



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Халиф И. Л., Головенко А. О., Дикштейн И. И., Головенко О. В., Белоус С. С.

ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» МЗ РФ, Москва

### ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, являются хроническими, рецидивирующими заболеваниями и представляют собой одну из наиболее серьезных нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии [1]. Хотя по уровню заболеваемости ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они во всем мире занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Хронический характер ВЗК требует проведения постоянной противорецидивной терапии, а в период обострений — применения препаратов для индукции ремиссии. Основными классами лекарственных средств, применяемых для лечения ВЗК, в настоящее время являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин и сульфасалазин), антибиотики, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры (азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат) и моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (инфликсимаб и адалимумаб). Однако для большинства указанных препаратов характерны выраженные побочные эффекты: для стероидов — нарушение толерантности к глюкозе, угнетение функции надпочечников, остеопороз, синдром Иценко — Кушинга и язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, а для иммуносупрессоров и биологических препаратов — развитие оппортунистических инфекций, аллергические или токсические реакции. Поэтому представляется целесообразным оценить эффективность нового и потенциально безопасного класса препаратов — пробиотиков, представляющих собой живые микроорганизмы, оказывающие разнонаправленное благоприятное воздействие на функционирование пищеварительной системы.

### ПРЕДПОСЫЛКИ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВЗК

Желудочно-кишечный тракт человека содержит более 500 видов бактерий. Микробиота способствует пищеварению, участвует в регуляции иммунной системы и обеспечивает организм питательными веществами, включающими некоторые витамины группы В, витамин К, фолаты и короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся энергетическим субстратом для эпителиоцитов.

У лиц, страдающих ВЗК, изменяется соотношение нормальных и патогенных кишечных бактерий. Так, у пациентов с болезнью Крона, а также у их родственников, у которых заболевание не манифестировало клинически, на фоне сокращения численности *Bifidobacteriae* и *Lactobacilli* [2–3] обнаруживается увеличение содержания определенных анаэробных коккобактерий (*Eubacteria*, *Peptostreptococci* и *Coprococci*) [4]. Кроме того, при болезни Крона обнаруживается повышенный рост представителей *Bacteroides* [5], при этом снижение количества *Bacteroides vulgatus* в стуле коррелирует с ответом на метронидазол [6]. Риск раннего послеоперационного рецидива болезни Крона, по данным Neut и соавт. [5], также повышается при увеличении содержания *E. coli* и представителей *Bacteroides* и *Fusobacterium* в пристеночной слизи. Схожие изменения, в том числе усиленный росте *Enterococcus*, отмечены и при язвенном колите [7–8].

При ВЗК, по-видимому, также имеет значение и изменение метаболизма или вирулентных свойств комменсальных бактерий. Так, представители *E. coli*, выделяемые у больных язвенным колитом обладают повышенной адгезией к эпителию [9], а кишечные палочки из неотерминального отдела подвздошной кишки пациентов с болезнью Крона имеют адгерентный/инвазивный фенотип, а также стимулируют выработку макрофагами TNF [10–11]. Обнаруживаемые при ВЗК в повышенной

концентрации *B. vulgatus* и энтерококки выделяют ферменты, расщепляющие муцин [12], а белок I2 бактерии *Pseudomonas fluorescense* является суперантигеном для Т-клеток [13].

Наконец, по данным Roediger [14], дисбаланс микрофлоры приводит к повышенной продукции бактериями сероводорода, блокирующего метаболизм короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в эпителии толстой кишки, что приводит к энергетическому голоданию эпителия и является ключевым звеном в патогенезе язвенного колита.

Описанные изменения свидетельствуют об отчетливой взаимосвязи иммунного кишечного воспаления с составом и особенностями кишечной микрофлоры, что создает предпосылки для применения пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВЗК

При воспалительных заболеваниях кишечника пробиотики оказывают многоплановое воздействие, заключающееся в участии в пищеварении, действии на патогенные бактерии, нормализации работы эпителиальных клеток, участии в функционировании местной иммунной системы (см. рис.).

Пробиотики: 1) стимулируют естественный иммунитет, а также подавляют активность патогенной микрофлоры путем синтеза бактериоцинов и конкуренции за связывание с эпителием; 2) усиливают неспецифические барьерные функции эпителия, стимулируя синтез белков теплового шока, муцина и дефенсинов

шока, муцина и увеличивая число плотных клеточных контактов; 3) конкурируя с патогенами за воздействие на дендритные клетки, препятствуют активации Т-хелперов и продукции провоспалительных цитокинов, а также усиливают синтез противовоспалительного интерлейкина-10; 4) являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, являющихся энергетическим ресурсом для эпителиоцитов, регулирующих рост и дифференцировку клеток, а также оказывающих собственное противовоспалительное действие ([15] с изменениями).

