

# Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии

Л. И. Буторова\*, кандидат медицинских наук

Т. А. Плавник\*\*

Н. Г. Кадникова\*\*\*

С. Р. Рекель\*\*\*\*

\* **ГИУВ МО РФ; ГБУЗ ГП № 209 ДЗМ, Москва**

\*\* **ГБУЗ ГП № 195 ДЗМ, Москва**

\*\*\* **ПК № 230 ДЗМ, Зеленоград**

\*\*\*\* **ФГБУ ПК № 2 УДП РФ, Москва**

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, дисбиоз, антибиотикоассоциированная диарея, пребиотики, масляная кислота.

**И**нфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является ведущей причиной хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Эрадикация *H. pylori* является основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны, что отражено в международных соглашениях (Маастрихтские соглашения 1–3, соответственно 1996, 2000 и 2005 гг.) [1].

Следует иметь в виду, что хеликобактериоз проявляется не только местными эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, но и оказывает системное влияние на организм человека. Инфицирование макроорганизма и длительное персистирование *H. pylori* нарушает микроэкологию пищеварительного тракта и может рассматриваться в качестве фактора, инициирующего и усугубляющего нарушения микробиоценоза толстой кишки [2, 3]. При *H. pylori*-позитивной язвенной болезни дисбиоз кишечника выявляется у 92% пациентов (НИИ питания РАМН), выраженность дисбиотических изменений достоверно связана со степенью обсемененности *H. pylori* [4]. Антихеликобактерная терапия, включающая применение антибиотиков, также приводит к угнетению облигатной микрофлоры и последующей колонизации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта патогенной и условно-патогенной микрофлорой [5].

Дисбиоз толстой кишки может стать причиной развития вторичного иммунодефицита (местного и общего), что в свою очередь вызывает снижение защитных сил организма и является важным фактором в патогенезе *H. pylori*-ассоциированной патологии. При этом важно, что сопутствующие дисбиотические изменения кишечника могут достигать определенного критического уровня и превращаться в самостоятельный фактор агрессии. В этих условиях прогрессивно нарастает выраженность клинических симптомов воспалительных

заболеваний гастродуоденальной области, удлиняются сроки их существования, утяжеляется общее состояние, ухудшаются показатели результатов лечения и качество жизни пациентов, клиническое течение приобретает часто рецидивирующий характер [6, 7].

Иммуногенная функция нормофлоры заключается в стимуляции синтеза иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов; в активации созревания системы фагоцитирующих мононуклеаров; в повышении содержания комплемента и пропердина, активности лизоцима; выработке бактериальных модулинов. В качестве медиаторов действия бактериальных метаболитов выступают гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, короткоцепочные жирные кислоты. Воздействие микробных метаболитов и медиаторов их действия направлено на модуляцию пролиферации, дифференцировки, апоптоза и метаболических реакций эукариотических клеток. Нормофлора способна воздействовать на дифференцировку Т-хелперов и таким образом влиять на соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. S. Roos, C. Johnson (2003 г.) показали, что некоторые штаммы лактобактерий обладают кислотоустойчивостью и антагонизмом к *H. pylori in vivo* и *in vitro*. *Lactobacilli* spp., как и *Bifidobacterium* spp., выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка [8–10].

Исследования последних лет показали, что препараты, улучшающие микробиоценоз кишечника, не только повышают эффективность эрадикационной терапии, но и предупреждают развитие и позволяют в значительной степени снизить побочные эффекты антибиотиков, входящих в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, такие как антибиотикоассоциированная диарея, тошнота, неприятный привкус в ротовой полости и т. п. [10–14].

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры, кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как единая экосистема и целостный метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных

Таблица 1

Известные метаболические эффекты КЦЖК, синтезируемых эндосимбионтной микрофлорой		
Конечный метаболит	Группа бактерий продуцентов	Основные метаболические эффекты КЦЖК
Уксусная кислота (ацетат)	<i>Bacteroides, bifidobacteria, eubacteria, lactobacilli, clostridia, rumminococci, peptococci, veillonella, peptostreptococci, propionobacteria, fusobacteria, butyrivibrio</i>	Усиление местного иммунитета Субстрат липогенеза Антибактериальное действие
Пропионовая кислота (пропионат)	<i>Bacteroides, propionibacterium, veillonella</i>	Антибактериальное действие Блокировка адгезии патогенов к эпителию Субстрат глюконеогенеза Торможение синтеза холестерина в гепатоцитах
Масляная кислота (бутират)	<i>Clostridia, fusobacteria, butyrivibrio, eubacteria, peptostreptococci</i>	Усиление местного иммунитета Энергообеспечение эпителия Поддержание ионного обмена Регуляция дифференцировки и пролиферации эпителия

