

УДК: 616.33-002.2+616.33-002.44]-085:579.835.12:615.243

Оценка эффективности антигеликобактерной терапии в комбинации с лацидофилом при *H. pylori*-ассоциированных пептической язве и хроническом гастрите

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** антигеликобактерная терапия, *H. pylori*, пробиотики, нежелательные побочные эффекты, антагонистический эффект

С момента открытия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) изучаются его свойства, значение в развитии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. К настоящему времени *H. pylori* является общепризнанным патогеном, ответственным за развитие гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественных новообразований желудка - MALTомы (Mucosa Associated Lymphoid Tissue lymphoma), рака желудка. В 1994 году экспертами ВОЗ, а в 1995 году Международной Ассоциацией по Изучению Рака (IARC) *H. pylori* признан канцерогеном 1 класса.

Выбор оптимальной эрадикационной терапии *H. pylori* всегда труден из-за наличия первичной и развития вторичной бактериальной резистентности [15] к антибиотикам, используемым в терапии первой линии. С другой стороны, успешность терапии часто ограничивается комплаенсом пациента, особенно при назначении

более длительной терапии второй линии, с использованием более высоких доз препаратов.

Неудачи эрадикации *H. pylori* обуславливают несколько факторов, обычно связанные с микро-, макроорганизмом или применяемыми режимами терапии [7].

На результаты терапии первой линии оказывает влияние географические различия антибактериальной резистентности. Если уровень резистентности к кларитромицину ниже 15-20 %, лечение может начинаться с режима на основе кларитромицина. Кларитромицин, с его высокой биодоступностью, быстро поступает в слизистую оболочку желудка, являясь самым эффективным антибиотиком против *H. pylori*. Однако, после неудачи режима на основе кларитромицина, очень часто к этому антибиотику развивается вторичная резистентность, достигающая 60-70 %.

Распространенность резистентности *H. pylori* к кларитромицину в евро-

пейской взрослой популяции различается по регионам: она выше в южной (более 20 %), чем в северной (приблизительно 3 %) Европе [18, 17]. В Канаде и США, она приблизительно составляет 4 % и 12 %, в Израиле и Иране от 5 % до 17 %, соответственно. В Японии, резистентность к кларитромицину более высока (13 %) чем в Гонконге (4.5 %) и Корее (5.4 %).

Распространенность резистентности *H. pylori* к метронидазолу составляет от 15 до 40 % в Европе и США, что выше, чем в Японии (9-12 %) [22]. Ее распространенность намного выше в развивающихся странах, составляя 50 - 80 % [23]

Недавний обзор [17] 20 исследований с 1999 по 2003 г. указал на снижение эффективности режима "кларитромицин - амоксициллин - ИПП" с 88% до 18 % в случае наличия кларитромицин-резистентных штаммов. В то время как в случае метронидазол-резистентных штаммов успех режима "метронидазол - кларитромицин - ИПП" снижался с 97 до 73 %.

Уровни эрадикации *H. pylori* в основной и контрольной группах

	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов	21	23
Эрадикация <i>H. pylori</i>	n=20 95,24 %	n=20 86,96 %

Кроме того, среднее снижение эффективности режима с использованием метронидазола могло быть на 10 % меньше, если этот препарат назначается в квадротерапии вместе с ИПП, висмутом и тетрациклином сроком на 1-неделю [12].

Еще одна из самых важных причин неудач эрадикационной терапии - плохой комплаинс пациента [26]. Увеличение длительности приема препаратов, прием большого количества таблеток в день негативно сказывается на отношении пациентов к назначаемой терапии. А возникновение неблагоприятных эффектов (нарушения вкуса, тошнота, частый жидкий стул), иногда не позволяет повести полный курс эрадикационной терапии.

Еще один важный фактор, влияющий на успех эрадикации - клинические особенности пациентов. В частности, у пациентов с функциональной диспепсией (ФД), как отмечено в оригинальном мета-анализе Huang и Hunt, наблюдался более низкий уровень эрадикации, чем у пациентов с пептической язвой (ПЯ) [13]. Это подтверждено во французском исследовании, анализирующем результаты эрадикации у 2 751 *H. pylori* - положительного пациента, включенных в 11 мультицентровых клинических исследований. Наблюдаемые изменения можно объяснять различным состоянием слизистой оболочки желудка или инфицированием разными штаммами *H. pylori*, отличающимися по резистентности к антибиотикам или *Cag* статусу. Например, у пациентов с ФД резистентность к кларитромицину выше, чем у пациентов с ПЯ. По тем же самым аналогиям, у пациентов, имеющих *Cag-A* - положительные штаммы, что чаще встречается среди пациентов с ПЯ, наблюдается более низкий уровень неудач эрадикации, чем у имеющих *Cag-A* - отрицательные штаммы.