Одним из основных механизмов действия пробиотиков считается их конкурентное взаимодействие с патогенной микрофлорой, приводящее к модуляции иммунного ответа. Введение в кишку некоторых видов лакто- и бифидобактерий снижает концентрацию клостридий, бактериоидов, а также влияет на метаболическую активность флоры путем снижения продукции таких активных веществ, как фекальная азоредуктаза, нитроредуктаза и  $\beta$ -глюкуронидаза [16]. Бактериоцины, включающие кателицидин (LL-37) и дефенсины, препятствуют прикреплению и инвазии бактерий через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [17]. Эти вещества вырабатываются микроорганизмами пробиотиков и являются эффективными в отношении грамположительных микроорганизмов [18] и некоторых вирусов [19]. Помимо непосредственного синтеза этих соединений пробиотики усиливают экспрессию кателицидина [20] слизистой оболочкой толстой кишки. *Lactobacillus GG* подавляет рост некоторых

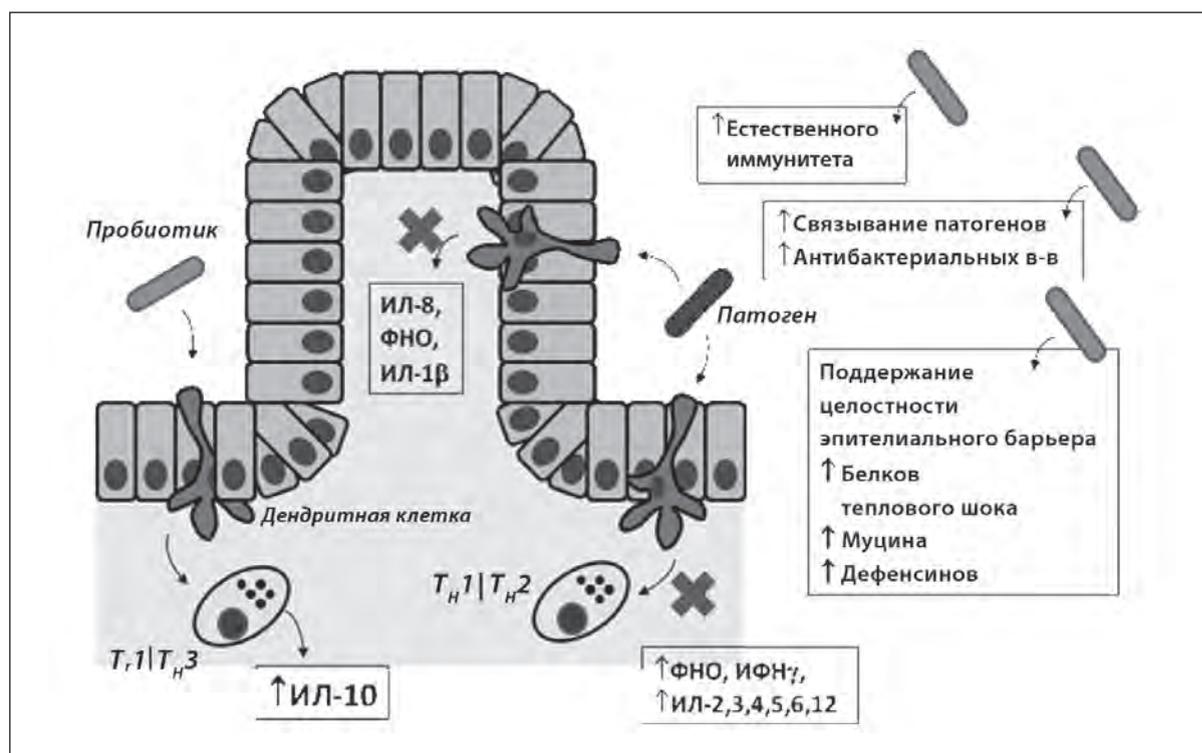


Рис. 1. Механизм действия пробиотиков.



грамположительных и грамотрицательных бактерий путем синтеза молочной кислоты, перекиси водорода и пироглутамата [21]. Кроме того, действие пробиотиков сопровождается и непосредственной конкуренцией между бактериями. Так, *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum 299V* конкурируют с энтерогеморрагическим штаммом *Escherichia coli 0157 H7* за связывание с клетками кишечного эпителия [22], а *Saccharomyces boulardii* препятствует прикреплению трофозоитов *Entamoeba histolytica* к эритроцитам [23]. Пробиотики также могут конкурировать с патогенными микроорганизмами за питательные вещества. Так, например, потребление моносахаридов пробиотиками уменьшается при росте *Clostridium difficile* [24], сопутствующая инфекция которых ухудшает исход атаки язвенного колита. Пробиотики влияют и на рецепторы к бактериальным токсинам: например, *S. boulardii* препятствует связыванию токсина *Cl. difficile* [25].

Противовоспалительное и протективное действие пробиотиков преимущественно опосредовано синтезом короткоцепочечных жирных кислот, в первую очередь масляной кислоты, являющихся продуктом ферментации неперевариваемых пищевых углеводов под действием нормальной кишечной микрофлоры. Подавление воспаления под действием масляной кислоты происходит в первую очередь за счет ингибирования активации ядерного фактора NF-κB в клетках слизистой оболочки кишки, вызываемого снижением активности гистоновой ацетилазы. Ядерный фактор κB (NF-κB) в отсутствие воспаления сцеплен с ингибирующим белком (IκB) и присутствует в цитоплазме в неактивной форме. Воспаление вызывает распад его комплекса с IκB и перемещению свободного ядерного фактора в ядро, где последний активирует экспрессию генов иммунного ответа. Эти гены, ответственные за ранний воспалительный ответ, включают ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, индуцибельную NO-синтазу (iNOS), циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулу адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), T-клеточный рецептор-α и молекулы МНС II класса. У пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, отмечается изменение активности NF-κB [26–27].

