

Эффективность пребиотика «Дюфалак» (Лактулоза) в профилактике микроэкологических нарушений и антибиотикоассоциированных диарей у детей на фоне антихеликобактерной эрадикационной терапии

Е. Каннер,

М. Ратникова, кандидат медицинских наук,

М. Ардатская, доктор медицинских наук,

А. Горелов, доктор медицинских наук, профессор,

ММА им. И. М. Сеченова, Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ

Этиологическая и патогенетическая роль *Helicobacter pylori* (Hp) в развитии язвенной болезни, хронического гастрита, ряда опухолевых процессов в желудке установлена более 20 лет назад. Многочисленные исследования показали, что эрадикация Hp существенно снижает частоту рецидивов язвенной болезни и предупреждает развитие рака желудка у больных с наследственной предрасположенностью к нему. Разработаны и постоянно совершенствуются схемы антибактериальной терапии, направленные на эрадикацию Hp [3, 4]. В состав антихеликобактерных схем могут входить в различных комбинациях такие антибактериальные препараты, как амоксициллин, макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин), метронидазол, фуразолидон, субцитрат висмута, а также современные препараты, снижающие желудочную секрецию (блокаторы протонного насоса или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов). Их использование приводит к развитию антибиотикоассоциированного дисбактериоза кишечника у большинства пациентов, значительно ухудшает переносимость терапии и приверженность ей [2, 5]. Комплаенс терапии снижает и развитие антибиотикоассоциированной диареи (AAD), которая чаще всего возникает, по данным литературы, при использовании цефалоспоринов (9–43%), амоксициллина клавуланата (23–71%), других пенициллинов широкого спектра действия (11%), эритромицина (16%), других макролидов (8%) и др. (Нижевич А., Хасанов Р., 2005). Общепризнано, что пусковым механизмом AAD является также развитие дисбаланса нормофлоры разной степени выраженности [7].

Для восстановления нормального состава кишечной микрофлоры в последние годы в клинической практике широко используются про- и пребиотики [5, 6, 8]. К последним относятся неперевариваемые ингредиенты пищи, способствующие улучшению здоровья вследствие избирательной стимуляции роста и(или) метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке (в частности, бифидо- и лактофлора – *L. acidophilus*, *L. salivartis* и др.).

По имеющимся сведениям, некоторые представители нормальной микрофлоры способны блокировать адгезию Hp к желудочному эпителию, а следовательно, пребиотики могут быть использованы для лече-

ния Hp-инфекции и(или) профилактики побочных эффектов эрадикационной терапии (ЭТ).

Нами изучено влияние препарата «Дюфалак» (лактулоза), включенного в стандартные схемы ЭТ, на профилактику микроэкологических нарушений, возникающих при проведении ЭТ, и развитие АД.

После подписания информированного согласия каждым пациентом или его представителем в исследование было включено 45 детей в возрасте от 6 до 17 лет (табл. 1), страдающих хроническим Hp-ассоциированным гастродуоденитом и нуждающихся в проведении ЭТ (согласно Маастрихтскому соглашению III). В исследование не включали детей, ранее получавших антихеликобактерную терапию.

Диагноз и стадия заболевания (обострение, неполная ремиссия, ремиссия) устанавливались на основании характерных жалоб, данных физикального, лабораторного, инструментального обследования (ЭГДС), а также по результатам морфологического исследования слизистой оболочки тела и антравального отдела желудка, луковицы и дистальных отделов двенадцатиперстной кишки для оценки ее состояния и выявления Hp. Кроме того, у всех больных исследовали количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале методом ГЖХ-анализа [2] перед началом ЭТ, сразу после ее окончания и через 14 дней (24-й день). К КЖК (фракции C₂–C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомасляную (изоС₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоС₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоС₆) и капроновую (C₆) кислоты.

Определение абсолютного содержания индивидуальных кислот в смеси осуществлялось путем расчета площадей хроматографических пиков методами «треугольника» и компьютерной обработки хроматограмм. По результатам исследования делали вывод о состоянии микробиоценоза толстой кишки.