Недавние исследования показывают, что увеличение внутрижелудочной рН, а также продолжительность действия могут влиять на уровень эрадикации, достигаемый режимами на основе ИПП. Кроме того, продолжительность ночного кислотного прорыва, часто наблюдаемого даже при назначении ИПП в стандартной дозе два раза в день, также может влиять на успех терапии.

Поэтому на данный момент лучшей спасительной терапией при инфекции *H. pylori* фактически является правильная терапия первой линии.

Добавление к эрадикационной терапии неантибактериальных агентов может повысить эффективность используемых в настоящее время антибиотиков (например, воздействие на бактериальный микробиоценоз и/или препятствие развитию вторичной бактериальной резистентности) или уменьшить неблагоприятные эффекты.

Лактоферрин - гликопротеин, обнаруженный в человеческом, коровьем молоке и других экзокринных секретах (в слезной жидкости, желчи и слюне), продемонстрировал бактериостатические и бактерицидные эффекты [4]. В то время, как человеческий лактоферрин, как изолированный агент, не приводит к эрадикации *H. pylori*, бычий лактоферрин, как показано в двух клинических испытаниях, может иметь синергизм с ИПП и антибиотиками [8].

Наличие синергистического эффекта против *H. pylori* у лактоферрина и тинидазола и его отсутствие при комбинации лактоферрина и амоксициллина, возможно обусловлено тем, что антибактериальный эффект лактоферрина основан на повреждении бактериальных мембран грамотрицательных бактерий и является второстепенным, при его одновременном назначении с амоксициллином.

Недавние исследования показывают, что увеличение внутрижелудочной рН, а также продолжительность действия могут влиять на уровень эрадикации, достигаемый режимами на основе ИПП. Кроме того, продолжительность ночного кислотного прорыва, часто наблюдаемого даже при назначении ИПП в стандартной дозе два раза в день, также может влиять на успех терапии.

N-ацетилцистеин (N-АЦ), будучи и муколитическим и тиол-содержащим антиоксидантным агентом, может влиять на микроокружающую среду *H. pylori*. Huynh и др. [14] показал, что N-АЦ, в дозировке 120 мг/дн. в течение 14 дней, снижал нагрузку *H. pylori* у мышей почти на 1 log по сравнению с плацебо, но не уменьшал тяжесть гастрита.

В литературе также имеются данные об ингибирующем эффекте на *H. pylori* пробиотиков содержащих бифидобактерии и лактобактерии, обладающие собственными антибактериальными и иммуномодулирующими свойствами [10,11, 20].

В последние годы проведено несколько *in vitro* и *in vivo* исследований роли пробиотиков в лечении инфекции, вызванной *H. pylori* [1,6]. Доказано, что лактобактерии продуцируют антимикробные субстанции (лактолин, лактоцидин, лактоферрин, ацидофилин), ингибирующие рост *Helicobacter pylori*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Salmonella*[2]. В исследованиях *in vitro* показано, что штамм *Lactobacillus acidophilus* La1 вырабатывает соединение с антимикробной активностью, которое снижает жизнеспособность *Helicobacter pylori* [19].

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что пробиотические штаммы лакто- и бифидобактерий, *B. subtilis* подавляют размножение *H. pylori* и нарушают его адгезию [20,21,25].

В экспериментах на мышах применение *Lactobacillus salivarius* препятствовало колонизации слизистой оболочки желудка хеликобактером. Такой же эффект наблюдался после введения культуры *L. salivarius* уже после инокуляции *H. pylori* в слизистую оболочку желудка [15,27].

Имеются клинические исследования демонстрирующие статистически значимое повышение успешности эрадикационной терапии у больных, получавших пробиотики, включая лактобактерии (*L. acidophilus*) [3, 5, 9, 11, 16, 24]. Тем не менее, результаты не всех исследований у людей оказываются такими однозначными.

Так, показано, что штаммы *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) и *Lac-*

Сравнение частоты развития побочных эффектов в основной и контрольной группах

	до лечения		после лечения	
	метеоризм	диарея	метеоризм	диарея
Основная группа	не отмечался	не отмечалась	не отмечался	не отмечалась
Контрольная группа	не отмечался	не отмечалась	4 (17,39%)	3(13,04 %)

tobacillus acidophilus (johnsonii) La1 снижали содержание ^{13}C в выдыхаемом воздухе, определяемого при проведении дыхательного уреазного теста, уменьшали активность воспаления слизистой оболочки желудка (штамм LG21), однако исследование биопсийного материала (штамм La1) не подтверждало эрадикацию *H. pylori* [19, 27]. В то же время в других исследованиях продемонстрирована более высокая частота эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших пробиотики, содержащие *L. acidophilus* [6].

