; 8], без их конкретного описания.

Кроме аллергических и токсических ПЭ, у антибактериальных препаратов выделяют их влияние на микрофлору толстой кишки, что часто приводит к развитию дефицитного дисбактериоза и антибиотикозависимого колита [9; 10].

Известно, что при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и без антибактериальной терапии нарушен качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки [11; 12].

Подробно ПЭ антихеликобактерной терапии описаны в статье В.Е. Артамонова и соавт. (2000), которые по результатам собственного исследования установили, что антихеликобактерная терапия приводит к развитию клинических проявлений побочных эффектов в 61,4% случаев, что приводит к ее отмене у 2,3% больных в связи с аллергическими реакциями. Из оставшихся пациентов у 45,7% возникали различные диспепсические симптомы, а у 14,7% отмечено сочетание диспепсических и астеновегетативных симптомов. При этом в процессе антихеликобактерного лечения в 100% случаев происходит усугубление нарушений микробиоценоза толстой кишки, имевшегося до начала лечения у всех больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Нр*. Характеризуются чаще снижением общего количества кишечной палочки и бифидобактерий при одновременном увеличении содержания микробов рода протей [13].

В литературе широко освещен вопрос о физиологической роли нормальной микрофлоры толстой кишки и неблагоприятном влиянии на нее антибактериальных средств [14; 15]. Ее подавление этими средствами сопровождается ростом количества потенциально патогенных микроорганизмов и может вызвать диарею, колиты или даже септические состояния [16]. При этом, особенно в случае перорального применения антибактериальных препаратов, отмечаются слущивание эпителия, некротические изменения клеток, атрофия и нарушение строения слизистой оболочки тонкой кишки. В ряде случаев это способствует развитию тяжелого грибкового поражения кишечника. Следует отметить, что для развития осложнений в виде дисбактериозов кишечника большое значение имеет превышение терапевтической дозы используемого антибиотика и сроков его применения [17]. Все это позволяет утверждать, что нарушение нормальной микрофлоры антибактериальными препаратами — не менее важный побочный эффект антибиотикотерапии, чем органотропный или аллергизирующий [18]. Полипрагмазия, часто допускаемая в клинической практике, также способствует развитию и стабилизации дисбактериоза [19].

Самостоятельное восстановление микрофлоры после антибиотикотерапии происходит в среднем в течение месяца и не у всех больных в полном объеме. Поэтому для более быстрого восстановления

биоценоза и купирования клинических проявлений дисбактериоза используются бактериальные препараты (эубиотики), содержащие сухие споры бактерий, восстанавливающие свою активность в кишечнике. Применение данного вида эубиотиков имеет длительную историю и показало полное отсутствие побочных эффектов [20].

Однако их эффективность порой недостаточна для устранения симптомов кишечного дисбактериоза, так как в условиях ускоренного пассажа содержимого по кишечнику многие препараты не успевают восстановить свою активную форму, к тому же ослабленные высушиванием бактерии более подвержены воздействию рН-среды желудочно-кишечного тракта. В результате не достигается необходимая концентрация бактерий, а следовательно, и терапевтический эффект.

В настоящее время наиболее изученным и реализованным направлением поддержания микробиоценоза человека на оптимальном уровне является использование микробных препаратов-пробиотиков на основе представителей нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека. Одновременно с мероприятиями по нормализации микробиоценоза пищеварительного тракта в повседневный рацион питания вводятся разнообразные биологически активные добавки к пище (витамины, минералы, пищевые волокна, аминокислоты, полисахариды, олигосахариды, органические кислоты, растительные и микробные экстракты, ненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты, пептиды и др.).