метаболитов, среди которых наиболее важную роль играют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК — основной продукт микробной ферментации анаэробными бактериями углеводов, жиров и белков. К ним относятся уксусная (C<sub>2</sub>), пропионовая (C<sub>3</sub>), изомаляная, масляная (C<sub>4</sub>), изовалериановая, валериановая (C<sub>5</sub>), изокапроновая и капроновая (C<sub>6</sub>) кислоты [7, 15, 16].

Неразветвленные КЦЖК — уксусная, пропионовая и масляная — образуются при анаэробном брожении углеводов, тогда как метаболизм белков ведет к образованию разветвленных кислот — изомаляной (из валина) и изовалериановой (из лейцина). В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК достигается в проксимальных отделах толстой кишки 70–140 ммоль/л — самом мощном биокорректорном участке желудочно-кишечного тракта. В дистальной части содержание КЦЖК снижается до 20–70 ммоль/л [16].

КЦЖК участвуют в регуляции большинства физиологических эффектов облигатной микрофлоры толстой кишки. Так, они являются основным источником питания для колоноцитов, обеспечивая их энергией (на 70%), стимулируют регенерацию эпителия, обладают антибактериальной активностью, обеспечивают баланс микробной экосистемы, препятствуя ее контаминации патогенной микрофлорой, поддерживают детоксицирующую функцию печени за счет участия в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, обладают антиканцерогенным и антивирусным действием, оказывают влияние на экспрессию генов в колоноцитах, являются активным модулятором иммунной системы, регулируют моторную функцию кишечника (табл. 1) [16–18].

КЦЖК выступают в роли триггера и запускают множество физиологических и клинических эффектов на разном удалении от места их синтеза. Такие молекулы принято относить к химическим сигнальным веществам. На слизистой оболочке ЖКТ, в том числе и в гастродуоденальной зоне располагаются рецепторы, которые «распознают язык» химического сигнала КЦЖК. Многообразное действие КЦЖК и клинические проявления этого действия позволяют относить моле-

кулы КЦЖК к классу универсальных сигнальных химических носителей и передатчиков информации в организме человека. Несмотря на то, что все КЦЖК участвуют в обеспечении основных функций иммунитета, в роли особенно активного иммуномодулятора выступает масляная кислота. Масляная кислота обладает рядом иммуномодулирующих эффектов:

1. Контроль структурной и функциональной целостности клеточного состава толстой кишки и всего организма.
2. Модулирует распознавание и уничтожение собственных мутантных, в том числе и опухолевых клеток, а также вторгшихся микроорганизмов и образуемых ими токсических веществ, способных нарушить генетический гомеостаз.
3. Продукция медиаторов межклеточного взаимодействия:
  - снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкины ИЛ-2, ИЛ-1;
  - стимулирование высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов.
4. Ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1 и активации макрофагального ядерного фактора NF-каппа-би.
5. Уменьшает гамма-интерферон-индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека.
6. Снижает кишечную продукцию СЛК-зависимого ИЛ-8 и кишечную экспрессию Toll-подобного рецептора 4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и который, при избыточной продукции, приводит к проявлению воспалительных заболеваний кишечника.

Основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и лактобактерии, а зубактерии, пептококки, фузобактерии и клостридии (поэтому большинство пробиотиков не влияют на синтез масляной кислоты). Эта КЦЖК активно абсорбируется в цитоплазму колоноцита, где в митохондриях из нее образуется АТФ. 70% энергии идет на обеспечение локальных процессов в толстой кишке, а оставшиеся 30% этой энергии расходуются на нужды целого организма. Рецептор-опосредованным путем масляная кислота инициирует активацию и/или ингибирование локальных и системных иммунных реакций [16].