Имеются также данные, что лактобактерии некоторых штаммов могут оказывать иммуномодулирующее действие. При приеме лактобактерий происходит повышение фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови (полиморфноядерных и моноцитов), усиление продукции специфических (к ротавирусу) и неспецифических антигенов, увеличение количества секреторных IgA и другие иммуноглобулины клеток слизистой кишечника, стимулируют местное высвобождение интерферона, повышают продукцию некоторых цитокинов, улучшают транспорт антигенов через кишечную стенку, что способствует выполнению иммунными клетками антигенпредставляющей функции [28].

Цель исследования

Сравнить эффективность эрадикационной терапии у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью, ассоциированных с *H. pylori* в комбинации с лацидофилом со стандартной антигеликобактерной терапией первой линии.

Материал и методы

Обследовано 44 больных гастроэнтерологического отделения КРУ «КБ им. Семашко» (26 мужчин и 18 женщины) с язвенной болезнью желудка (13 пациентов) и двенадцатиперстной кишки (20 пациентов), хроническим гастритом (11 пациентов). Возраст больных составил от 18 до 54 лет, средний возраст 37 года.

Сформировано две группы больных: в первую (контрольную группу) вошли 23 пациентов, которые получали стандартную антигеликобактерную терапию первой линии с кларитромицином по 500 мг. 2 раза в

сутки, амоксициллином по 1000 мг. 2 раза в сутки и ингибитором протонной помпы в стандартной дозировке 2 раза в день на протяжении 7 дней. Во вторую группу вошли 21 человек, которым к стандартной эрадикационной терапии дополнительно назначали лацидофил (Институт Ро-зелл, Канада), содержащий *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus rhamnosus*, по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение курса антигеликобактерной терапии и последующие 2 недели после его окончания. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, нозологическим формам. Препарат лацидофил хорошо переносился. Побочных реакций не отмечено ни у одного пациента.

Диагноз пептической язвы и хронического гастрита подтверждался клиническими и инструментальными (ФГДС с биопсией) методами, оценка *H. pylori*-статуса на момент поступления проводилась быстрым уреазным тестом (CLO-тест), эффективность эрадикации оценивалась через 1 месяц после прекращения лечения с помощью ^{13}C -мочевинного дыхательного теста «IRIS», побочные эффекты оценивались по возникновению у пациентов метеоризма, диареи во время проведения антигеликобактерной терапии и на протяжении 1-й недели после ее окончания.

Результаты и обсуждение

Все наблюдаемые пациенты в обеих группах прошли полный курс антигеликобактерной терапии. Уровень эрадикации *H. pylori* у больных основной группы (Табл. 1) оказался значимо выше и составил 95,24 % (у 20 из 21 пациентов, $p < 0,05$). В группе контроля он составил 86,96 % (у 20 из 23 пациентов, $p < 0,05$).

После окончания лечения у больных основной группы не отмечалось нежелательных побочных эффектов, говорящих о нарушении биоценоза кишечника, в то время как в группе сравнения у 4 (17,39%) пациентов наблюдался метеоризм, у 3 (13,04%) пациентов наблюдалась диарея (Табл. 2.).

Заключение

Включение в стандартную тройную антигеликобактерную терапию первой линии пробиотика лацидофил значимо повышает ее эффек-

тивность, уменьшает количество нежелательных побочных эффектов и является перспективным направлением совершенствования лечения инфекции *H. pylori*. Необходимо так же отметить, что механизмы потенцирующего действия препарата лацидофил при эрадикации *H. pylori*, связаны не только с уменьшением явлений дисбиоза и как следствие лучшей переносимостью антигеликобактерной терапии, но также с собственной способностью лактобактерий продуцировать субстанции обладающие антибактериальной активностью в отношении *H. pylori*. Тем самым на фоне антисекреторной терапии лактобактерии могут подавлять размножение *H. pylori* и нарушать его адгезию.