В зависимости от проводимого лечения были сформированы 2 рандомизированные группы больных: основная (n=30) – 1-я – и группа сравнения – 2-я (n=15). По большинству клинико-анамнестических показателей значимых различий между группами не было (табл. 2).

Согласно результатам анализа клинико-анамнестических данных, более чем у половины матерей беременность данным ребенком протекала с токсикозом в I и II половине, угрозой выкидыша или нефропатией. На раннем искусственном вскармливании находилось 40,0% детей. Отягощенный аллергологический анамнез имели 65% пациентов основной группы и 40% – группы сравнения.

Наследственность по хроническому гастродуодениту была отягощена у 73% пациентов 1-й группы и у 60% – 2-й, соответственно у 36,7 и 33,4% детей родственники страдали язвенной болезнью.

Значительная часть (48,8%) детей заболели в возрасте от 7 до 10 лет. В среднем в обеих группах длительность заболевания к моменту поступления в клинику составила $5,13 \pm 2,39$ года.

Клинически болезнь манифестируала болями в животе (более чем в 95% случаев), реже – тошнотой, изжогой, изменениями аппетита, нарушением стула. У подавляющего большинства детей обеих групп боли носили тупой характер. Наиболее характерной локализацией боли были эпигастральная и околопупочная области. У большинства (73,3%) детей боли были умеренными. С одинаковой частотой они возникали как натощак, так и после еды. У половины детей возникновение болей в животе было связано с погрешностями в диете.

Средний возраст при первом обращении к врачу составил $8,68 \pm 2,90$ года. Большинство (72,5%) детей обращались в поликлинику по месту жительства. Впервые диагноз гастродуоденита в среднем был поставлен в возрасте $0,78 \pm 1,92$ года, через $3,29 \pm 2,36$ года после появления жалоб. Ни у одного ребенка в условиях поликлиники не был выявлен хеликобактериоз.

Пациентам обеих групп была назначена 10-дневная ЭТ: омепразол – 20 мг 2 раза в день; кларитромицин – 500 мг 2 раза в день; амоксициллин – 1000 мг² раза в день. Пациентам основной группы с 1-го дня ЭТ в схему лечения был включен препарат «Дюфалак» (Лактулоза) в пребиотических дозах (3,0–5,0 мл/сут) с последующим его применением в течение 14 дней после окончания курса ЭТ.

Группу сравнения составили пациенты, получавшие лишь ЭТ.

Динамика основных клинических симптомов у детей с хроническим Нр-ассоциированным гастродуоденитом через 4–6 нед. после окончания ЭТ представлена в табл. 3.

Как видно из представленных данных, после проведения курса ЭТ дети с хроническим Нр-ассоциированным гастродуоденитом реже жаловались на плохое самочувствие, боли в животе, тошноту, отрыжку; уменьшилась болезненность при пальпации живота ($p < 0,05$). У детей, в схему лечения которых был включен препарат

«Дюфалак», помимо исчезновения жалоб на боли в животе, с первых дней терапии исчезли жалобы на неустойчивый стул и запор (см. рисунок) и как следствие улучшилось самочувствие. ААД возникли у 3 (20%) детей и сохранялись в течение $7,1 \pm 2$ дня.

При оценке средней продолжительности основных клинических симптомов у больных, получавших с 1-го дня ЭТ препарат «Дюфалак» (Лактулоза) в пребиотических дозах (3,0–5,0 мл/сут) с последующим его применением в течение 14 дней после окончания курса ЭТ (основная группа) и получавших лишь ЭТ (группа сравнения), было установлено, что в основной группе длительность болей в животе была достоверно меньше, чем у больных группы сравнения. Средняя продолжительность в сравниваемых группах неустойчивого стула и запора также достоверно различалась – эти симптомы быстрее купировались в 1-й группе.

У больных обеих групп было изучено абсолютное и относительное содержание КЖК в кале исходно, на фоне ЭТ, а также через 14 дней после ее окончания (табл. 4).

