

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*: РЕКОМЕНДАЦИИ КОНСЕНСУСА МААСТРИХТ V

В. Цуканов, доктор медицинских наук, профессор,
Э. Каспаров, доктор медицинских наук, профессор,
А. Васютин, кандидат медицинских наук,
Ю. Тонких, кандидат медицинских наук
 Красноярский научный центр Сибирского отделения
 Российской академии наук, НИИ медицинских проблем Севера,
 Красноярск
E-mail: gastro@impn.ru

Новый европейский консенсус по ведению пациентов с *Helicobacter pylori* (*Hp*)-ассоциированными заболеваниями обращает внимание на то, что в желудке обнаруживается большое количество микроорганизмов, которые могут влиять на развитие патологии. Назначение пробиотиков способствует снижению частоты побочных явлений и увеличивает эффективность эрадикации *Hp*.

Ключевые слова: гастроэнтерология, *Helicobacter pylori*, микробиота, эрадикация, пробиотики, консенсус.

В России европейские консенсусы по ведению пациентов с *Helicobacter pylori* (*Hp*)-ассоциированными заболеваниями традиционно популярны. С нашей точки зрения, положения консенсуса Маастрихт V о микробиоте желудка весьма интересны и действительно новы, в связи с чем мы считаем необходимым обратить внимание на эту проблему [1].

РАЗДЕЛ МААСТРИХТ V: *Hp* И МИКРОБИОТА ЖЕЛУДКА

Положение 1. Микробиота желудка включает в себя, кроме *Hp*, и другие микробы.

Уровень доказательности: 2с. Степень рекомендаций: В.

Желудок, как и другие части желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеет собственную микробиоту. *Hp* является наиболее хорошо изученным, но не единственным ее представителем. Несколько современных исследований, выполненных при помощи молекулярных методов (16S гДНК секвенирующий анализ) позволили обнаружить в желудке около 100 видов бактерий. В желудке здоровых пациентов чаще обнаруживаются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Streptococcus* [2]. В одном из исследований в желудке 12 здоровых лиц было обнаружено 85 родов бактерий (рис. 1) [3].

Положение 2. Состав нормальной микробиоты желудка и степень влияния *Hp* на микробиоту остаются недостаточно ясными.

Уровень доказательности: 5. Степень рекомендаций: D.

Активно исследуются отношения между *Hp* и другой микрофлорой желудка. Е. Вик и соавт., применив 16S гДНК секвенирующий анализ, не обнаружили существенных раз-

личий в желудочной микробиоте *Hp*-положительных и *Hp*-отрицательных пациентов [2]. У. Khosravi и соавт. подтвердили эти результаты на большой выборке (131 *Hp*-положительный и 84 *Hp*-отрицательных пациентов) [4]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что влияние *Hp* на микробиом ЖКТ нуждается в дальнейшем изучении (рис. 2) [5].

Положение 3. Компоненты микробиоты желудка могут играть роль в развитии *Hp*-ассоциированных заболеваний.

Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: слабая.

Большое внимание в настоящее время уделяется изучению предраковых и онкологических заболеваний органов пищеварения [6, 7]. Наряду с изучением метаболических [8] и иммунных аспектов развития патологии [9, 10] роль микробиоты в настоящее время исследуется очень активно. Шведские ученые определили молекулярными методами микробиоту у 10 больных раком желудка и 5 лиц с диспепсией. Секвенирование показало относительно низкое содержание *Hp* и доминирование у больных раком желудка анаэробных штаммов (клостридии, бактерииды), увеличение общего количества бактерий в желудке в сравнении с таковыми у лиц с нормальной слизистой желудка [11].

В другом исследовании количество бактерий семейства *Helicobacteraceae* у больных раком желудка было значительно ниже, чем у пациентов с хроническим гастритом, в то время как количество бактерий семейства *Streptococcaceae* — значительно выше. Разнообразие и плотность микробиоты желудка в группе больных раком желудка были больше, чем у здоровых людей [12]. Эти и другие исследования показывают, что *Hp* может быть главным, но не единственным микробным триггером для разных заболеваний желудка. Значительную роль в развитии предраковой и онкологической патологии могут играть и другие микроорганизмы [13].

