



# Инновационные подходы к лечению кислотозависимых заболеваний

Соляная кислота, наряду с инфицированием *Helicobacter pylori*, является ведущим агрессивным фактором, вызывающим развитие пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки и играющим важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, неязвенной диспепсии, хронического и острого панкреатита. Эффективное лечение этих заболеваний невозможно без подавления кислотного фактора. В настоящее время считается обоснованным применение только ингибиторов протонной помпы. Из них современным требованиям в большей степени отвечает препарат нового поколения пантопразол (Контролок®), который отличается высокой биодоступностью, быстрым и стабильным эффектом, отсутствием взаимодействия с другими препаратами. С целью эрадикации инфекции *H. pylori* было рекомендовано новое направление, поддерживаемое четвертым Маастрихтским соглашением: дополнительное включение в схему лечения пробиотиков, в частности содержащего бифидо- и лактобактерии препарата РиоФлора Баланс Нео. Этот препарат, повышая иммунологический статус слизистых оболочек и нормализуя баланс микрофлоры кишечника, улучшает эрадикацию *H. pylori* и позволяет избежать диареи, связанной с применением антибиотиков, в том числе диареи, вызванной *Clostridium difficile*.



Профессор  
Э.П. Яковенко

В начале своего выступления д.м.н., профессор Эмилия Прохоровна ЯКОВЕНКО (заведующая кафедрой гастроэнтерологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва) отметила, что соляная кислота играет ведущую роль в патогенезе

## Терапия кислотозависимых заболеваний: практический подход к выбору ИПП

незе не только пептических язв (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), но и многих других заболеваний, в том числе эрозивного гастродуоденита, гастро- и дуоденопатии, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), неязвенной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического и острого панкреатита и синдрома короткой тонкой кишки.

Гиперпродукция соляной кислоты сопровождается:

- развитием спазма привратника, повышением внутрижелудочного давления, формированием язвенноподобного болевого синдрома;

- повышением агрессивности желудочного содержимого с образованием язв, эрозий и желудочной метаплазии в луковице двенадцатиперстной кишки;
- развитием рефлюкс-эзофагита при наличии несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера и забросов кислого желудочного содержимого в пищевод;
- повышенной продукцией гастроинтестинальных гормонов, участвующих в регуляции панкреатической секреции, моторики билиарной системы и кишечника, что приводит к обострению хронического панкреатита, развитию спастической дискинезии толстой кишки с запорами,



## Сателлитный симпозиум компании «Никомед»

функциональным расстройством желчного пузыря и билиарных сфинктеров;

- закислением дуоденального содержимого с развитием относительной ферментативной недостаточности.

В механизме абдоминальных болей на первом месте стоит повышение давления в полом органе. Если перед привратником  $\text{pH} < 2,5$ , привратник открывается, только когда произойдет ощелачивание и  $\text{pH}$  достигнет 2,5. Если кислотность остается высокой и привратник не открывается, повышается внутрижелудочное давление, стенки желудка растягиваются и возникающая перистальтическая волна вызывает так называемую голодную боль. Как только соляную кислоту разбавили питьем, пищей, содой, привратник открылся, эвакуация прошла и боль отступила. Таким образом, в патогенезе эпигастрального болевого синдрома соляная кислота играет особую роль.

Больных с повышенной кислотностью и спазмированным привратником, даже при слабо выраженных клинических проявлениях и катаральных изменениях без язв и эрозий в антральном отделе, надо обязательно обследовать на наличие *H. pylori* и кардинально лечить на ранних этапах развития хеликобактерного процесса. Если при эндоскопии не был сделан тест на *H. pylori*, больного нужно направить на определение антител класса G к *H. pylori*. При подтверждении инфицирования необходима эрадикация инфекции, поскольку *H. pylori* снижает защитные свойства слизистой оболочки. Даже незначительное повышение кислотности (а *H. pylori* сам по себе повышает кислотность) вызывает у больного развитие эрозий, язв в антральном отделе и луковице двенадцатиперстной кишки, которая защищается от сброса кислого желудочного содержимого желудочной ме-

таплазией. Если не проводить эрадикацию *H. pylori* при «функциональной диспепсии», позднее возникнут тяжелые структурные изменения, которые труднее восстанавливать.

