



Хелинорм – актуальные возможности в профилактике и терапии инфекции *Helicobacter pylori*

На симпозиуме, организованном компанией «Штада» в рамках 43-й научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям» (Москва, 3 марта 2017 г.), эксперты рассмотрели новые возможности профилактики болезней желудка и оптимизации эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с помощью инновационного средства Хелинорм.



Профессор М. Лея

По мнению члена Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты (Corresponding Fellow, European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG), профессора медицинского факультета Латвийского университета Марциса ЛЕЯ (Marcis LEJA), *H. pylori* – один

Helicobacter pylori и микробиота: что мы знаем

из самых обсуждаемых среди гастроэнтерологов микроорганизмов, отношение к которому до сих пор неоднозначное. Тем не менее высказывание профессора Дэвида Грэма о том, что хороший хеликобактер только мертвый хеликобактер, вполне обоснованно¹.

Необходимость проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* нашла отражение в Киотском консенсусе и Маастрихтском соглашении V. В них впервые постулировано, что гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, – инфекционное заболевание и самостоятельная нозологическая единица^{2,3}.

Поскольку эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка, пациентам, инфицированным *H. pylori*, следует предлагать эрадикационную терапию, но

только в отсутствие противопоказаний.

Тем не менее в Маастрихтском консенсусе V приведен ряд исследований, в которых показано, что *H. pylori* может представлять основной, но не единственный микробный триггер заболеваний желудка и другие микроорганизмы могут сыграть существенную роль в развитии осложнений, связанных с гастритом, ассоциированным с *H. pylori*⁴.

Как известно, микрофлора желудка представляет собой хорошо адаптированное нише-специфическое сообщество, представленное различными бактериями (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*)⁵. Эрадикационная терапия *H. pylori* на основе антибактериальных средств может способствовать селекции антиби-

¹ Graham D.Y. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori* // Lancet. 1997. Vol. 350. № 9070. P. 70–71.

² Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.

³ Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.

⁴ Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9560. P. 482–490.

⁵ Hunt R.H., Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease // Gastroenterol. Clin. North Am. 2017. Vol. 46. № 1. P. 121–141.

Сателлитный симпозиум компании Stada

отикорезистентных штаммов нормальной микробиоты.

Изменения в структуре желудочной микрофлоры также зависят от наличия *H. pylori*⁶. Результаты ряда экспериментальных исследований на модели животных и с участием людей (L.E. Wroblewski и R.M. Peek) четко продемонстрировали разницу в микробном пейзаже желудка у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов⁷.

Таким образом, и присутствие *H. pylori*, и эрадикационная терапия

способны отрицательно повлиять на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и привести к краткосрочным и долгосрочным клиническим последствиям.

Снижение эффективности схем эрадикации *H. pylori*, а также побочные эффекты на фоне лечения вызывают озабоченность специалистов и требуют усовершенствования терапии. В Маастрихтском консенсусе IV сообщалось о многообещающем эффекте ряда пробиотиков в снижении частоты побочных эффектов, однако рекомендации по

применению таких пробиотиков отсутствовали.

В Маастрихтском консенсусе V появилась более обнадеживающая информация. Так, некоторые пробиотики эффективны в снижении частоты побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *H. pylori*. Специфические штаммы подбираются с учетом доказанной клинической эффективности. В Маастрихтском консенсусе V также указано, что применение некоторых пробиотиков позволяет повысить эффективность эрадикации *H. pylori*.

Как использовать антагонизм пробиотиков и *Helicobacter pylori* на пользу больного

По данным заведующей кафедрой факультетской терапии Омского государственного медицинского университета, д.м.н., профессора Марии Анатольевны ЛИВЗАН, Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori* – около 90%⁸. Инфицированность *H. pylori* чревата каскадом неблагоприятных реакций, которые впоследствии приводят к хронической воспалительной инфильтрации.