Примером удачного сочетания пробиотиков и пребиотиков являются комплексные синбиотические препараты нового поколения биокомплексы «Нормофлорин Л» и «Нормофлорин Б», выпускаемые ООО «Бифиликс». Они содержат в своем составе активные живые клетки лактобактерий («Нормофлорин Л»), бифидобактерий («Нормофлорин Б») в количестве не менее  $10^{10}$  в 1 мл, комплекс витаминов ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ , PP, C, E), микроэлементы (Fe, Cu, Ca, K, Na, Zn, Mg, Mn, F), органические кислоты, незаменимые аминокислоты, бактериоцины, ферменты, а также органический пребиотик лактит. Благодаря своему составу и современной технологии изготовления нормофлорины Л и Б обладают многообразными позитивными эффектами на организм человека: антимикробной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью, колонизационной резистентностью, иммунокорректирующим и детоксицирующим эффектом, способностью оптимизировать обменные процессы и стимулировать противоинфекционную резистентность организма. Эффективность нормофлоринов установлена рядом исследований в акушерстве и гинекологии, а также в педиатрической практике [21].

Целью данного исследования было определить эффективность и безопасность применения нормофлоринов у больных после эрадикационной терапии язвенной болезни.

В исследовании Е.Ю. Ереминой (2006) под наблюдением находились 30 больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст  $48,4 \pm 3,2$  года). У всех больных диагноз язвенной болезни подтвержден эндоскопически. Хелик-тест был положительным также у всех больных. Методом случайной выборки больные были подразделены на две группы: основную, пациентам которой после завершения эрадикационной терапии были назначены нормофлорины, и группу сравнения, в лечении которой нормофлорины не использовались. Основную группу составили 18 больных в возрасте 21–68 лет (средний возраст  $48,4 \pm 3,2$  года), из них 7 женщин и 11 мужчин. Группу сравнения составили 12 больных в возрасте 24–70 лет (средний возраст  $53,7 \pm 4,1$  года). Из них 5 женщин и 7 мужчин. Группы существенно не различались по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний. Длительность течения язвенной болезни составляла от 1 до 16 лет (в среднем 6 лет). У 12 больных обострения отмечались редко (1 раз в 3–5 лет), у 8 — ежегодно раз в год и у 4 больных — 1–2 раза в год. У 6 больных язвенная болезнь выявлена впервые.

Сопутствующие заболевания были представлены артериальной гипертензией 1–2 степени у 9 больных, хроническим бронхитом — у 6, ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией 2–3-го функционального класса, постинфарктным кардиосклерозом с НК 1–2-й степени) — у 12, хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии — у 3, хроническим бескаменным холециститом — у 7, желчнокаменной болезнью — у 3, хроническим панкреатитом — у 4 больных.

Полное клиническое обследование больных, включающее в себя ЭГДС, диагностику *Нр*-инфекции, рН-метрию, анализы крови, мочи, сахар крови, биохимические исследования крови, УЗИ органов брюшной полости и другие исследования, — по показаниям.

Критерии оценки эффективности лечения:

1. Опрос больных, изменение характера жалоб. Оценка результатов лечения «Биокомплексом нормофлорины Л и Б» проводилась по следующим критериям:

- «Хороший эффект» — полное устранение клиники диспепсии в течение контрольного срока (21–24 дня).
- «Удовлетворительный эффект» — снижение интенсивности симптомов диспепсии за тот же срок.
- «Неудовлетворительный эффект» — отсутствие положительной динамики симптомов диспепсии в контрольный срок.

2. Результаты контрольных диагностических исследований (ЭГДС, контроль эрадикации *Нр*).

Способ применения нормофлоринов и дозы:

Нормофлорины применялись с 8-го дня лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки основной группы сразу после завершения 7-дневного курса терапии первой линии, одинакового в основной группе и группе сравнения и включавшего в себя ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Начиная с 8-го дня утром больные получали «Нормофлорин Л» по 20 мл, вечером — «Нормофлорин Б» по 20 мл. При наличии у больных склонности к запорам назначался дополнительный прием «Нормофлорина Л» по 15–20 мл перед обедом.