Профессор Э.П. Яковенко обратил внимание на такой важный момент, как применение прокинетики у больных с кислотозависимыми болями и диспепсией (быстрое насыщение, распирание в эпигастрии). Если использовать эти препараты, не снижая кислотность, то кислое содержимое будет поступать в двенадцатиперстную кишку и «обжигать» луковицу до тех пор, пока кислота не нейтрализуется щелочным панкреатическим секретом. Поэтому прокинетики обычно требуют совместного назначения с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Если открыть привратник ИПП, то и прокинетик не понадобится.

Роль соляной кислоты в развитии рефлюкс-эзофагита хорошо известна. При закрытом привратнике и недостаточности нижнего пищеводного сфинктера кислое содержимое забрасывается перистальтической волной в пищевод. Сначала развивается неэрозивный рефлюкс-эзофагит, затем эрозивный.

После попадания соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку в секреторный процесс вовлекается поджелудочная железа. При хронических панкреатитах, когда любая стимуляция панкреатической секреции приводит к обострению, необходимо блокировать продукцию соляной кислоты, обеспечивая тем самым покой больному органу. Кроме того, под действием соляной кислоты луковица выбрасывает огромное количество гастроинтестинальных гормонов, которые стимулируют моторику кишки, вызывая ее гипертонус, в частности спастическую дискинезию толстой кишки. Больным язвенной болезнью помимо язвенных болей свойственны

Соляная кислота играет ведущую роль в патогенезе не только пептических язв, но и многих других заболеваний, в том числе эрозивного гастродуоденита, гастро- и дуоденопатии.

запоры, вздутие живота, боли в левой, правой подвздошной области, овечий кал. По сути формируется синдром раздраженной кишки (СРК) с запором. (За рубежом в диагнозе пишут: «Синдром перекреста: язвенная болезнь и синдром раздраженной кишки с запором». Этот кишечный синдром называют также «СРК-подобное нарушение с запором».) Кроме того, соляная кислота является стимулятором моторики билиарной системы, поэтому при повышенной кислотности невозможны функциональные нарушения сфинктера Одди, желчных и панкреатических протоков, у больных могут возникать билиарные боли или приступы, напоминающие боль при остром панкреатите, хотя структурных изменений в поджелудочной железе не происходит. Важно понимать, что при  $\text{pH} < 6-5$  ферменты тонкой кишки не работают, а при  $\text{pH} = 4$  полностью инактивируются. У больных с высокой кислотностью при кислотозависимом заболевании обязательно развивается относительная ферментативная недостаточность – появляются поносы. В такой ситуации назначать больному ферменты для улучшения пищеварения бесполезно: они не работают в кислой среде. Если же снизить кислотность, то заработают свои ферменты. К частым причинам язв желудочно-кишечного тракта и кровотечений относят *H. pylori*, НПВП и тяжелые стрессовые ситуации. Но есть и более редкие причины: заболевания, сопровождающие-



ся повышением сывороточного гастрина, – синдром Золингера – Эллисона, множественная эндокринная неоплазия, резекция тонкой кишки; заболевания, сопровождающиеся повышением сывороточного гистамина, – системный мастоцитоз, базофильная лейкоцитоз, гиперплазия тучных клеток/базофилов; вирусные и другие инфекции, болезнь Крона, нарушения абдоминального кровотока, генетические нарушения (амилоидоз III типа, порфирия). Глюкокортикостероиды, по последним данным, не обладают язвенным эффектом, но могут отягощать течение тех кислотозависимых заболеваний, которые имеются у больного. Поэтому они не противопоказаны под прикрытием ИПП у больных с эрозивно-язвенными поражениями.

В патогенезе заболеваний, ассоциированных с инфицированием *H. pylori*, основную роль играет снижение защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки под действием токсинов и продуктов воспаления. Поэтому даже нормальная или сниженная кислотность в условиях хеликобактерной инфекции становится высокой. В связи с этим вопрос, назначать ли ИПП больному с низкой кислотностью при наличии *H. pylori*, решается однозначно: назначать. Не назначают ИПП только при аутоиммунном гастрите. Хеликобактерный гастрит не дает тотальной атрофии и тотальной депрессии кислотообразования, а напротив, стимулирует продукцию соляной кислоты вследствие защелачивания антрального отдела желудка и гипергастринемии. Говоря о патогенезе НПВП-ассоциированных язв, профессор Э.П. Яковенко выделила две фазы:

- обусловленную местнораздражающим действием НПВП, не зависящую от ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и продолжающуюся

в среднем до 2 недель после начала приема НПВП;

- зависящую от ингибирования ЦОГ, которая включается через 10–14 дней от начала приема НПВП.