Клинически значимыми исходами инфекции *H. pylori* являются язвенная болезнь, атрофический гастрит и рак желудка.

Безусловно, только инфицирование *H. pylori* для развития заболевания недостаточно. Необходимо учитывать различную патогенность штаммов популяции *H. pylori*, факторы внешней среды, ответ организма-хозяина. Именно от взаимодействия *H. pylori* с факторами внешней среды и реакции макроорганизма зависят особенности формирования воспаления слизистой

оболочки желудка, определяющие весь спектр заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Существенную роль играет топография гастрита. Внимание специалистов должно быть направлено прежде всего на тех пациентов, у которых воспалительный процесс локализуется преимущественно в теле желудка, в связи с высокой вероятностью формирования атрофического гастрита с кишечной метаплазией и рака желудка.

В целях повышения эффективности эрадикации микроорганизма и предупреждения нежелательных явлений при выборе эрадикационной терапии следует учитывать все ее плюсы и минусы. К сожалению, ряд проблем связан с использованием антибактериальной терапии. Это прежде всего рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам и аллергических реакций к ним. Кроме того, рассматривать вопрос эрадикационной терапии *H. pylori* как бактерии, колонизирующей слизистую оболочку желудка, в отрыве от всего микробного пейзажа



Профессор, д.м.н.
М.А. Ливзан

пищеварительного тракта некорректно.

На сегодняшний день имеется солидная доказательная база в отношении различных штаммов лактобактерий, использование которых позволяет профилировать колонизацию *H. pylori*, а при ее наличии контролировать количество микробных тел на поверхности слизистой оболочки желудка⁹. В одном из положений Маастрихтского консенсуса сказано, что *Lactobacillus reuteri* в виде адъювантной терапии уменьшает число побочных эффектов и тем самым повышает эффективность и способствует реализации

⁶ Dong Q., Xin Y., Wang L. et al. Characterization of gastric microbiota in twins // Curr. Microbiol. 2017. Vol. 74. № 2. P. 224–229.

⁷ Wroblewski L.E., Peek R.M.Jr. Helicobacter pylori, cancer, and the gastric microbiota // Adv. Exp. Med. Biol. 2016. Vol. 908. P. 393–408.

⁸ Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models // Dis. Model. Mech. 2017. Vol. 10. № 2. P. 89–104.

⁹ Han Y.M., Park J.M., Jeong M. et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent Helicobacter pylori-associated gastric diseases // Ann. Transl. Med. 2015. Vol. 3. № 9. P. 122.



полного курса эрадикационной терапии¹⁰.

Метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований (РКИ) 2016 г. с участием 2306 пациентов подтвердил, что применение пробиотика в качестве адъювантной терапии статистически достоверно повышает эффективность эрадикации.

В начале 2017 г. в журнале Европейской ассоциации гастроэнтерологов был опубликован систематический обзор с метаанализом 19 РКИ, в которых участвовали 2730 пациентов. Результаты продемонстрировали статистически значимое повышение эффективности эрадикации и снижение частоты побочных эффектов на фоне приема пробиотиков. Метаанализ 30 РКИ показал, что добавление пробиотиков повышает эффективность эрадикации на 12,2%, снижая риск развития антибиотико-ассоциированных побочных эффектов в виде диареи, тошноты, боли в эпигастральной области.

Пробиотические штаммы *Lactobacillus* стимулируют иммун-

ный ответ в отношении патогенных бактерий, а ряд пробиотических штаммов демонстрирует антагонизм к такому условному патогену, как *H. pylori*. В Маастрихтском консенсусе V говорится, что пробиотики угнетают *H. pylori* за счет нескольких механизмов, включая колонизационную резистентность и выработку веществ, препятствующих колонизации *H. pylori*. Был проведен ряд метаанализов РКИ, посвященных оценке роли пробиотиков в повышении эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Эффективность доказана лишь в отношении определенных штаммов *L. reuteri*, бифидобактерий и *Saccharomyces boulardii*.