Курс лечения нормофлоринами Л и Б составил 21–24 дня, после чего больным проводилось контрольное обследование, включавшее в себя ЭГДС и диагностику эрадикации *Нр*.

Клиническая картина язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у наблюдаемых больных была типичной для периода обострения и характеризовалась разной степенью выраженности болевым синдромом, а также признаками желудочной и кишечной диспепсии. Симптомы диспепсии встречались у 70% наблюдаемых больных (21) и в равной степени были представлены в обеих группах обследованных: в основной группе — у 72,2% (13), в группе сравнения — у 75% (9).

На фоне проведенной эрадикационной терапии (на 8-й день лечения) значительно уменьшалась частота основных симптомов обострения язвенной болезни (боль в эпигастральной или пилородуоденальной зоне, изжога, запоры) в обеих группах больных. Боль и изжога сохранялись после завершения тройной 7-дневной терапии лишь у 2 больных (по одному в каждой группе) и были умеренно выраженными. Однако заметно возрастала частота диспепсических жалоб, связанных с проведенной антибактериальной терапией.

Проведение тройной эрадикационной терапии способствовало усугублению сопутствующих язвенной болезни двенадцатиперстной кишки клинических симптомов диспепсии у 80,9% (17 из 21) больных и их появлению у 55,5% (5 из 9) больных, у которых они в период обострения отсутствовали. У 36,7% больных после 7-дневного курса эрадикационной терапии появилась тяжесть в эпигастрии, у 16,7% — быстрое насыщение, у 36,7% — вздутие живота, у 33,3% — урчание в животе и неустойчивый стул и у 30% — боли по ходу кишечника.

Распространенность большинства диспепсических симптомов в группе сравнения существенно не уменьшалась и спустя 3 недели после завершения эрадикационной терапии. К периоду контрольного исследования в группе сравнения вздутие живота и тяжесть в эпигастрии сохранялись у 33,3% больных, урчание в животе — у 25%, боли по ходу кишечника и горечь во рту — у 16,7% и быстрое насыщение и неустойчивый стул — у всех больных.

С хорошим результатом в отношении купирования сопутствующих симптомов диспепсии (имевшихся до начала эрадикационной терапии и появившихся после ее завершения) окончили лечение 77,8% больных основной группы (14), получавших нормофлорину, с удовлетворительным — 22,2% (4). Неудовлетворительных результатов лечения нормофлоринами по отношению к симптомам диспепсии в этой группе больных не было.

В группе сравнения заметной позитивной тенденции к исчезновению данных симптомов к контрольному сроку исследования не отмечено, наоборот, число больных, предъявляющих жалобы, относящиеся к симптомам диспепсии (вздутие, урчание, боли по ходу кишечника, неустойчивый стул, тяжесть в эпигастрии), по сравнению с первичным обследованием увеличилось. На 21–24-й день после завершения эрадикационной противоязвенной терапии хороший результат в отношении динамики сопутствующих симптомов диспепсии был отмечен у 8,3% больных (1), удовлетворительный — у 25% (3) и неудовлетворительный — у 66,7% больных группы сравнения (8).

Эрадикация *Нр* через 4 недели от начала лечения была достигнута у 83,3% больных, в том числе в 83,3% (15) случаев в основной группе и у 75% (10) — в группе сравнения. По данным контрольного эндоскопического исследования, через 4 недели от начала лечения рубцевание язвы достигнуто у всех больных в обеих группах наблюдения.

Таким образом, по результатам исследования сделано заключение, что различные симптомы диспепсии отмечаются у 70% больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. Проведение эрадикационной терапии язвенной

болезни двенадцатиперстной кишки (терапии первой линии) способствует усугублению имеющихся у больных клинических симптомов диспепсии в 80,9% случаев и их появлению у 55,5% больных, у которых они отсутствовали в период обострения.

Терапия нормофлоринами Л и Б приводит к быстрому и эффективному купированию симптомов диспепсии, развившихся или усугубившихся после проведения противоязвенной терапии первой линии. У всех больных после 21–24-дневного регулярного употребления нормофлоринов Л и Б достигнута отчетливая положительная динамика в течении заболевания.