Вероятность образования подслизистых геморрагий и эрозий, которые в условиях ацидопептической агрессии трансформируются в язвы в начале применения НПВП, уменьшается при использовании препаратов в энтеросолюбивой оболочке, а также при парентеральном или ректальном введении. При использовании селективных НПВП, ингибирующих преимущественно ЦОГ-2, риск образования эрозий и язв во второй фазе меньше, но полностью не исключен, если назначаются большие дозы препарата. Больного, получающего НПВП, необходимо осматривать 1 раз в три месяца, а при появлении симптомов обязательно проводят гастроскопию. Однако 30% и более НПВП-гастропатий протекают бессимптомно.

Следующая группа язв – стрессовые язвы различной этиологии и патогенеза, которые развиваются у 40–100% тяжелых больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Стресс в гастроэнтерологии – это падение артериального давления до 80/40 мм рт. ст. В желудке возникают огромные очаги ишемии. В них перестают продуцироваться соляная кислота и пепсин. Длительные очаги ишемии приводят к более тяжелым структурным изменениям в клетках. Как только гемодинамика нормализована, зоны ишемии, которые еще способны в какой-то степени восстановиться, восстанавливаются, а те, которые не способны, – перевариваются соляной кислотой и пепсином с образованием эрозий и язв. Поэтому для профилактики стрессовых поражений необходимо применять ИПП в парентеральной форме с быстрым эффектом.

Основной целью терапии кислотозависимых заболеваний является

снижение факторов агрессии (продукция соляной кислоты, пепсина) и повышение защитных свойств слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Препаратом выбора признан ингибитор ИПП. Блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина и М-холиноблокаторы в терапии эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки сейчас не используются. Антацидные препараты не влияют на продукцию соляной кислоты и применяются только кратковременно в качестве симптоматических средств. ИПП купируют симптомы заболевания, обеспечивают рубцевание язв и эрозий за счет подавления секреции соляной кислоты и активности пепсина, повышают эффективность эрадикационной терапии при инфекции, вызванной *H. pylori*. Схем эрадикации без ИПП в настоящее время не существует: даже при низкой кислотности необходимо использовать ИПП. При ГЭРБ ингибиторы протонной помпы снижают агрессивность рефлюктанта, при панкреатитах – продукцию панкреатического секрета. ИПП легко проникают в париетальную клетку. При низких значениях pH препарат активизируется и связывается с одной или двумя аминокислотами протонной помпы и полностью блокирует продукцию соляной кислоты на определенный период. Так, пантопразол (Контролок®) связывается с цистеином протонной помпы в позиции 822 и 813, обеспечивая двойную блокаду помпы. При этом восстановление продукции кислоты полностью зависит от самообновления белков протонной помпы.

Отечественный фармацевтический рынок предлагает четыре оригинальных препарата ИПП: омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20 мг. Дженирики имеются у всех названных препаратов, кроме последнего. Лансопразол 30 мг представлен только дженериками. Профессор Э.П. Яковенко реко-



## Сателлитный симпозиум компании «Никомед»

мендовала лечить больных преимущественно оригинальными ИПП. Однако, выбирая препарат ИПП, следует учитывать ряд требований к нему. Во-первых, высокая и стабильная биодоступность, способствующая достижению максимального кислотосупрессивного эффекта начиная с первой принятой дозы. Во-вторых, постоянная линейная предсказуемая фармакокинетика, позволяющая поддерживать максимальный уровень депрессии кислотной продукции на протяжении всего периода приема препарата. К сожалению, большинство ИПП дают максимальную клиническую эффективность только на 7-й день приема. Если проводить эрадикационную схему в течение 7 дней омепразолом, только к 7-му дню можно достичь полного подавления секреции соляной кислоты. В-третьих, низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными препаратами, а также отсутствие кумулятивного эффекта при длительном применении и наличие препарата в парентеральной форме. Современным требованиям к препаратам ИПП в большей степени соответствует пантопразол (Контролок®). Преимущества препарата в лечении кислотозависимых заболеваний следующие:

- постоянная линейная предсказуемая фармакокинетика (максимальный антисекреторный эффект достигается с первым приемом препарата и сохраняется на протяжении всего срока терапии, тогда как омепразол, рабепразол и эзомепразол дают максимальный антисекреторный эффект к 7-му дню терапии);
- длительное (более 12 часов после введения 40 мг) подавление образования соляной кислоты (при двукратном введении позволяет добиться блокады ее секреции на протяжении суток);
- отсутствие лекарственного взаимодействия с другими препаратами;
- наличие парентеральной формы.