Как показал эксперимент с культивированием биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, клеток собственной пластинки и полиморфноядерных клеток, полученных у пациента с болезнью Крона, масляная кислота снижала уровень провоспалительной РНК за счет угнетения активации NF-κB при стабильном уровне IκBα [26]. Этот эффект приводил к падению продукции ФНО-α и других цитокинов на фоне введения стимулятора воспаления липополисахарида. Эти результаты были воспроизведены *in vitro* и *in vivo*: бутират доказано вызывает снижение уровня миелопероксидазы, циклооксигеназы-2, молекул адгезии и различных цитокинов [28–29].

Масляная кислота также способна воздействовать на иммунные клетки при помощи специфических сцепленных с G-белками рецепторов к КЦЖК: GPR41 (или FFA3) и GPR43 (или FFA2), экспрессируемые иммунными клетками, в том числе полиморфноядерными, что указывает на участие пробиотиков в регуляции активации лейкоцитов [30].

Вторым важным механизмом действия пробиотиков является их воздействие на компоненты неспецифического защитного кишечного барьера, которые включают слой слизи, выстилающий эпителий, антимикробные белки и плотные клеточные контакты. Пробиотики оказывают протективное воздействие на этот барьер, в первую очередь за счет усиления экспрессии гена MUC2 [31], вызывающего увеличение продукции муцина — основного компонента слизи, дефицит которого выявляется при язвенном колите [32].

Кроме того, пробиотики, в основном за счет синтеза КЦЖК, влияют на другой компонент слизи факторы трилистника (ТТФ). Кишечный фактор (ITF или ТТФ3) секретируется бокаловидными клетками кишечника [33] и ингибирует миграцию воспалительных клеток в слизистую оболочку, а также участвует в восстановлении слоя кишечной слизи, хотя точный механизм этого действия пока не установлен [34]. Пробиотики значительно усиливают экспрессию этого фактора [35]. Пробиотики также влияют на активность транслугаминазы, необходимой для физиологичной регенерации слизистой оболочки, подавленной при выраженном воспалении при язвенном колите [36].

Наконец, пробиотики, стимулируя выработку масляной кислоты, повышают экспрессию белков теплового шока (HSP), которые, в свою очередь, оказывают противовоспалительное действие, подавляя выработку модуляторов воспаления. Подтверждение этого факта было получено при культивировании линии клеток Caco-2, морфологически напоминающих выстилку тонкой кишки [37], в ходе которого масляная кислота ускоряла экспрессию HSP-70 и HSP-25. Регулирование барьерной функции толстой кишки под действием масляной кислоты также опосредуется ее влиянием на проницаемость слизистой оболочки.

Фармакокинетика пробиотиков сложна, но есть три основополагающих момента для их рационального применения. Во-первых, для эффективности пробиотики должны быть в такой форме и дозировке, чтобы достигнуть кишки и сохранить свою активность, пройдя через кислую среду желудка и щелочную среду двенадцатиперстной кишки, создаваемую желчью, поэтому они существуют в нескольких формах: сухой и жидкой. Сухие пробиотики представляют собой лиофилизированные (высушенные) микроорганизмы, которые могут находиться в порошке, капсулах, таблетках. После

употребления сухого пробиотика необходимо от 1 до 4 часов для выхода бактерий из анабиоза, после чего препарат начинает действовать. Жидкие пробиотики являются живыми микроорганизмами. Эта форма состоит из бактерий, находящихся в физиологически активном состоянии, которые при попадании в организм действуют немедленно также из метаболитов — продуктов жизнедеятельности бактерий, дополнительных компонентов, усиливающих эффективность препарата. Жидкие пробиотики в основном применяются для местного лечения (в гинекологии, отоларингологии). Во-вторых, пробиотики необходимо применять длительно, иначе изменения микрофлоры под действием препарата окажутся транзиторными, а эффект от терапии — кратковременным. В-третьих, должна быть назначена адекватная доза препарата. Вопрос о том, необходимо ли подавлять собственную микрофлору антибиотиками перед назначением пробиотиков или нет, пока обсуждается.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Первый опыт применения нормальной микрофлоры для лечения активного язвенного колита был получен в ходе эксперимента, проведенного Bennet в 1989 году [38]. После применения клизм с антибактериальными препаратами пациентам ректально вводилась фекальная микробиота, полученная у здоровых доноров, что позволило добиться у большинства пациентов клинической ремиссии, сохранявшейся в течение 6 месяцев. Позднее — в 2003 году — Vorody [39] описал опыт трансплантации стула 6 пациентам с обострением язвенного колита, резистентным к кортикостероидам и иммуносупрессорам. Пятидневная терапия позволила через 4 месяца добиться клинической ремиссии у всех пациентов.