Результаты изучения абсолютного содержания КЖК в кале у больных с хроническим Нр-ассоциированным гастродуоденитом показывают, что у них концентрация КЖК исходно снижена (в 1,6 раза) по сравнению с нормой (норма > хронический Нр-ассоциированный гастродуоденит: $10,51 \pm 2,51 > 6,04 \pm 1,99$ мг/г), что свидетельствует об исходно измененных активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной толстокишечной микрофлоры при хроническом гастродуодените в период обострения перед началом ЭТ.

Таблица 1. Распределение обследованных по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы				Итого	
	5–10		11–15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мальчики	9	20,0	24	53,3	33	73,3
Девочки	4	8,9	8	17,8	12	26,7
Всего	13	28,9	32	71,1	45	100,0

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика групп больных

Показатель	Лечение	
	Основная группа (ЭТ + Дюфалак) n=15	Группа сравнения (ЭТ); n=30
Пол мальчики девочки	23 (76,7%) 7 (23,3%)	10 (66,7%) 5 (33,3%)

Возраст, годы	12,33±1,94	12,78±1,79
Длительность заболевания, годы	5,45±2,86	4,81±3,18
Возраст появления первых симптомов, годы	6,98±2,71	7,90±3,11
Возраст постановки диагноза, годы	10,55±2,53	11,03±2,20
Патологическое течение беременности	16(53,3%)	10(66,7%)
Патологические роды	6 (20,0%)	3 (20,0%)
Раннее искусственное вскармливание	12(40,0%)	6 (40,0%)
Аллергоанамнез: пищевая аллергия атопический дерматит	12(40,0%) 6 (25,0%)	3 (20,0%) 3 (20,0%)
Перинатальная энцефалопатия в анамнезе	6 (25,0%)	3 (20,0%)
Дисбиоз в анамнезе	6 (25,0%)	3 (20,0%)
Частый прием антибиотиков	8 (26,7%)	5 (33,3%)
Отягощена по гастриту: по 1 линии по обеим линиям	18(60,0%) 4(13,3%)	7(46,7%) 2 (13,3%)
По язвенной болезни: по 1 линии по обеим линиям	9 (30,0%) 2 (6,7%)	4 (26,7%) 1 (6,7%)
Жалобы в дебюте заболевания: боли в животе тошнота нарушения стула	29 (96,7%) 3(10,0%) 9 (30,0%)	15(100,0%) 2(13,3%) 5 (33,3%)
Частота болей в животе: 1–2 раза в месяц 1–2 раза в неделю ежедневно	15(50,0%) 13(43,3%) 2 (6,7%)	10(66,7%) 4 (26,6%) 1 (6,7%)
Время возникновения болей: ранние поздние	13 (43,3%) 0	6 (40,0%) 1 (6,7%)
Характер болей в животе: тупые колющие	29 (96,7%) 1 (3,3%)	14(93,3%) 1 (6,7%)
Локализация болей в животе: эпигастрей околопупочная область	24 (80,0%) 18(60,0%)	12(80,0%) 6 (40,0%)

Степень интенсивности болей: слабые умеренные сильные	3(10,0%) 22 (73,3%) 5(16,7%)	2(13,3%) 11 (73,4%) 2(13,3%)
Причины возникновения болей: нарушение диеты физическая нагрузка психоэмоциональный стресс	16 (53,3%) 5(16,7%) 4(13,3%)	7 (46,7%) 5 (20,0%) 5 (33,3%)
Возраст при первом обращении к врачу, годы	8.71±3.38	8.65±3,82

Примечание. Здесь и в табл. 3: 0 – отсутствие симптома.