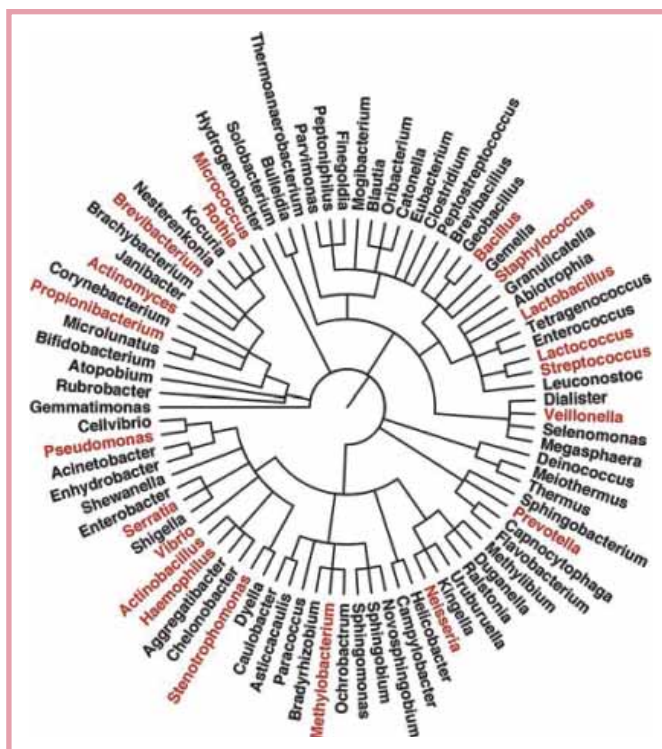
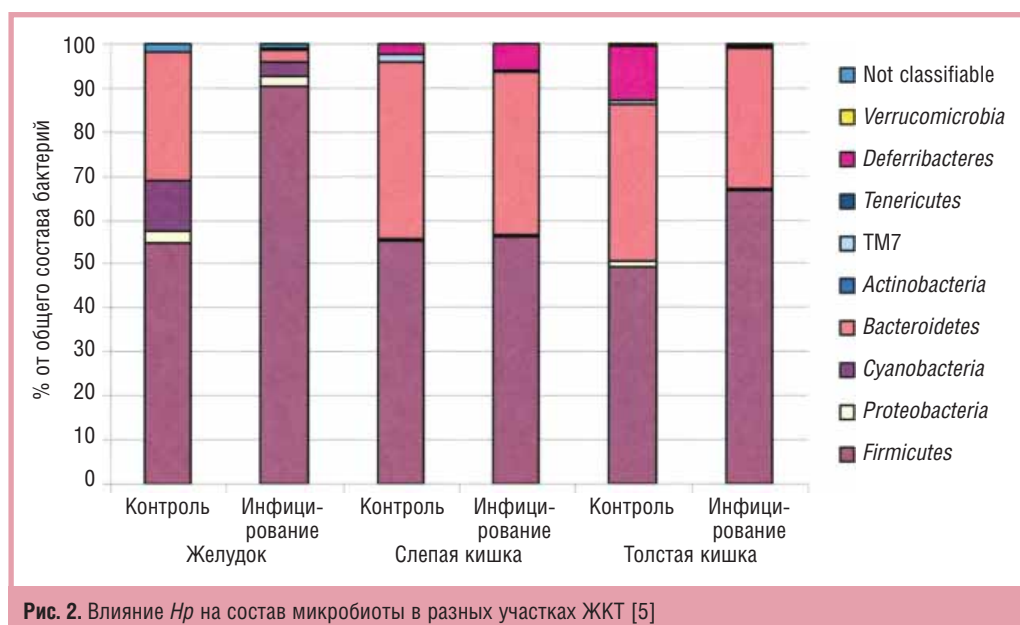


Рис. 1. Состав микробиома нормального желудка (красным цветом обозначены доминирующие роды бактерий) [3]



Фактически на протяжении последних 10 лет произошла вторая революция в изучении патологии желудка. Вслед за R. Warren и B. Marshall [20] ученые доказали наличие в желудке здоровых людей большого количества микроорганизмов [21]. Международный (Киотский) консенсус по гастриту верифицировал эту точку зрения [22]. Европейский консенсус Маастрихт V подтвердил рациональность этого подхода и рекомендовал применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также *S. boulardii* для повышения эффективности эрадикации *Hp* и уменьшения частоты побочных явлений антибактериальной терапии [1].

Положение 5. Эрадикация *Hp* может ухудшать состояние микробиоты желудка и приводить к кратковременным клиническим проблемам.

Уровень доказательности: 2с. Степень рекомендаций: В.