Эффективность ректального введения пробиотиков была подтверждена Matthes и соавт. [40] в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования микроклизм с *E. coli Nissle 1917*. В исследовании приняли участие 90 человек с легкой и умеренной активностью язвенного колита, которым ректально ежедневно в течение 2 недель вводился раствор, содержащий *E. coli* объемом 40, 20, 10 мл либо плацебо. Доля больных, достигших клинической ремиссии, зависела от дозировки пробиотика и была значительно выше в группе получавшей *E. coli* объемом 40 мл, чем 20 мл или в группе плацебо.

Сравнение перорального и ректального применения пробиотика *Lactobacillus casei* DG провели в 2011 году D'Inca и соавт. [41]. В ходе этого исследования пациенты с легкой атакой левостороннего язвенного колита случайным образом получали либо только месалазин, либо месалазин в комбинации с пробиотиком, вводившимся ректально или принимавшимся внутрь. Длительность терапии

составила 8 недель. Эффект оценивался по уровню Toll-подобных рецепторов (TLR) в слизистой оболочке толстой кишки (путем определения соответствующей мРНК методом ПЦР) и по степени изменения микрофлоры. В то же время ректальное введение пробиотиков способствовало увеличению численности представителей *Lactobacillus spp.* и уменьшению численности *Enterobacteriaceae*, существенно уменьшало содержание мРНК Toll-подобных рецепторов и интерлейкина-1 $\beta$ , а также значительно повышало уровень ИЛ-10 в слизистой оболочке.

Одно из первых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований пероральных пробиотиков при язвенном колите было проведено Kato [42] и соавт., включившее 20 пациентов с легкой и среднетяжелой атакой язвенного колита, проводилось испытание молока, ферментированного бифидобактериями и *Lactobacillus acidophilus*. Все пациенты также получали стандартную терапию сульфасалазином (3–4 г) или месалазином (2,25–3 г). Несмотря на уменьшение симптомов в обеих группах, индексы клинической, эндоскопической и гистологической активности после 12 недель терапии оказались существенно ниже в группе принимавшей ферментированное молоко и салицилаты, чем в группе плацебо (только салицилаты).

Другой пробиотик, часто применяемый при воспалительных заболеваниях кишечника, — *Saccharomyces boulardii* — был испытан у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами язвенного колита коллективом авторов во главе с Guslandi [43]. В ходе этого исследования 25 пациентов получали 3 г месалазина в сутки в течение 4 недель в комбинации с 750 мг пробиотика. Клинико-эндоскопическая ремиссия была достигнута у 17 из 25 (68%) пациентов.

В 2005 году Furrer [44] провел рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, включившее 18 пациентов с активным язвенным колитом, получавших стандартную терапию. Пациенты были разделены на две группы: в первой группе пациенты получали синбиотик, состоящий из пробиотика с *Bifidobacterium longum* и пребиотика *Synergy* (олигофруктоза, инулин), а во второй группе — плацебо. Результат оценивался по индексу клинической активности, гистологической активности, концентрации цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ), а также по количеству дефензина (hBD) — антимикробного пептида, выделяемого эпителиальными клетками, содержание которого значительно повышается при активном язвенном колите, оценке гистологической картины. Синбиотики в сочетании со стандартной терапией в отличие от плацебо вызывали значительное снижение уровня TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и дефензинов и, главное, приводили к значимому сокращению индекса клинической активности (DAI).

Большое число работ, изучавших применение пробиотиков при ВЗК, посвящено препарату VSL#3,



состоящему из 4 штаммов: *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii*), 3 штаммов *Bifidobacterium* (*B. longus*, *B. breve* и *B. infantis*) и одного штамма *Streptococcus salivarius. thermophilus*. Данный комбинированный пробиотик был исследован в 2 неконтролируемых и 3 рандомизированных контролируемых испытаниях. В ходе неконтролируемых исследований при умеренной активности язвенного колита применение VSL#3 позволяет добиться клинической ремиссии более чем у половины больных (в среднем у 53%), а также способствует значительному сокращению индекса клинической активности (DAI).

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование VSL#3 включило 90 пациентов с легкой и умеренной активностью язвенного колита и было проведено Tursi и соавт. в 2004 году [45]. В ходе данного исследования пациенты распределялись по трем группам: Первая группа получала VSL#3 в сочетании с балсалазидом (препарат 5-АСК), вторая — только балсалазид, а третья — месалазин. Длительность исследования составила 8 недель. В группе, получавшей VSL#3 в комбинации с балсалазидом, отмечалось наиболее быстрое достижение клинической ремиссии.

Два других масштабных плацебо-контролируемых исследования, включавших пациентов с легкой и умеренной активностью язвенного колита, подтвердили эти результаты: улучшение индекса клинической активности на фоне терапии пробиотиком в сочетании с препаратами 5-АСК отмечалось более чем у 50% пациентов как при 12-недельном (147 пациентов), так и при 8-недельном (144 пациентов) приеме препарата. Так, в ходе исследования Sood [46] отметил, что более чем 50-процентное снижение индекса клинической активности язвенного колита после 6 недель терапии значительно чаще отмечалось в группе VSL#3, чем в группе плацебо. Частота клинической ремиссии к 12-й неделе лечения составила 42,9% против 15,7% в группе плацебо.