Добавление *L. reuteri* к стандартной терапии *H. pylori*-инфицированным пациентам позволяет снизить уровень колонизации *H. pylori*. Через восемь недель после лечения отмечается достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня воспаления в виде уменьшения выраженности инфильтрации слизистой оболочки желудка лим-

фоцитами и плазматическими клетками¹¹. Продemonстрировано также значимое снижение симптомов диспепсии на фоне использования пробиотических штаммов *L. reuteri*.

Профессор М.А. Ливзан уточнила, что специально подобранный штамм лактобацилл *L. reuteri* DSMZ17648 характеризуется способностью специфично связываться с *H. pylori* и образовывать коагрегаты. Это позволяет снижать подвижность *H. pylori* и способность к адгезии к слизистой оболочке желудка.

Таким образом, пробиотики способствуют профилактике заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, и в качестве терапии сопровождения повышают эффективность и безопасность эрадикационной терапии. Пробиотические штаммы *L. reuteri* уменьшают частоту и выраженность побочных эффектов и повышают эффективность эрадикации *H. pylori* за счет прямого антагонистического влияния на бактерию.



Профессор, д.м.н.
Д.С. Бордин

Применение пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее

ного тракта Московского клинического научного центра, главного внештатного гастроэнтеролога Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессора Дмитрия Станиславовича БОРДИНА, *H. pylori* – одна из наиболее частых инфекций человека, длительное персистирование которой в желудке способно приводить к развитию ряда заболеваний – хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, МАЛТ-лимфомы и аденокарциномы желудка. Опи-

сана зависимость между степенью воспаления и уровнем колонизации желудка *H. pylori*¹². Этим объясняется широкий спектр последствий инфицирования.

Безусловно, эрадикация *H. pylori* устраняет воспаление, а раннее лечение предотвращает прогрессирование предраковых изменений. Вместе с тем эксперты признают, что широкое использование антибиотиков в эрадикационных схемах сопряжено со значительными проблемами. Среди них снижение эффективности лечения, обуслов-

По словам заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеваритель-

¹⁰ Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 32. № 9. P. 1069–1079.

¹¹ Emara M.H., Mohamed S.Y., Abdel-Aziz H.R. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // Therap. Adv. Gastroenterol. 2014. Vol. 7. № 1. P. 4–13.

¹² Stolte M., Stadelmann O., Bethke B., Burkard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion // Z. Gastroenterol. 1995. Vol. 33. № 2. P. 89–93.

Инновация, разработанная немецкими учеными*

НОВИНКА

ПРОИЗВЕДЕНО ИЗ СЫРЬЯ PYLORASS™

Торговая марка Organobalance GmbH (Берлин, Германия)



● Курс 4 недели

* Состав Хелинора (Pylorass) уникален, среди БАД, реализуемых в России по данным IMS на декабрь 2016 г.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт»,

РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5, лит. В, пом. 7-Н

(адрес производства: Б – 634034, Томская обл., г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, стр.2).

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм»,

РФ, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, д. 7,

тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13

Свидетельство о государственной регистрации:

№ - RU.77.99.88.003.E.004273.09.16 от 27.09.2016 г.

ТУ 9197-010-56264254-14

Продукт прошел добровольную сертификацию.

Имеются противопоказания. Реклама.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.



ленное формированием резистентности *H. pylori* к антибиотикам, применяемым как в схемах антихеликобактерной терапии, так и на популяционном уровне. В Киотском консенсусе отмечена обеспокоенность по поводу негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека. Речь, в частности, идет о росте аллергических заболеваний, ожирения, нарушении состава кишечной микробиоты.