Таблица 3. Динамика основных жалоб у детей с хроническим Нр-ассоциированным гастродуоденитом через 4–6 нед. после окончания ЭТ

Клинические симптомы	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=15)	
	до лечения	через 4–6 нед после лечения	до лечения	через 4–6 нед лечения
Боли в животе	29 (96,7%)	6 (20,0%)	15 (100,0%)	9 (60,0%)
Отрыжка	9 (30,0%)	3 (10,0%)	6 (40,0%)	3 (20,0%)
Тошнота	6 (20,0%)	0	3 (20,0%)	0
Изжога	3 (10,0%)	0	3 (20,0%)	0
Рвота	3 (10,0%)	0	0	0
Снижение аппетита	0	0	0	0
Неустойчивый стул	6 (20,0%)	0	3 (20,0%)	3 (20,0%)
Запор	12 (40,0%)	0	6 (40,0%)	3 (20,0%)
Головные боли	21 (70,0%)	3 (10,0%)	9 (60,0%)	3 (20,0%)
Повышенная утомляемость	6 (20,0%)	0	3 (10,0%)	3 (20,0%)
Общее число жалоб	3,20 ±1,41	1,10 ±1,41	3,00 ±1,45	1,00 ±0,73
	p<0,0001		p<0,0001	

Примечание р – достоверность различий между показателями до лечения и через 4–6 нед. после него.

У пациентов, получавших Дюфалак в комплексной ЭТ в связи с хроническим Hp-ассоциированным гастродуоденитом, после проведенного курса лечения и на фоне 14-дневного продолжения (24-й день) использования препарата отмечается тенденция к повышению абсолютного содержания КЖК (Σ после лечения – $6,37 \pm 2,01$ мг/г; через 14 дней (24-й день) после лечения – $7,98 \pm 2,23$ мг/г).

В группе сравнения значимых изменений концентрации КЖК выявлено не было, при этом констатирована тенденция к снижению общего содержания кислот: Σ после лечения – $6,16 \pm 1,84$ мг/г; через 14 дней (24-й день) после окончания ЭТ – $5,51 \pm 1,42$ мг/г.

Повышение абсолютной концентрации КЖК в основной группе свидетельствует о тенденции к восстановлению функциональной активности и количества толстокишечной микрофлоры вследствие купирования клинических симптомов кишечной диспепсии, нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника и т.д. и метаболического эффекта препарата **Дюфалак** (Лактулоза).

Было изучено относительное содержание (профиль) кислот C₂-C₄ (говоря о профиле КЖК, имеют в виду присущий ему набор кислот, т.е. долю отдельной кислоты – гСп):

$$pCn = \frac{C_n}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Профиль КЖК в норме не зависит ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителионитов) всасывающей поверхности, вносящих основной вклад в общий пул КЖК.

Из представленных в табл. 4 данных видно, что у больных с хроническим Hp-ассоциированным гастродуоденитом исходно отмечается достоверное снижение относительного содержания уксусной кислоты при повышении долей пропионовой и масляной кислот по сравнению с таковыми у здоровых детей.

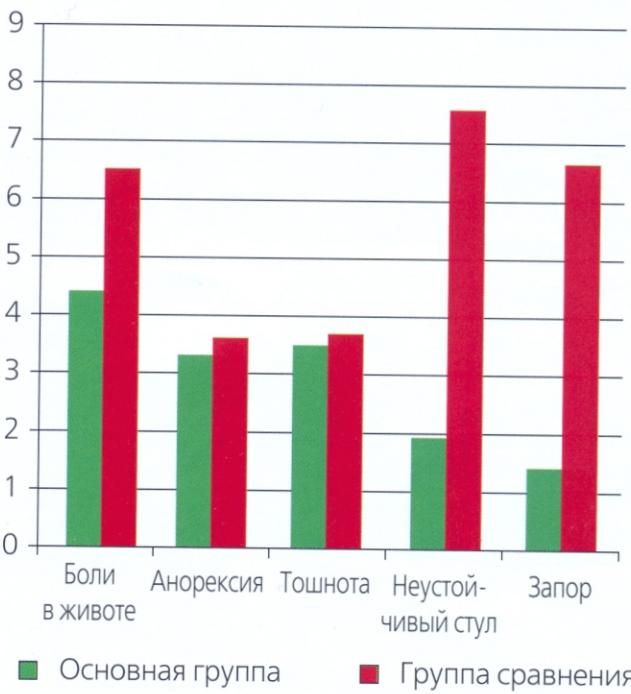
Снижение уровня уксусной кислоты связано со снижением активности и количества представителей облигатной в том числе молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий). Повышение уровня пропионовой и масляной кислот свидетельствует об увеличении численности и резкой активизации анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, *Clostridium*, эубактерий, фузобактерий, копрококков и др., причем их факультативных и остаточных штаммов (Готтшалк Г., 1982).