В России с 2011 г. для лечения различных заболеваний ЖКТ применяется препарат Закофальк®. В состав препарата входит масляная кислота и инулин в дозе 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX. В отличие от ранее известных про- и пребиотиков, которые стимулируют рост нормофлоры толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию КЦЖК, в первую очередь ацетата и пропионата, Закофальк® напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в заданном количестве. Пребиотический комплекс Закофальк® обеспечивает возможность реализации сложного каскада иммунобиологических, метаболических и других свойств, присущих нормально функционирующему микробно-тканевому комплексу кишечника.

Инулин, (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub>, органическое вещество из группы полисахаридов (фруктанов), полимер D-фруктозы, построенный из остатков D-фруктофуранозы, связанных 2,1-бета связями.

Что касается медицинской классификации инулина, в большинстве публикаций его относят к группе растворимых пищевых волокон (не целлюлозный полисахарид). Кроме того, способность инулина избирательно стимулировать бифидо- и лактобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры кишечника, позволяет назвать данное вещество истинным пребиотиком.

При попадании в пищеварительный тракт инулин проходит в неизменном виде в желудок и тонкую кишку. В толстой кишке фруктоолигосахариды являются питательным субстратом исключительно

Таблица 2

## Общая частота побочных эффектов и показатели комплаентности лечения

Симптомы	Основная группа (n = 60)		Группа сравнения (n = 55)	
	7-й день	14-й день	7-й день	14-й день
Диарея	0	0	34 (68%)	41 (82%)
Метеоризм	14 (23,3%)	7 (11,7%)	34(68%)	41 (82%)
Тошнота	1(1,7%)	3 (5%)	7 (12,7%)	11 (20%)
Головная боль	0	2 (3,3%)	2 (3,6%)	7 (12,7%)
Преждевременно прекратили лечение вследствие нежелательных событий	0		9 (18%)	
Комплаентность (приняли > 90% таблеток)	53 (88,3%)		17 (30,9%)	

для бифидобактерий и отдельных видов лактобацилл, которые обладают ферментной системой бета-фруктозидаз, позволяющей им расщеплять фруктоолигосахариды до масляной кислоты. Таким образом, инулин выступает не только как селективный пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки, но и как промотер синтеза эндогенной масляной кислоты.

Растительные волокна инулина, будучи нерастворимыми в тонкой кишке, в толстой кишке создают дополнительные площади (помимо поверхности слизистой оболочки), к которым фиксируются сахаролитические бактерии. Благодаря этому в просвете толстой кишки во много раз возрастает число мест для адгезии и формирования микроколоний лакто- и бифидобактерий, что приводит к значительному увеличению количества присутствующих на единицу объема кишки микроорганизмов, и, как следствие этого, резко возрастает метаболическая активность кишечного содержимого с образованием различных важных для организма энергетических и пластических субстанций. *Lactobacilli* spp., как и *Bifidobacterium* spp., выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка.

Масляная кислоты  $C_3H_7COOH$  является органической кислотой, вырабатываемой в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов. Бутират используется организмом в качестве энергетического субстрата для обеспечения процессов пролиферации и дифференцировки колоноцитов, для энергообеспечения ферментативных процессов индигенной флоры. Именно эта кислота контролирует механизмы, инициирующие апоптоз ненужных в функциональном отношении колоноцитов и раковых клеток, модулирует экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл, нивелирует действие супероксидных радикалов. Масляная кислота играет основную роль в обеспечении локальных и системных иммунных механизмов: путем активации локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А местно и системно, модулирования цитокиновых профилей и активации синтеза интерферона. Масляная кислота, являясь универсальным сигнальным химическим носителем передачи информации в организме человека, регулирует адаптивные реакции не только на уровне микробиоценоза толстой кишки (предупреждает развитие кишечного дисбиоза), но и оказывает общее иммуномодулирующее действие.

Клинически манифестной формой кишечного дисбиоза при проведении эрадикационной терапии является антибиотикоассоциированная диарея. На базе городских поликлиник г. Москвы было проведено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование по изучению влияния препарата Закофальк® на эффективность и переносимость эрадикационной терапии.

Целью настоящего исследования было изучение влияния пребиотического комплекса Закофальк® на результаты эрадикационной терапии и его эффективности по предупреждению развития антибио-

тикоассоциированной диареи при проведении антихеликобактерной терапии у пациентов, имеющих прогностические факторы неблагоприятного течения раннего постэрадикационного периода.

### Материал и методы исследования

В рамках сравнительного открытого рандомизированного исследования было обследовано 115 человек (мужчин — 52, женщин — 63), средний возраст 42,5 лет (20–65 лет).