Таким образом, назначение биокомплекса нормофлоринов после проведения эрадикационной терапии эффективно купирует клинические признаки диспепсии как побочного эффекта антихеликобактерной терапии, также стоит отметить позитивный эффект нормофлоринов, особенно нормофлорина Л, в отношении устранения, отмечавшихся у ряда пациентов запоров. В целом комплексная терапия язвенной болезни с применением после эрадикации нормофлоринов способствует повышению эффективности лечения больных и улучшению их качества жизни.

Биокомплексы «Нормофлорины Л и Б» представляют собой эффективный синбиотический продукт и могут быть включены в комплексную терапию больных язвенной болезнью после завершения курса эрадикационной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Третье Московское соглашение, 4 февраля 2003 г. / под ред. Л.Б. Лазебника и Ю.В. Васильева // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 3. — С. 1–4.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
- Deltre M., Jonas C., van Gossum M. Omeprazole-based antimicrobial therapies: results in 198 *Helicobacter pylori*-positive patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1995. — Vol. 7. — № 1. — P. 39–44.
- Muirhead M., Bocher F., Somogyi A. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1988. — Vol. 244. — № 2. — P. 734–739.
- Van der Hulst J.J., Keller E.A., Rauws J. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 1996. — Vol. 140. — № 18. — P. 967–970.
- Veldhuyzen van Zanten S., Lauritsen K., Delchier J. et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, № 12. — P. 1605–1611.
- Chiba N., Rao B.V., Rademaker J.W. et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori* // Am. J. Gastroenterol. — 1992. — № 12. — P. 1716–1727.
- Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A. et al. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — № 9. — P. 47–50.
- Парфенов А.И., Калоев Ю.К., Сафронова С.А. и др. Дисбактериоз кишечника // Московский мед. журнал. — 1998. — № 1. — С. 12–18.
- Cooper B.T. Diarrhoea as a symptom // Clin. Gastroenterol. — 1985. — № 14. — P. 599–613.
- Ильченко А.А., Коршунов В.М., Аруин Л.И. и др. Микрофлора кишечника и кислотообразующая функция желудка у больных язвенной болезнью с пилорическим хеликобактериозом // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. — 1991. — № 10. — С. 17–19.
- Верткин А.Л. Фармакотерапия дисбактериоза кишечника // Медицинская картотека МИР'а. — 1998. — № 8. — С. 26–31.
- Артамонов В.Е., Верткин А.Л., Городецкий В.В. и др. Антихеликобактерная терапия и ее нежелательные эффекты // Межд. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 26–29.
- Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника. — М.: Медицина, 1984. — 143 с.
- Шендеров Б.А. Антибиотики и микробиология человека и животных. — М., 1988. — С. 3–7.
- Norg C.E., Kager L. The normal flora of the gastrointestinal tract // Neth. J. Med. — 1984. — № 7. — P. 249–252.
- Изачик Ю.А., Корсунский А.А., Мухоморов И.Я. Дисбактериоз кишечника // Мед. помощь. — 1993. — № 2. — С. 58–60.
- Митрохин С.Д. Некоторые биохимические показатели состояния микробной экологии толстой кишки в норме и при воздействии антибактериальных препаратов в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 23 с.
- Минушкин О.Н., Елизавитина Г.А., Иванова Л.Н. и др. Диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза и хронических заболеваний кишечника. Методические рекомендации. — М., 1991. — 50 с.
- Щербаков П.Л. Бактисубтил в лечении диарей и дисбактериозов // Медицинский курьер. — 1997. — № 6 (7). — С. 56–57.
- Бондаренко В.М., Шапошникова Л.И. Клинический эффект жидких симбиотических комплексов, содержащих физиологически активные клетки бифидобактерий и лактобацилл. — М.: Триада, 2009. — 96 с.