Непосредственно после курса ЭТ у пациентов основной группы (Дюфалак) повысился уровень уксусной кислоты и снизился – масляной, что может свидетельствовать отчасти о восстановлении баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов.

В группе сравнения значимых изменений качественного содержания данных кислот не выявлено; при этом отмечена тенденция к повышению содержания пропионовой кислоты (являющейся метаболитом в основном микроорганизмов родов пропионибактерий, бактероидов), что свидетельствует об утяжелении микроэкологических нарушений и чрезмерной активизации указанных микроорганизмов. Через 14 дней после окончания курса ЭТ (24-й день) у пациентов основной группы, получающих Дюфалак, отмечено формирование нормального профиля кислот, что может указывать на восстановление качественного состава индигенной микрофлоры, проявлявшееся восстановлением активности и количества представителей молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий) и облигатных штаммов анаэробных микроорганизмов.

В группе сравнения через 2 нед. после лечения профиль кислот не претерпел изменений и характеризовал нарушенный микроэкологический баланс.

Были рассчитаны АИ (АИ – отношение суммы концентраций С более восстановленных кислот концентрациям менее восстановленных кислот: $AI = C_3 + C_4 / C_2$), характеризующие окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды у больных хроническим Hp-ассоциированным гастродуоденитом исходно, на фоне ЭТ и через 14 дней после ее окончания (см. табл. 4). Как видно из табл. 4, исходно наблюдалось смещение АИ в область резко отрицательных значений по сравнению с нормой ($-0,876 \pm 0,012$ ед. при норме $-0,600 \pm 0,012$ ед.).



При данных значениях окислительно-восстановительного потенциала происходит угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов (за счет блокирования терминальных фер-редоксингодержащих дыхательных ферментов). На этом фоне активизируются их факультативные и остаточные штаммы (что подтверждает факт, приведенный выше).

После курса лечения в основной группе отмечается тенденция к смещению АИ в область нормальных значений: после курса ЭТ – с -0,876 до -0,768 ед.; Δ АИ составляет 0,108 ед.; через 14 дней (24-й день) приема Дюфалака АИ смещается с -0,768 до -0,643 ед.; Δ АИ – -0,125 ед.; Δ АИ (норма) – -0,043 ед., что обеспечивает условия для активизации и нормальной жизнедеятельности облигатной микрофлоры.

В группе сравнения отмечается незначительное отклонение АИ в область менее отрицательных значений после курса ЭТ: с -0,876 до -0,784 ед.; Δ АИ – -0,092 ед.; через 14 дней (24-й день) – с -0,784 до -0,838 ед.; Δ АИ – -0,054 ед., Δ АИ (норма) – 0,238 ед., что свидетельствует об усугублении микроэкологических нарушений.

Результаты изучения суммарного относительного содержания изокислот – р (изоСп) – у больных исследуемых групп

до и после терапии также представлены в табл. 4. Как видно из табл. 4, у больных хроническимNr-ассоциированным гастродуоденитом исходно повышенено суммарное относительное содержание изокислот – р (изоСп). На фоне ЭТ значения этого параметра достоверно снижаются в обеих группах, однако более выраженная динамика наблюдается у пациентов, принимавших Дюфалак (Лактулозу).

Данный факт можно объяснить следующим образом. Как известно, изомеры КЖК образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды. Кишечные палочки, фекальные стрептококки и стафилококки, некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики. Анаэробные микроорганизмы также обладают способностью к протеолизу, однако их активность выражена значительно меньше (Готтшалк Г., 1982).

Снижение содержания изокислот свидетельствует о снижении активности указанных популяций микроорганизмов не только под влиянием использованных антибактериальных средств, но и под воздействием препарата **Дюфалак** (Лактулоза) эффект которого, как известно, обусловлен «переключением» метаболизма с протеолитического на сахаролитический путь брожения.