Критерии включения: больные язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения с наличием язвенного дефекта в желудке или в двенадцатиперстной кишке; наличие не менее двух факторов риска развития антибиотикоассоциированной диареи (постинфекционный синдром раздраженного кишечника, сахарный диабет 2-го типа, указание в анамнезе на проведение антибактериальной терапии вне связи с основным заболеванием в течение ближайших 6 месяцев, хронические заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, длительный прием гормональных или химиотерапевтических препаратов, синдром короткой тонкой кишки, дивертикулярная болезнь толстой кишки, онкологические заболевания толстой кишки в анамнезе).

Обследование включало: клиническое наблюдение в динамике, проведение эзофагогастродуоденоскопии с взятием гастробиоптатов слизистой оболочки края язви с последующей их гистобактериоскопией и проведением уреазного теста (до и через 4 недели от окончания эрадикационной терапии). В ходе исследования анализировались результаты исследования состава кишечной микрофлоры. Исследование иммунного статуса включало определение в сыворотке крови IgG, IgM, IgA, IgE.

После включения в исследование больные были рандомизированы на две группы. Пациенты основной группы (60 человек) помимо препаратов эрадикационной терапии (Нексиум 20 мг 2 раза + кларитромицин 500 мг 2 раза + амоксициллин 1000 мг × 2 раза 14 дней) получали Закофальк® 3 таблетки в сутки, а больные группы сравнения (55 человек) — ту же терапию, но без применения препарата Закофальк®. До начала терапии нарушений кишечной моторики (поносов либо запоров) ни у кого не было.

### Результаты и их обсуждение

Через 7 дней от включения в исследование при повторном опросе и осмотре синдром кишечной диспепсии, индуцированный проведением эрадикационной терапии, был отмечен у 34 (68%) пациентов группы сравнения: вздутие — 25, урчание — 28; жидкий стул до 3 раз в сутки — 25, жидкий стул более 3 раз в день — 9. Девять пациентов этой группы (18%) в течение первой недели лечения отказались от дальнейшего приема антибиотиков. При этом в основной группе, пациенты которой получали Закофальк®, не было зафиксировано возникновение диареи, а вздутие или урчание живота было отмечено лишь у 14 пациентов (23,3%). По завершении антибиотикотерапии на 14-й день лечения 41 (82%) пациент группы сравнения отмечал послабление стула от 3 до 5–7 раз в сутки. У 7 (11,7%) пациентов

Таблица 3

Иммуноглобулины	Нормативное значение	Средний показатель иммуноглобулинов в основной группе		Средний показатель иммуноглобулинов в группе сравнения	
		Исходное значение	Через 4 недели	Исходное значение	Через 4 недели
A	0,7–0,4 г/л	0,65 ± 0,2	3,0 ± 0,5	0,72 ± 0,3	0,98 ± 0,2
G	7,0–16 г/л	6,05 ± 0,35	8,02 ± 0,25	6,6 ± 0,5	7,0 ± 0,4
M	0,4–2,3 г/л	0,65 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,52 ± 0,25	1,65 ± 0,5
E	20–100 кЕ/л	64,25 ± 11	43 ± 11	55 ± 21	58 ± 12

Таблица 4

Микроорганизмы	Норма	Исходные значения	На 14-й день лечения
Бифидобактерии	10 <sup>8</sup> –10 <sup>10</sup>	< 10 <sup>8</sup> у 39 чел. (65%)	Норма — 58 чел. (96,7%)
Лактобактерии	10 <sup>5</sup> –10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup> у 42 чел. (70%)	Норма — 55 чел. (91,7%)
Кишечные палочки неполноценные	До 10%	> 10% у 23 чел. (38,3%)	> 10% — нет
Кишечные палочки гемолизующие	0	> 10 <sup>4</sup> — 11 чел. (18,3%)	> 10 <sup>4</sup> — нет
Условно-патогенные энтеробактерии	До 10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> — 3 чел. (5,0%)	> 10 <sup>4</sup> — нет
Стрептококки	До 10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> — 11 чел. (18,33%)	> 10 <sup>4</sup> — нет
Золотистый стафилококк	0	10 <sup>2</sup> — 3 чел. (5,0%)	Нет
Клостридии	0–10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>3</sup> — 2 чел. (3,3%)	> 10 <sup>3</sup> — нет
Грибы рода <i>Candida</i>	0–10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>3</sup> — 15 чел. (25%)	> 10 <sup>3</sup> — нет