Проведенное Tursi [47] в 2010 году аналогичное испытание VSL#3 у 71 пациента с легкой атакой язвенного колита на фоне базисной терапии (73 человека — в группе плацебо) также продемонстрировало более выраженное снижение индекса клинической активности при подключении пробиотика к терапии по сравнению с плацебо. В то же время изменения индекса эндоскопической активности оказались одинаковыми в группах VSL#3 и плацебо, хотя прием пробиотика и позволял существенно чаще добиться клинической ремиссии (47,7% против 32,4%).

Другим направлением применения пробиотиков, сведения об эффективности которых при обострении язвенного колита пока остаются противоречивыми, стало их использование для поддержания ремиссии. Так, в ходе рандомизированного двойного слепого исследования, проведенного Oldfield [48], 116 пациентов с активным язвенным колитом после достижения ремиссии

распределялись по двум группам и получали либо 1,2 г месалазина в день, либо *E. coli Nissle 1917*. Длительность наблюдения составляла 12 месяцев. До начала исследования всем пациентам проводился курс лечения гентамицином для подавления собственной микрофлоры. К концу 12-го месяца 25% пациентов, получавших месалазин, и 26% пациентов, получавших *E. coli*, оставались в ремиссии язвенного колита. Несмотря на сравнительно низкую эффективность противорецидивной терапии в ходе этого испытания, вероятно, связанную с неадекватной дозой месалазина (1,2 г), авторами был сделан вывод, что непатогенный штамм *E. coli Nissle 1917* обладает такой же эффективностью для индукции и поддержания ремиссии язвенного колита, как и месалазин.

Kruis и соавт. провели в 1997 и 2004 годах два масштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, в которых была сопоставлена эффективность терапии *E. coli Nissle 1917* и месалазином (1,5 г). Первое исследование [49] продолжительностью 3 месяца, включавшее 120 человек, продемонстрировало 89%-ную эффективность противорецидивной терапии (отсутствие обострений) в группе, получавшей месалазин, и 84% — в группе *E. coli*. Второе исследование [50] длительностью 12 месяцев включило 327 человек, находившихся в ремиссии язвенного колита. Доля больных со стойкой ремиссией язвенного колита составила 66,1% в группе получавших месалазин и 63,6% — в группе *E. coli*. Авторы сделали вывод, что применение *E. coli Nissle 1917* так же эффективно в поддержании ремиссии язвенного колита, как и месалазина.

В другом крупном плацебо-контролируемом испытании, проведенном Zocco и соавт. [51], у 187 пациентов с клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссией язвенного колита в течение 12 месяцев на момент начала исследования оценивалась эффективность пробиотика *Lactobacillus GG*. Пациенты распределялись на три группы: в первой группе (65 пациентов) проводилась терапия *Lactobacillus GG*, во второй (60 пациентов) — месалазином (2,4 г/сутки), а в третьей (62 пациента) — комбинированное лечение пробиотиком в сочетании с месалазином (2,4 г/сутки). Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев, при этом ежемесячно оценивалась клиническая активность заболевания, а через 6 и 12 месяцев выполнялась колоноскопия с биопсией. Рецидив констатировался при появлении симптомов язвенного колита, требующих усиления терапии или при повышении индекса активности язвенного колита (DAI) более 4. Как было показано, применение *Lactobacillus GG* так же эффективно и безопасно для поддержания ремиссии язвенного колита, как и месалазин.

В ходе аналогичного по дизайну исследования Ishikawa [52] пациенты после рандомизации

получали плацебо или ферментированное молоко, содержащее *Bifidobacterium breve* штамма *Yakult*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus*, в течение 12 месяцев. Клиническая ремиссия сохранялась у 7 из 11 пациентов (73%), получавших пробиотик, и у 1 из 10 пациентов (10%), получавших плацебо. В то же время применение пробиотика не влияло на частоту достижения эндоскопической ремиссии заболевания.

Эффективность других пробиотиков, содержащих комбинацию нескольких штаммов бактерий, была оценена в ходе двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Так, Сui и соавт. [53] в 2004 году провели исследование, включавшее 30 пациентов с клинико-эндоскопической ремиссией язвенного колита. Пациенты получали стандартную терапию, а также комплексный препарат BIFICO, содержащий штаммы *Enterococci*, *Bifidobacteriae* и *Lactobacilli*, или стандартную терапию в сочетании с плацебо. Частота рецидивов язвенного колита оказалась существенно ниже в группе, получавшей пробиотик, чем в группе сравнения. Кроме того, на фоне нормализации состава кишечной микрофлоры обнаруживалось уменьшение экспрессии ядерного фактора NF-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, и снижение уровня провоспалительных цитокинов.