Кроме того, Контролок® не взаимодействует с множеством изученных препаратов, тогда как для других препаратов имеется значительно меньше исследований и больше сведений о взаимодействии.

Биодоступность пантопразола с первой таблетки составляет 77% и абсолютно одинакова для первой и последующих доз. После внутривенного введения или приема внутрь пантопразол гарантированно работает 12 часов. Это важно, ведь, чтобы добиться полной блокады кислотной продукции, препарат необходимо вводить каждые 12 часов.

Итак, патогенетическая терапия кислотозависимых заболеваний – это применение ИПП, среди которых в сложных ситуациях предпочтение следует отдавать пантопразолу.

Завершая выступление, профессор Э.П. Яковенко остановилась на показаниях к эрадикации инфекции *H. pylori*. Эрадикационная терапия показана всем, у кого обнаружен *H. pylori*, – при неязвенной диспепсии, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнениях язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки, МАЛТ-лимфоме желудка, атрофическом гастрите, после резекции желудка по поводу рака, больным 1-й степени родства с пациентами с раком желудка, а также по желанию больного. Никому не мешает 10-дневный курс лечения антибиотиками. Единственное, что может навредить, – это развитие аллергических реакций или антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Но если схема эрадикации будет включать висмут или с первого дня будет добавлен пробиотик РиоФлора Баланс Нео, никакой диареи не возникнет.

Профессор Э.П. Яковенко рекомендовала разработанную на кафедре гастроэнтерологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова эрадикационную схему лечения инфекции, вызванной *H. pylori*, включающую два цикла по

7 дней. Первую неделю назначают Контролок® 40 мг за 30 минут до еды 2 раза в день через 12 часов плюс амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (антибиотики принимают во время еды, таблетки надо раскусывать, поскольку они покрыты энтеросолюбильными оболочками). Амоксициллин убивает бактерии, находящиеся вне клетки (под слоем слизи, межклеточно, глубоко в слизистой), к нему редко развивается резистентность. Затем с 8-го по 14-й день принимается Контролок® плюс кларитромицин 500 мг 2 раза в день и тинидазол 500 мг 2 раза в день одновременно во время еды (таблетки надо раскусывать). В период приема антибиотиков рекомендуется соблюдать 12-часовой интервал между завтраком и ужином и употреблять мясные и рыбные блюда с содержанием жира не менее 10–20 г. Кларитромицин действует на внутриклеточные бактерии. Но примерно 15% бактерий под влиянием антибактериальной терапии превращаются в кокковую форму. Это причина неэффективности эрадикации и последующего рецидива инфекции, вызванной *H. pylori*. На кокковую форму *H. pylori* не действует ни один антибиотик. В последующие две недели одновременно с Контролоком назначают Де-Нол® по две таблетки 240 мг два раза в день за полчаса до завтрака и ужина, а также препарат РиоФлора Баланс Нео по одной капсуле два раза в день в течение 10 дней. Де-Нол® убирает кокковую форму *H. pylori* и уничтожает оставшиеся вегетативные формы, а также способствует предупреждению ААД. РиоФлора Баланс Нео повышает иммунологический статус слизистых оболочек и увеличивает синтез иммуноглобулина А на слизистых оболочках, препятствуя адгезии выживших бактерий к слизистой оболочке. Далее больной должен получать ИПП при дуоденальных язвах суммарно 6 недель, при желудочных язвах – в течение 8 недель.