Применение антибиотиков, в том числе эрадикация *Hp*, является причиной кратковременных побочных эффектов. Показано, что антибиотики влияют на количество, изменчивость и состав бактерий в ЖКТ [14]. Современные исследования демонстрируют значительные изменения под действием антибиотиков флоры ЖКТ, прежде всего — *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* и *Lactobacillus* [15]. Пробиотики способны блокировать негативное влияние антибиотиков на микрофлору [16].

Положение 7. Эрадикация *Hp* с помощью антибиотиков может приводить к образованию антибиотикорезистентных компонентов микробиоты ЖКТ.

Уровень доказательности: 2с. Степень рекомендаций: В.

Положение 9. Только некоторые пробиотики обладают способностью уменьшать побочные явления, вызванные эрадикацией *Hp*.

Уровень доказательности: средний. Степень рекомендации: выраженная.

В настоящее время хорошо документирована эффективность пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* [17] и *Saccharomyces boulardii* [18], в снижении частоты побочных явлений эрадикации.

Положение 10. Некоторые пробиотики могут давать положительный эффект при эрадикации *Hp*.

Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: слабая.

Пробиотики способны угнетать *Hp* посредством нескольких механизмов, которые включают в себя выделение анти-микробных продуктов или конкуренцию за колонизацию и выживание. В метаанализах отмечается позитивное влияние пробиотиков на повышение эффективности эрадикации *Hp* [19]. Однако в метаанализах с разделением на группы только определенные штаммы, включая *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii*, показали свою значимость для эрадикации [17].

Литература

- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V / Florence Consensus Report // Gut. — 2017; 66 (1): 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.
- Bik E., Eckburg P., Gill S. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006; 103 (3): 732–7.
- Cao L., Yu J. Effect of *Helicobacter pylori* Infection on the Composition of Gastric Microbiota in the Development of Gastric Cancer // Gastrointest. Tumors. — 2015; 2 (1): 14–25.
- Khosravi Y., Dieye Y., Poh B. et al. Culturable bacterial microbiota of the stomach of *Helicobacter pylori* positive and negative gastric disease patients // Sci. World J. — 2014; 2014: 610421.
- Sheh A., Fox J. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis // Gut Microbes. — 2013; 4 (6): 505–31.
- Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири // Тер. арх. — 2013; 1: 62–5.
- Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амельчугова О.С. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012; 4: 27–31.
- Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догдин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Тер. арх. — 2005; 2: 15–8.
- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В. и др. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии // Иммунология. — 2009; 3: 162–4.
- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В. и др. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010; 4: 16–21.
- Dicksved J., Lindberg M., Rosenquist M. et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls // J. Med. Microbiol. — 2009; 58 (Pt. 4): 509–16.
- Eun C., Kim B., Han D. et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods // Helicobacter. — 2014; 19 (6): 407–16.
- Lofgren J., Whary M., Ge Z. et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia // Gastroenterology. — 2011; 140 (1): 210–20.
- Jernberg C., Löfmark S., Edlund C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota // ISME J. — 2007; 1 (1): 56–66.

15. Ladirat S., Schols H., Nauta A. et al. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition // *J. Microbiol. Methods.* – 2013; 92 (3): 387–97.

16. Engelbrektsen A., Korzenik J., Pittler A. et al. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy // *J. Med. Microbiol.* – 2009; 58 (Pt. 5): 663–70.

17. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A metaanalysis // *Exp. Ther. Med.* – 2015; 9 (3): 707–16.

18. 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; 32 (9): 1069–79.

19. Zhang M., Qian W., Qin Y. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* – 2015; 21 (14): 4345–57.

20. Marshall B., Warren J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet.* – 1984; 1 (8390): 1311–5.

21. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. и др. Микробиом желудка: развитие революции // *Фарматека.* – 2016; 15: 78–81.

22. Sugano K., Tack J., Kuipers E. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut.* – 2015; 64 (9): 1353–67.

POSSIBILITIES OF USING PROBIOTICS FOR *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION: MAASTRICHT V CONSENSUS CONFERENCE RECOMMENDATIONS

Professor V. Tsukanov, MD; Professor E. Kasparov, MD; A. Vasyutin, Candidate of Medical Sciences; Yu. Tonkikh, Candidate of Medical Sciences
Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk

*The new European consensus for the management of patients with *Helicobacter pylori* (Hp)-associated diseases draws attention to the fact that the stomach has a large number of microorganisms that can influence the development of abnormalities. The use of probiotics contributes to a reduction in the incidence of side effects and enhances the effectiveness of Hp eradication.*

Key words: gastroenterology, *Helicobacter pylori*, microbiota, eradication, probiotics, consensus.