В то же время проведенное в 2011 году Wildt исследование [54], включившее 32 пациента с ремиссией язвенного колита, не продемонстрировало статистически значимых различий в эффективности поддержания ремиссии в группах, получавших пробиотик Probio-Тес АВ-25 (*L. Acidophilus*, штамм LA-5 и *B. Animalis subsp. lactis*, штамм BB-12) или плацебо при наблюдении в течение 52 недель.

В рамках проведенного Venturi и соавт. [55] исследования 20 пациентов с язвенным колитом с неэффективностью или непереносимостью препаратов 5-АСК в течение 12 месяцев получали VSL#3. Оценка результатов производилась каждые 2 месяца, а контрольное эндоскопическое исследование выполнялось через 6 и 12 месяцев. Спустя 12 месяцев терапии 15 из 20 пациентов (75%) находились в ремиссии.

Проведенный в 2007 году Mallon [56] Кокрановский систематический обзор и метаанализ продемонстрировал нецелесообразность применения пробиотиков при обострении язвенного колита. Авторами был сделан вывод, что включение пробиотиков в терапию атаки язвенного колита не повышает вероятность достижения ремиссии, но может уменьшать клиническую активность ЯК. Действующее руководство Европейского общества по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО, [57]) указывает на сопоставимую эффективность пробиотика с *E. coli* Nissle и месалазина в поддержании ремиссии язвенного колита.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Влияние микрофлоры на течение ВЗК, по данным ряда авторов, при болезни Крона проявляется в большей степени, чем при язвенном колите [58], что открывает перспективы для применения пробиотиков. Несмотря на это, объем доказательных данных об использовании пробиотиков при болезни Крона намного меньше, чем при язвенном колите.

Одно из первых испытаний пробиотиков при болезни Крона было проведено Gupta и соавт. [59]. В ходе этого открытого неконтролируемого пилотного исследования, продолжавшегося в течение 6 месяцев, дети с легкой и умеренной активностью заболевания, оценивавшейся по педиатрическому индексу активности болезни Крона (PCDAI > 10), получали базисную терапию преднизолоном и/или иммуномодуляторы, а также пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG. При оценке через 1 неделю у больных отмечалось значительное улучшение PCDAI, сохранявшееся в течение всего периода исследования. Среднее снижение индекса PCDAI по сравнению с начальным уровнем составило 73%.

Положительные результаты применения пробиотика при активной болезни Крона были получены и в ходе открытого неконтролируемого исследования *Lactobacillus salivarius* UCC 118. Пациенты с обострением заболевания в качестве альтернативы терапии глюкокортикостероидами получали *Lactobacillus salivarius*. В исследовании участвовали 25 пациентов: 4 пациента выбыли в связи с увеличением активности процесса, у 2 больных в связи с прогрессированием симптомов потребовалось назначение кортикостероидов. У 19 пациентов (76%) в течение 3 месяцев монотерапия пробиотиком была продолжена — в этой группе индекс активности болезни Крона (CAAI) в среднем в течение 3 месяцев сократился с 217 до менее чем 150.

Число рандомизированных контролируемых исследований пробиотиков при болезни Крона невелико. Одно из них было проведено Schultz и соавт. [60] с целью оценки эффективности пробиотика *Lactobacillus* GG, назначавшегося совместно со стероидами для индукции и поддержания ремиссии БК. В исследовании были включены 11 пациентов, однако 6 из них выбыли, поэтому результаты данного исследования не могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии.

В ходе другого рандомизированного испытания Malchow [61] оценил эффективность *Escherichia Coli* Nissle 1917 в индукции и поддержании ремиссии болезни Крона, достигнутой при применении кортикостероидов. В рамках эксперимента 28 пациентов с активной болезнью Крона (CAAI > 150) получали преднизолон 60 мг/день со снижением дозы по схеме в течение 14 недель. В начале терапии преднизолоном пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая получала *E. coli* Nissle 1917, а вторая — плацебо в течение 1 года. Частота достижения ремиссии



составила 92% в группе, получавшей преднизолон и плацебо, и 86% в группе, получавшей преднизолон и *E. coli*. После установления ремиссии и отмены преднизолона была продолжена терапия плацебо или пробиотиком. Доля больных с сохранявшейся ремиссией через 1 год составил 70% в группе, получавшей *E. coli*, и 30% в группе, получавшей плацебо.

Предприняты попытки применения пробиотиков и для поддержания ремиссии болезни Крона. Так, в ходе исследования, проведенного Guslandi и соавт. [62] в 2000 году, была оценена эффективность *Saccharomyces boulardii*. В исследовании были включены 32 пациента с ремиссией болезни Крона, сохранявшейся не менее 3 месяцев (CDAI < 150), и не получавшие поддерживающей терапии в течение этого периода. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе проводилось лечение *Saccharomyces boulardii* в сочетании с месалазином (2 г/сутки), а во второй — только месалазином (3 г/сутки). Длительность терапии составила 6 месяцев. Клиническая ремиссия в течение этого периода сохранялась у 10 из 16 (62,5%) пациентов, получавших в качестве поддерживающей терапии месалазин, и у 15 из 16 пациентов (93,75%), получавших месалазин в комбинации с *Saccharomyces boulardii*. Несмотря на положительные результаты этого пилотного исследования, другие испытания *Saccharomyces boulardii* для поддержания ремиссии болезни Крона не проводились.