гастроэнтерология





К.м.н.  
С.М. Захаренко

### Роль пробиотиков в эрадикационной терапии

и уменьшение частоты побочных эффектов почти в два раза<sup>1</sup>. Мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых исследований эффективности пробиотиков, полученных при ферментации молочных продуктов, показал значимое улучшение эрадикации на 5–15% при использовании препаратов, содержащих живые микроорганизмы, хотя при этом не было получено заметного эффекта в плане коррекции нежелательных эффектов<sup>2</sup>. Третье исследование, посвященное применению *S. boulardii* (это действующее вещество оригинального препарата Энтерол®), включало 5 рандомизированных исследований. В 4 из них было показано безусловное преимущество пробиотика в плане повышения частоты эрадикации *H. pylori* и во всех 5 – безусловное снижение частоты побочных эффектов. Таким образом, метаанализы доказывают прямое воздействие пробиотиков на эрадикацию *H. pylori*. Например, *S. boulardii* обладают прямым повреждающим действием на *H. pylori*, которые контактируют друг с другом. Но для этого *S. boulardii* должны «проснуться» в желудке. Соответственно их надо принимать курсом, чтобы создать колонию жизнеспособных штаммов на слизистой оболочке желудка. Интересно, что исследования эффективности применения йогурта, содержащего лактобациллы и бифидобактерии, показали, что частота подавления *H. pylori* при использовании йогурта, в состав которого входят бифидобактерии, выше, чем при использовании йогурта с лактобациллами. Эффективность эрадикационной терапии при дополнительном применении пробиотика в среднем увеличивается на 10%, что сопоставимо с результатом при увеличении в 2 раза длительности

антибиотикотерапии. «В 2 раза увеличили длительность терапии антибиотиками, получили 6% прироста, добавили пробиотик – получили минимум 10% прироста», – отметил профессор С.М. Захаренко. Он выразил уверенность, что эти результаты достаточно убедительны и идея применения пробиотиков для повышения уровня эрадикации и коррекции нежелательных эффектов эрадикационной терапии жизнеспособна.

Нежелательные эффекты возникают в первую очередь из-за применения антибиотиков, а также ИПП, которые, снижая уровень кислотности, вмешиваются в пищеварительные процессы в нижних отделах ЖКТ. Антибиотики могут вызывать диарею, оказывая прямое (через стимуляцию моторики ЖКТ, нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике, скрытую индукцию мальабсорбции, аллергические и токсические эффекты) и непрямое повреждающее действие в ЖКТ, прежде всего опосредованно через микрофлору. Три основных патогенетических звена возникновения диареи – нарушение рециркуляции желчных кислот, нарушение всасывания воды и нарушение секреции. Изменение осмотического давления в кишечнике, обусловленное нарушением метаболизма желчных кислот и углеводов, – еще один компонент патогенеза диареи. Уменьшение метаболизма углеводов и энергодифицит, связанный со снижением объема короткоцепочечных жирных кислот, неблагоприятно влияют на проницаемость слизистой оболочки и колонизационную резистентность. В таких условиях в ЖКТ начинают лучше «чувствовать себя» условно-патогенные микроорганизмы, которые не просто увеличи-

<sup>1</sup> Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. № 2. P. 155–168.

<sup>2</sup> Sachdeva A., Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in Helicobacter pylori eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. № 7. P. 720–730.



## Сателлитный симпозиум компании «Никомед»

ваются в численном соотношении, но и начинают продукцию факторов патогенности. Увеличение количества факторов патогенности – это провоспалительный ответ, дополняющий механизмы формирования диареи.

ААД – это три или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств (у большинства больных) или в ближайшие несколько дней после их отмены.

Профессор С.М. Захаренко отметил, что *Staphylococcus aureus* никогда не бывает самостоятельной причиной идиопатической ААД. Грибы рода *Candida* у иммунокомпетентного человека не дают инвазивного роста в слизистую оболочку кишечника. Это «провокаторы» – иммуносупрессанты, проаллергические компоненты, но не самостоятельная причина. Бактерии рода *Salmonella*, как правило, активируются в результате имеющегося носительства на фоне антибиотикотерапии. И наконец, *Clostridium perfringens* и *Klebsiella oxytoca*, которые в нашей стране недооцениваются из-за отсутствия надежной диагностики. Многие гастроэнтерологи заблуждаются, считая, что *K. oxytoca* должна вызывать исключительно геморрагические эрозивные колиты – это лишь 25–35% поражений слизистой оболочки кишечника, связанных с данным возбудителем, а 60–70% – обычный катаральный процесс. Основная причина ААД – *Clostridium difficile* – вызывает наиболее тяжелое острое воспалительное заболевание кишечника – псевдомембранозный колит. В течение последнего десятилетия во всем мире наблюдается всплеск инфекций, вызванных *C. difficile*. В конце 2000 г. был выявлен новый, более токсичный, характеризую-

щийся быстрой продукцией спор и резистентный к фторхинолонам штамм *C. difficile*, относящийся к BI/NAP1/027 рибатипу с двукратным увеличением риска развития летального исхода в течение 30 суток (до 50% при вспышке в Канаде). В Европе до 8–10% возбудителей *C. difficile* относятся к этому штамму. Скоро он появится у нас.