Кроме того, значительное увеличение потребления антибиотиков в условиях массовой эрадикации *H. pylori* неминуемо приведет к росту резистентности иной опасной микрофлоры, несущей угрозу человеку¹³. Именно поэтому использование пробиотиков рассматривается как альтернатива либо дополнение к эрадикационной терапии или превентивная стратегия³. Проводятся исследования пробиотических культур различного происхождения. Изучаются механизмы влияния разных штаммов бактерий на *H. pylori*.

Среди пробиотиков наиболее перспективным считается *L. reuteri*, характеризующийся антихеликобактерной активностью. Последнее время изучается эффективность *L. reuteri* при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях, причем как в виде монотерапии, так и в качестве дополнительного компонента схем эрадикационной терапии. Анализируется способность *L. reuteri* снижать степень обсеменения *H. pylori*, уменьшать выраженность воспаления слизистой оболочки желудка, повышать эффективность и предотвращать нежелательные явления антихеликобактерной терапии, в том числе антибиотикоассоциированную диарею¹³.

Дмитрий Станиславович поделился опытом применения *L. reuteri* DSMZ 17648.

Доказана уникальная способность *L. reuteri* DSMZ 17648 специфично связываться с клетками *H. pylori*, образуя коагрегаты, которые выводятся из организма естественным путем, в результате чего снижается уровень колонизации *H. pylori* в желудке.

На базе Центрального НИИ гастроэнтерологии было проведено исследование эффективности и безопасности 28-дневного приема инактивированных клеток пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм) у пациентов, инфицированных *H. pylori* и не имевших абсолютных показаний к эрадикационной терапии¹⁴.

Больные получали монотерапию Хелинормом 200 мг в течение четырех недель: первая группа (n=30) – по одной капсуле в день, вторая группа (n=30) – по две капсулы в день. Уровень обсеменности *H. pylori* с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста оценивали до начала приема пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм), через две и через четыре недели после начала терапии. Снижение уровня обсеменности *H. pylori* через 28 дней лечения наблюдалось у 51,9% больных первой группы и у 70,4% – второй. При этом при двукратном приеме отмечалось достоверное снижение среднего показателя обсеменности *H. pylori* (12,2 ± 7,3%, после лечения 7,9 ± 6,6%; p=0,02).

Оценка морфологической динамики степени гастрита по системе OLGA через 28 дней лечения Хелинормом показала снижение степени гастрита: в первой группе – в 25% случаев, во второй – в 28%. Данные корреляционного анализа продемонстрировали наличие корреляционной связи средней силы как между степенью обсеменности *H. pylori* и степенью гастрита, так и между степенью об-

семенности *H. pylori* и стадией гастрита. Это позволяет говорить о том, что снижение уровня обсеменности *H. pylori* на фоне применения Хелинорма благоприятно влияет на выраженность воспаления и потенциально способствует замедлению прогрессирования гастрита.

Опубликованные плацебоконтролируемые исследования эффективности разных штаммов *L. reuteri* в качестве дополнения к схемам эрадикации выявили повышение ее эффективности, снижение частоты и выраженности нежелательных явлений, более значимое уменьшение воспаления и более выраженную позитивную динамику клинических проявлений. В настоящее время продолжается изучение возможности использования монотерапии инактивированных клеток *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм) у больных в отсутствие строгих показаний к эрадикации, а также в целях массовой профилактики. Перспективным представляется использование *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве дополнения к эрадикационным схемам.

Заключение

Благодаря уникальным особенностям инактивированных бактерий пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 Хелинорм используют в виде монотерапии инфекции *H. pylori* у пациентов без абсолютных показаний к эрадикации, а также в целях оптимизации схем эрадикационной терапии. Добавление *L. reuteri* к стандартной эрадикационной терапии на 10–20% повышает эффективность эрадикации *H. pylori* и снижает частоту и выраженность побочных эффектов. ●

¹³ Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Доказательная база эффективности *Lactobacillus reuteri* при лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 8 (132). С. 82–87.

¹⁴ Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г. и др. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. 2016. № 5. С. 106–111.