Проведенный в 2006 году Кокрановский систематический обзор [63] не подтвердил эффективность пробиотиков в поддержании ремиссии при болезни Крона. При обобщении результатов рандомизированных испытаний не удалось продемонстрировать достоверные различия между группами, получавшими плацебо и пробиотик, что, по мнению авторов обзора, связано с небольшим числом пациентов, участвовавших в исследованиях. Аналогичные результаты были получены и в ходе проведенного Rahimi [64] метаанализа, также показавшего, что пробиотики на настоящий момент не могут применяться для поддержания ремиссии болезни Крона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. — М.: Миклош, 2008.
2. Favier, C. Fecal beta-D-galactosidase production and Bifidobacteria are decreased in Crohn's disease / C. Favier et al. // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42, No. 4. — P. 817–822.
3. Gjaffer, M. H. The assessment of faecal flora in patients with inflammatory bowel disease by a simplified bacteriological technique / M. H. Gjaffer, C. D. Holdsworth, B. I. Duerden // J. Med. Microbiol. — 1991. — Vol. 35, No. 4. — P. 238–243.
4. Van de Merwe, J. P. The obligate anaerobic faecal flora of patients with Crohn's disease and their first-degree relatives / J. P. Van de Merwe et al. // Scand. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 23, No. 9. — P. 1125–1131.
5. Neut, C. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease / C. Neut et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, No. 4. — P. 939–946.
6. Krook, A. Relation between concentrations of metronidazole and Bacteroides spp in faeces of patients with Crohn's disease and healthy individuals / A. Krook et al. // J. Clin. Pathol. — 1981. — Vol. 34, No. 6. — P. 645–650.
7. Fabia, R. Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat / R. Fabia et al. // Digestion. — 1993. — Vol. 54, No. 4. — P. 248–255.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на настоящий момент доказательные данные об эффективности пробиотиков трудно обобщить и применить в клинической практике, что обусловлено различиями в дизайне исследований, небольшой выборкой пациентов и многочисленными вариантами использованных препаратов и их дозировок. Обращает на себя внимание незначительное количество рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний.

Эффективность пробиотиков в терапии болезни Крона остается недоказанной, и эти препараты не следует использовать в качестве альтернативы или дополнения к существующим видам терапии. В то же время при язвенном колите применение пробиотиков, содержащих *E. coli Nissle*, может являться эффективной альтернативой месалазину, что может использоваться в ограниченной подгруппе больных с легким течением заболевания и непереносимостью салицилатов. Представляется перспективным и включение пробиотиков в схемы лечения обострений язвенного колита.

Дальнейшее понимание этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, биологического эффекта различных штаммов бактерий, входящих в состав пробиотиков, проведение многоцентровых исследований и надлежащий фармакоэкономический анализ будут способствовать созданию и выбору наиболее эффективных пробиотиков, перспективность применения которых при ВЗК можно считать доказанной.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

5-АСК — 5-аминосалициловая кислота; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; TLR — Toll-подобные рецепторы.

8. Hartley, M. G. The rectal mucosa-associated microflora in patients with ulcerative colitis / M. G. Hartley et al. // J. Med. Microbiol. — 1992. — Vol. 36, No. 2. — P. 96–103.
9. Burke, D. A. Adhesive Escherichia coli in inflammatory bowel disease and infective diarrhoea / D. A. Burke, A. T. Axon // BMJ. — 1988. — Vol. 297, No. 6641. — P. 102–104.
10. Darfeuille-Michaud, A. Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease / A. Darfeuille-Michaud et al. // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115, No. 6. — P. 1405–1413.
11. Glasser, A. L. Adherent invasive Escherichia coli strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death / A. L. Glasser et al. // Infect. Immun. — 2001. — Vol. 69, No. 9. — P. 5529–5537.
12. Ruseler-van Embden, J. G. Degradation of intestinal glycoproteins by Bacteroides vulgatus / J. G. Ruseler-van Embden, R. van der Helm, L. M. van Lieshout // FEMS Microbiol. Lett. — 1989. — Vol. 49, No. 1. — P. 37–41.
13. Dalwadi, H. The Crohn's disease-associated bacterial protein I2 is a novel enteric T cell superantigen / H. Dalwadi et al. // Immunity. — 2001. — Vol. 15, No. 1. — P. 149–158.