Таблица 5

Микроорганизмы	Норма	Исходные значения	На 14-й день лечения
Бифидобактерии	10 <sup>8</sup> –10 <sup>10</sup>	< 10 <sup>8</sup> у 35 чел. (63,6%)	Норма — 18 чел. (32,7%)
Лактобактерии	10 <sup>5</sup> –10 <sup>7</sup>	< 10 <sup>5</sup> у 45 чел. (81,8%)	Норма — 10 чел. (18,2%)
Кишечные палочки неполноценные	До 10%	> 10% у 23 чел. (38,3%)	> 10% у 27 чел.
Кишечные палочки гемолизующие	0	> 10 <sup>4</sup> — 11 чел. (18,3%)	> 10 <sup>4</sup> у 23 чел. (41,8%)
Условно-патогенные энтеробактерии	До 10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> — 3 чел. (5,0%)	> 10 <sup>4</sup> у 17 чел. (30,9%)
Стрептококки	До 10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> — 11 чел. (18,33%)	> 10 <sup>4</sup> у 27 чел. (49,1%)
Золотистый стафилококк	0	10 <sup>2</sup> — 3 чел. (5,0%)	10 <sup>2</sup> –10 <sup>4</sup> у 5 чел. (9,1%)
Клостридии	0–10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>3</sup> — 2 чел. (3,3%)	> 10 <sup>3</sup> у 9 чел. (16,4%)
Грибы рода <i>Candida</i>	0–10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>3</sup> — 15 чел. (25%)	> 10 <sup>3</sup> у 37 чел. (67,3%)

Таблица 6

Морфологический признак	До лечения (n = 60)	После лечения (n = 60)
Нейтрофильная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	12 (20%) 21 (35%) 27 (45%)	27 (45%) 20 (33,3%) 13 (21,7%)
Лимфоцитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	6 (10%) 25 (41,7%) 29 (48,3%)	35 (58,3%) 16 (26,7%) 9 (15%)
Плазмоцитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	7 (11,7%) 30 (50%) 23 (38,3%)	2 (3,3%) 45 (75%) 13 (21,7%)

основной группы отмечалось учащение дефекаций до 5 раз в сутки. Таким образом, включение препарата Закофальк® в схему эрадикационной терапии улучшает переносимость лечения антибиотиками

даже у пациентов с высоким риском антибиотикоассоциированной диареи (табл. 2).

Исходный уровень сывороточных иммуноглобулинов не имел значимых отличий в основной группе и группе сравнения, средние его значения были незначительно снижены. Уровень IgE был повышен только у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с наличием участков лимфоидной гиперплазии в антральном отделе желудка, средний его уровень в основной группе составил 64,25 ± 11 кЕ/л и 55 ± 12 кЕ/л в группе сравнения. После проведения эрадикационной схемы лечения с включением препарата Закофальк® у пациентов основной группы наблюдалась небольшая тенденция к повышению уровня IgA до 3,0 ± 0,5 г/л (исходный 0,65 ± 0,2 г/л) и значительное снижение IgE до 43 ± 11 кЕ/л. У пациентов группы сравнения такой тенденции не наблюдалось. Повышение сывороточного IgA может отражать повышение секреторного IgA на слизистой оболочке желудка, что свидетельствует об усилении реакций местного иммунитета. Снижение уровня IgE, по-видимому, связано с усилением протективной и детоксицирующей функций эндосимбиотных бактерий. Повышение сывороточных IgA и снижение IgE после лечения

Таблица 7

## Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки краев язв до лечения у пациентов группы сравнения

Морфологический признак	До лечения (n = 55)	После лечения (n = 46)
Нейтрофильная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	14 (25,5%) 18 (32,7%) 23 (41,8%)	18 (39,1%) 17 (37%) 11 (23,9%)
Лимфоцитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	7 (12,7%) 30 (54,6%) 18 (32,7%)	11 (23,9%) 23 (50%) 12 (26,1%)
Плазмоцитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	7 (12,7%) 28 (50,9%) 20 (36,4%)	10 (21,7%) 25 (54,4%) 11 (23,9%)

препаратом Закофальк® сочеталось со стабильным исчезновением клинических признаков обострения и эндоскопически подтвержденным рубцеванием язв у всех пациентов основной группы (табл. 3).