Таким образом, ААД связана с активацией в кишечнике приблизительно 7–30 микроорганизмов, которые в виде микробной полиассоциации начинают работать против нормальных ферментативных процессов.

ААД могут вызвать почти все антибиотики, но чаще идиопатическая диарея связана с приемом амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, ампициллина, макролидов (антибиотики, применяемые для эрадикации *H. pylori*), реже – с лечением фторхинолонами. Причины развития инфекции *C. difficile* иные. Это клиндамицин, цефалоспорины и карбапенемы, которые обычно считаются безопасными, а с точки зрения неблагоприятного течения – сочетание макролидов и аминопенициллина – стоят в самом высоком ряду риска. Частота ААД варьирует от 5 до 39% в зависимости от предрасположенности, возраста, класса используемых препаратов. «Золотой стандарт» эрадикации *H. pylori* – сочетание ИПП с антибиотиками – повышает риск развития первичного эпизода ААД, в том числе псевдомембранозного колита. Поэтому профилактика ААД заложена в четвертом Маастрихтском соглашении.

Для профилактики идиопатической ААД, вызываемой 7–30 активными микробами, выбрать антибиотик, который точно сработал бы, невозможно. Поэтому приходится выбирать пробиотическое или пребио-

тическое воздействие. Пребиотики работают через ферментативную активность микрофлоры, находящуюся в условиях супрессии. Они менее обоснованы, поскольку нужно ежедневно вводить живые активные пробиотики.

Обосновывая целесообразность применения пробиотиков, профессор С.М. Захаренко обратил внимание на то, что у 78% больных, получающих антибиотикотерапию, клостридии в кишечнике начинают продуцировать токсины, но в большинстве случаев это клинически незначимо. И только 7% больных доходят до диареи. Назначение пробиотиков за 3 дня до начала применения антибиотика снижает число таких больных до 2,9%, то есть борется с помощью пробиотиков можно и нужно. Важно помнить, что не работают короткие курсы и минимальные дозы пробиотиков. Как показали результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования<sup>3</sup>, при лечении максимальными дозами пробиотика по сравнению с плацебо частота ААД снижалась с 44 до 15%, а частота диареи, ассоциированной с *C. difficile*, – с 23 до 1,2%. Профессор С.М. Захаренко представил данные о снижении частоты ААД с 25–49 до 0,5% при использовании полимикробного препарата на основе лакто- и бифидобактерий Omni-BIOTIC в высокой дозе в течение 10 суток<sup>4,5</sup>.

Сегодня назначаются пробиотики с компенсирующими, регулирующими и восполняющими целями. Обычно выбирается бифидо- и лактофлора, поскольку она является синергистом нормальной микрофлоры. Часто фигурируют энтерококки или стрептококки как синергисты бифидо- и лактофлоры. Именно они обычно берут на себя утраченные ферментативные свойства бифидо- и лактобацилл.

гастроэнтерология

<sup>3</sup> Gao X.W., Mubasher M., Fang C.Y. et al. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. № 7. P. 1636–1641.

<sup>4</sup> McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Dig. Dis. 1998. Vol. 16. № 5. P. 292–307.

<sup>5</sup> Lang F.C. Use of a multi-species probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea // Nutrafoods. 2010. Vol. 9. № 2. P. 27–31.



Кроме того, они обладают определенной устойчивостью к антибиотикам. Композиция, состоящая из представителей нормальной микрофлоры, контролирует жизнедеятельность микроорганизмов в кишечнике, их миграцию через слизистую оболочку и плотность популяции. Плотность биопленки уменьшается, патогенные микробы чувствуют себя хуже. Эффекты пробиотиков могут быть прямыми и непрямыми. В четвертом Маастрихтском соглашении акцент сделан на непрямым эффектах пробиотиков. Вместе с тем ответ на каждый штамм пробиотика специфичен.