Литература

1. Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В., Барышников Н.В. и др. Влияние тройной эрадикационной терапии в комбинации с препаратом «Бактисубтин» на патогистологические изменения в слизистой оболочке желудка у больных эрозивным антральным гастритом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – № 1-2. – С. М131.
2. Елагин Р.И. Дисбактериоз кишечника. *Consilium provisorum*. Том 02, № 5, 2002, стр.10-13
3. Alain L. Serrin C. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens FEMS Microbiology Reviews 28 (4), 405–440. 2004
4. Arnold RR, Brewer M, Gauthier JJ: Bactericidal activity of human lactoferrin milk: sensitivity of a variety of microorganisms. *Infect. Immun.* 1980;28:893-898.
5. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 14(12):1625-1629, December 2000.
6. Cremonini F, Canducci F, Di Caro S., et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role for probiotics. *Digest Dis* 2001;19:144-7.
7. Dammann H.G., Folsch U.R., Hahn E.G. et al.: Eradication of *H. pylori* with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole in duodenal ulcer patients: a head-to-head comparison between two regimens of different duration. *Helicobacter* 2000;5:41–51.
8. Di Mario F, Aragona G., Dal Bo N. et al.: Use of bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003;35:706-710.
9. Fujimura S., Kato S., Oda M., et al. Detection of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 strain administered with yogurt drink in gastric mucus layer in humans. *Letters in Applied Microbiology* 43 (5), 578–581. 2006
10. Gotteland M., Cruchet S. Suppressive effect of frequent ingestion of *Lactobacillus johnsonii* Lal on *Helicobacter pylori* colonization in asymptomatic volunteers // *J. Antimicrob. Chem.* – 2003. – V 51. – P. 1317 – 1319.
11. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Alimentary Pharmacology Therapeutics* Vol. 23 Issue 8. Page

1077. April 2006

12. Houben M.H., van de Beek D., Hensen E.F. et al.: A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy – the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1047-1055.
13. Huang J.Q., Hunt R.H.: Are one-week anti-*H. pylori* treatments more effective in patients with peptic ulcer disease (PUD) than in those with non-ulcer dyspepsia (NUD)? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1639.
14. Huynh H.Q., Couper R.T., Tran C.D. et al.: N-acetylcysteine, a novel treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2004;49:1853-1861.
15. Kabir A.M., Aiba Y., Takagi A. et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997;41:49-55.
16. Lionetti E., Miniello V. L., Castellana S. P., et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 24 (10), 1461–1468. 2006
17. Megraud F.: *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
18. Megraud F., Lehn N., Lind T., et al.: Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicentre trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2747-2752.
19. Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H., et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus*(jobnsonii) Lai on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999;60:203-9.
20. Midolo P.D., Lambert J.R., Hull R. et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995;79:475-9.
21. Mukai T., Asasaka T., Sato E. et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;32:105-10.
22. Perez Aldana L., Kato M., et al.: The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002; 7:306-309.
23. Prazeres Magalhaes P., De Magalhaes, Queiroz D.M., et al.: *Helicobacter pylori* primary resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2021-2023.
24. Pierre Michetti. Lactobacilli for the management of *Helicobacter pylori*. *Nutrition, Volume 17, Issue 3, March 2001, Pages 268-269*
25. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B., et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3156-61.
26. Qasim A., O'Morain C.A.: Treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication(review). *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(suppl 1):24-30.
27. Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K. et al. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:709-10.
28. Sullivan A., Nord C.E. The Place of Probiotics in Human Intestinal Infections. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2002; 20:313-9

Оцінка ефективності антихеликобактерної терапії при *H.pylori*-асоційованій пептичній виразці і хронічному гастриті в комбінації з лацідофілом

І.Л. Кляритська, В.В. Кривий

У роботі розкриті сучасні напрямки дослідження можливих шляхів підвищення ефективності ерадикаційної терапії *H. pylori*. Показано, на прикладі лацідофілу, що включення до стандартної потрійної антихеликобактерної терапії пробіотиків може істотно підвищувати її ефективність, за рахунок антагоністичної взаємодії лактобактерій з *H. pylori* а також зменшувати кількість небажаних побічних дій і є перспективним напрямом у лікуванні інфекції *H. pylori*.

Estimation of efficiency eradication of *H.pylori* in combination with Lacidophil at *H.pylori*- associated peptic ulcer and chronic gastritis.

I.L. Klyarits'ka, V.V. Kryvy

Modern directions of increase of efficiency *H. pylori* eradication was explore in the article. On an example Lacidophil it is shown, that inclusion in standard threefold eradication therapy of probiotics can essentially increase its efficiency due to antagonistic interaction lactobacteriis with *H. pylori*, and also reduce quantity of side effects and is a perspective direction in treatment *H. pylori*.