При микробиологическом исследовании фекалий в исходном периоде достаточно выраженные изменения соотношения представителей кишечной микрофлоры выявлены у большинства обследованных больных в обеих группах, в первую очередь отмечалось снижение уровня бифидо- и лактобактерий. После курса эрадикационной терапии у пациентов, принимавших Закофальк®, выявлено достоверное увеличение количества бифидобактерий и лактобактерий, а также достоверное уменьшение количества патогенных и условно-патогенных бактерий. В группе сравнения обращает внимание угнетение микробного роста представителей нормальной кишечной микрофлоры и увеличение степени дисбиоза кишечника. Таким образом, полученные данные в очередной раз подтверждают отрицательное влияние стандартной эрадикационной терапии на микробный состав кишечника, что имеет особое значение для пациентов с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, увеличивающими риск развития кишечного дисбиоза и его клиническое проявление — антибиотикоассоциированной диарее (табл. 4, 5).

Достижение эрадикации *H. pylori* было зафиксировано у 52 (86,7%) пациентов основной группы и у 17 (31%) из группы сравнения, что может зависеть от более четкого соблюдения комплаентности терапии, а также способности препарата Закофальк® потенцировать противовоспалительный эффект антибиотиков.

Проводилась морфологическая оценка из краев язвенных дефектов до начала антихеликобактерной терапии и по ее завершении. Полученные данные свидетельствуют, что включение в терапию препарата Закофальк® приводит к улучшению клеточного состава слизистой оболочки в краях язвы. Так, значительно уменьшается нейтрофильная и лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, что свидетельствует об уменьшении воспалительного и иммуновоспалительных процессов (табл. 6, 7).

## Выводы

Результаты исследования показывают несомненное преимущество комплексного лечения язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, с включением пребиотика Закофальк® по сравнению со стандартной эрадикационной схемой.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Антихеликобактерная терапия сопровождается развитием антибиотико-ассоциированных нарушений кишечной микрофлоры у большинства пациентов.

2. Назначение препарата Закофальк® снижает риск развития осложнений антихеликобактерной терапии; способствует улучшению показателей собственно эрадикации.
3. Эффект препарата Закофальк® проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника, а также восстановлением ее метаболической активности.
4. Включение препарата Закофальк® позволяет существенно потенцировать противовоспалительный эффект эрадикационной терапии. ■

## Литература

1. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003. 412 с.
2. Корсунский А. А., Щербаков П. Л., Исаков В. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М.: Медпрактика-М, 2002. 168 с.
3. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб: ИнформМед, 2011. 572 с.
4. Захаренко С. М., Суворов А. Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? // *Consillium medicum*. 2009. № 8. № 11. С. 47–51.
5. Хромова С. С., Шкопоров А. Н., Ефимов Б. А. и др. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции // *Вопр. детск. диетол.* 2005; 3 (1): 92–96.
6. Хорошилова Н. В. Иммунотерапевтические аспекты применения пробиотиков в клинической практике // *Лечащий Врач*. 2003. № 2. С. 71–74.
7. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. СПб: ИнформМед, 2009. 276 с.
8. Allen S. J., Okoko B., Martinez E., Gregorio G., Dans L. F. Probiotics for treating infectious diarrhoea // *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD003048. Pmid 15106189.
10. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study // *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39: 692–698.
9. Roy Fuller & Gabriela Perdigon «Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health», Blackwell Publishing, 2003.
11. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // *РМЖ*. 2000. № 13, 14.
12. Корниенко Е. А., Дроздова С. Н., Серебряная Н. Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // *Детская гастроэнтерология и нутрициология*. 2005. Т. 13, № 3. С. 38–39.
13. Щербаков П. Л., Кашников В. С., Корниенко Е. А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // *Лечащий Врач*. 2010; 7: 6–11.
14. Tong J. L., Ran Z. H., Shen J., Zhang C. X., Xiao S. D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 155–168.
15. Ардатская М. Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // *Фарматека*. № 12. С. 62–68.
16. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // *Клин. перспективы гастроэнт. и гепатологии*. 2011. № 3. С. 20–29.
17. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (11): 1604–1610.
18. Walker W. A. Role of Nutrients and Bacterial Colonisation in the Development of Intestinal Host Defence // *J Paediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (Suppl. 2): S2–S7.