Профессор С.М. Захаренко представил предварительные результаты собственного исследования применения комплексного препарата РиоФлора Баланс Нео, который содержит 8 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius* в дозе не менее 500 млн ( $5 \times 10^8$ ) КОЕ в 1 капсуле и применяется по 2 капсулы 2 раза в день в течение 10–14 дней. В исследование были включены больные, которые 5–7-дневными курсами принимали амоксициллин или кларитромицин внутрь по поводу бактериальных тонзиллитов и фарингитов. РиоФлору Баланс Нео назначали одновременно с антибиотиком. Микрофлора в условиях антибиотикотерапии не столько погибает, сколько находится в состоянии функционального подавления и в ряде случаев компенсаторно сама пытается «добрать» эту функцию, увеличиваясь в количестве. В ходе исследования было показано, что на фоне антибиотикотерапии общее микробное число в тонкой кишке снижалось. При применении полной дозы препарата РиоФлора Баланс Нео в течение 7–10 дней наблюдалось увеличение в тонкой кишке нормальной флоры – лактококков, зубактерий, руминококков,

бифидобактерий, входящих в состав препарата, и в меньшей степени лактобактерий, хотя общее микробное число не превышало норму, то есть не возникало синдрома перегрузки кишки. У 70% из включенных в исследование больных на фоне антибиотикотерапии в кишечнике обнаруживались кластридии, но в результате комплексной терапии с включением пробиотика РиоФлора Баланс Нео количественные и клинические микробные показатели *C. difficile* не выходили за пределы нормы. У половины пациентов обнаруживался хеликобактер, который на фоне комплексной терапии амоксициллином и пробиотиком РиоФлора Баланс Нео снижался до границ условной нормы. Реакция со стороны энтерококков была незначительной, зато были подавлены превотеллы – негативно ориентированные микроорганизмы тонкой кишки.

На основании представленных данных литературы и собственных исследований профессор С.М. Захаренко рекомендовал лечение пробиотиками при идиопатической АДД и антибиотиками при диарее, ассоциированной с *C. difficile*. Тактика терапии диареи, ассоциированной с *C. difficile*, в 2012 г. изменилась. Длительное течение и высокие риски рецидивов привели к тому, что препаратами выбора остаются метронидазол и ванкомицин. Изменились дозы: метронидазол назначается по 500 мг 3 раза в день до 14 дней, ванкомицин в начале терапии по 125 мг, а не по 250–500 мг, как раньше. Но при тяжелом и крайне тяжелом течении диареи доза увеличивается до 500 мг 4 раза в день. Поскольку контролировать прорастание спор невозможно, нужно обеспечить кишечник невсасываемым антибиотиком, способным подавить *C. difficile*, если она «проснется». Для этого рекомендована ступенчатая терапия ванкомицином, эффективно снижающая риск смерти и последующих рецидивов. Главная проблема *C. difficile*-ассоциированного состояния –

рецидивы, которые, как оказалось, во многом связаны с несовершенством иммунного ответа. Когда нет антитоксических антител, любая активация *C. difficile* приведет к рецидиву. Поэтому терапия *C. difficile*-ассоциированного состояния должна предусматривать длительное применение пробиотиков: Энтерол – 28 дней, Линекс – 3–4 недели.

При выборе препаратов предпочтение следует отдавать поликомпонентным, в составе которых больше лактобацилл, таким как РиоФлора Баланс Нео. В пробиотическом комплексе РиоФлора Баланс Нео штаммы подобраны по способности ингибировать *C. difficile*. При дозе 4 капсулы в день достигается рекомендуемая суточная доза  $10^9$  КОЕ. Минимальная длительность терапии 7 суток совпадает с проведением собственно эрадикационной терапии. Но обычно рекомендуется 14-дневный курс, а при наличии факторов риска – до 4–12 недель.

Обобщая представленные данные, профессор С.М. Захаренко отметил, что антибиотики необходимо применять против конкретных микроорганизмов с учетом конкретных механизмов действия. В любом случае надо использовать максимум возможностей, предлагаемых пробиотической терапией. В соответствии с Маастрихтским соглашением пробиотическая терапия, дополняющая схему лечения ИПП и антибиотиками, повышает эрадикационную эффективность в отношении *H. pylori* в сочетании с потенциальной возможностью уменьшить частоту выраженности побочных эффектов.

Таким образом, для эффективного лечения кислотозависимых заболеваний органов пищеварения необходимо применять ИПП, антибиотикотерапию для эрадикации *H. pylori*, а также дополнительно назначать пробиотики, в частности препарат РиоФлора Баланс Нео, повышающие частоту эрадикации *H. pylori* и способствующие уменьшению частоты ААД. ●