Таблица 4.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (C_2-C_6), профилей C_2-C_4' , суммарного относительного содержания изокислот р(изоСп) в кале, значений АИ на фоне эрадикационной антихеликобактерной терапии и после нее, а также у практически здоровых лиц ($M \pm m$)

Показатель	$\Sigma(C_2-C_6)$, мг/г	Уксусная кислота, ед.	Пропионовая кислота, ед.	Масляная кислота, ед.	АИ, ед.	Δ АИ (лечение), ед.	р (изоСп), ед.
Норма	10,51±2,51	0,624±0,009	0,189±0,008	0,186±0,004	-0,600 ±0,012	-	0,059±0,011
До лечения	6,04±1,99	0,533±0,009*	0,228±0,009*	0,239±0,007*	-0,876±0,012*	-	0,188±0,011 *
Основная группа после окончания ЭТ	6,37±2,01	0,581±0,011***	0,225±0,010*	0,194±0,008**	-0,768±0,012**	0,108	0,093±0,010***
Основная группа после лечения (24-й день)	7,98±2,23	0,609±0,010*	0,201±0,010**	0,190±0,008**	-0,643±0,012**	0,125 Δ АИ (N)= -0,043	0,072±0,010***
Группа сравнения после окончания ЭТ	6,16±1,84	0,559±0,011 *	0,234±0,009*	0,207±0,009*	-0,784±0,011 *	0,092	0,109±0,009***
Группа сравнения после лечения (24-й день)	5,51±1,42	0,544±0,010-	0,240±0,010*	0,216±0,008*	-0,838±0,012*	-0,054 Δ АИ (N)= -0,238	0,107±0,010***

Примечание. *Достоверность различий с нормой; ** Достоверность различий показателей до и после лечения; $p<0,05$.

Вышеизложенное позволяет заключить, что:

1. Включение препарата «Дюфалак» (Лактулоза) в комплекс лечения с первых дней проведения ЭТ приводит к более быстрому купированию клинических проявлений болезни и повышает комплаенс ЭТ.
2. Значительно снижается риск развития ААД (у наших больных она не развилась ни в одном случае).
3. Дюфалак способствует профилактике микроэкологических нарушений, сопутствующих ЭТ, а при курсе лечения им не менее 14 дней – восстановлению качественного состава микрофлоры кишечника: повышаются количество и активность облигатной микрофлоры, снижается активность условно-патогенных штаммов, микроорганизмов, нормализуются баланс между аэробными и анаэробными популяциями микроорганизмов, окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды кишечника.

Литература

1. Ардатская М. Д., Иконников Н. С, Минушкин О. Н. Патент РФ «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С6 методом газожидкостной хроматографии», № 2220755, дата выдачи – 10.01.2004, приоритет от 23.07.2002.

2. Аруин Л. И., Капуллер Л. И., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 482 с.
3. Бельмер С. В. Антибиотикоассоциированный дисбактериоз кишечника// Росс. мед. журн. – 2004. – № 4, – С. 10.
4. Борисова Е. В. Сравнительная оценка методов диагностики и схем лечения при хроническом хеликобактер-ассоциированном гастрите у детей. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
5. Парфенов А. И. Клинические проблемы дисбактериоза // Рос. гастро-энтер. журн. – 1999. – № 4. – С. 49–55.
6. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я.. Яковенко А. В. Влияние пробиотика «Бифиформ» на эффективность терапии Helicobacter pylori инфекции // Клиническое питание. – 2005. – № 1. – С. 9–13,
7. McFarland L. V. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea // Ann.Med.Intern. (Paris), - 1998, - Vol. 149, – № 5. - P. 261–266.
8. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor) // Z. Kinderheilkd, – 1957. – Bd.79. – S, 174–177.
9. Zdunczyk Z.. Juskiewicz J., Wroblewska M., Krol B. Physiological effects of lactulose and inulin in (he caecum of rats // Arch. Anim. Nutr. - 2004, - Vol. 58 (1), -P. 89–98.

КЖК ОКАЗЫВАЮТ АНТИКАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ*