14. Roediger, W. E. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonicocyte nutrition: implications for ulcerative colitis / W. E. Roediger et al. // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104, No. 3. — P. 802–809.
15. Vanderpool, C. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases / C. Vanderpool, F. Yan, D. B. Polk // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2008. — Vol. 14, No. 11. — P. 1585–1596.
16. Wollowski, I. GProtective role of probiotics and prebiotics in colon cancer / I. Wollowski, G. Rechkemmer, B. L. Pool-Zobel // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, No. 2, Suppl. — S451–455.
17. Kiehne, K. Defensin expression in chronic pouchitis in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis coli / K. Kiehne et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, No. 7. — P. 1056–1062.
18. Rosslund, E. Production of antimicrobial metabolites by strains of *Lactobacillus* or *Lactococcus* co-cultured with *Bacillus cereus* in milk / E. Rosslund et al. // *Int. J. Food Microbiol.* — 2005. — Vol. 98, No. 2. — P. 193–200.
19. Cadieux, P. *Lactobacillus* strains and vaginal ecology / P. Cadieux et al. // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287, No. 15. — P. 1940–1941.
20. Schaubert, J. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways / J. Schaubert et al. // *Gut*. — 2003. — Vol. 52, No. 5. — P. 735–741.
21. Silva, M. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain / M. Silva et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1987. — Vol. 31, No. 8. — P. 1231–1233.
22. Mack, D. R. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression / D. R. Mack et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, No. 4 Pt 1. — G941–950.
23. Rigother, M. C. Inhibitory activity of saccharomyces yeasts on the adhesion of *Entamoeba histolytica* trophozoites to human erythrocytes *in vitro* / M. C. Rigother, J. Maccario, P. Gayral // *Parasitol Res.* — 1994. — Vol. 80, No. 1. — P. 10–15.
24. Wilson, K. H. Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora / K. H. Wilson, F. Perini // *Infect Immun.* — 1988. — Vol. 56, No. 10. — P. 2610–2614.
25. Pothoulakis, C. Saccharomyces boulardii inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum / C. Pothoulakis et al. // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104, No. 4. — P. 1108–1115.
26. Segain, J. P. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF- $\kappa$ B inhibition: implications for Crohn's disease / J. P. Segain et al. // *Gut*. — 2000. — Vol. 47, No. 3. — P. 397–403.
27. Schreiber, S. Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel disease / S. Schreiber, S. Nikolaus, J. Hampe // *Gut*. — 1998. — Vol. 42, No. 4. — P. 477–484.
28. Andoh, A. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions / A. Andoh, T. Bamba, M. Sasaki // *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.* — 1999. — Vol. 23, No. 5, Suppl. — S70–73.
29. Song, M. Effects of topical treatment of sodium butyrate and 5-aminosalicylic acid on expression of trefoil factor 3, interleukin 1 $\beta$ , and nuclear factor kappaB in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats / M. Song, B. Xia, J. Li // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — Vol. 82, No. 964. — P. 130–135.
30. Meijer, K. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? / K. Meijer, P. de Vos, M. G. Priebe // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2010. — Vol. 13, No. 6. — P. 715–721.
31. Hatayama, H. The short chain fatty acid, butyrate, stimulates MUC2 mucin production in the human colon cancer cell line, LS174T / H. Hatayama et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 356, No. 3. — P. 599–603.
32. Einerhand, A. W. Role of mucins in inflammatory bowel disease: important lessons from experimental models / A. W. Einerhand et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 14, No. 7. — P. 757–765.
33. Thim, L. Trefoil peptides: from structure to function / L. Thim // *Cell Mol. Life Sci.* — 1997. — Vol. 53, No. 11–12. — P. 888–903.
34. Barrett, K. E. A new twist on trefoils. Focus on “TFF3 modulates NF- $\kappa$ B and a novel regulatory molecule of NF- $\kappa$ B in intestinal epithelial cells via a mechanism distinct from TNF- $\alpha$ ” / K. E. Barrett // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2005. — Vol. 289, No. 5. — C1069–1071.
35. Loncar, M. B. Tumour necrosis factor alpha and nuclear factor kappaB inhibit transcription of human TFF3 encoding a gastrointestinal healing peptide / M. B. Loncar et al. // *Gut*. — 2003. — Vol. 52, No. 9. — P. 1297–1303.
36. D'Argenio, G. Differential expression of multiple transglutaminases in human colon: impaired keratinocyte transglutaminase expression in ulcerative colitis / G. D'Argenio et al. // *Gut*. — 2005. — Vol. 54, No. 4. — P. 496–502.
37. Arvans, D. L. Luminal bacterial flora determines physiological expression of intestinal epithelial cytoprotective heat shock proteins 25 and 72 / D. L. Arvans et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — Vol. 288, No. 4. — G696–704.
38. Bennet, J. D. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora / J. D. Bennet, M. Brinkman // *Lancet*. — 1989. — Vol. 1, No. 8630. — P. 164.
39. Borody, T. J. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy / T. J. Borody et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 37, No. 1. — P. 42–47.
40. Matthes, H. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) / H. Matthes et al. // *BMC Complement Altern. Med.* — 2010. — Vol. 10. — P. 13.
41. D'Inca, R. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis / R. D'Inca et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56, No. 4. — P. 1178–1187.
42. Kato, K. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis / K. Kato et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20, No. 10. — P. 1133–1141.
43. Guslandi, M. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis / M. Guslandi, P. Giollo, P. A. Testoni // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15, No. 6. — P. 697–698.
44. Furrrie, E. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial / E. Furrrie et al. // *Gut*. — 2005. — Vol. 54, No. 2. — P. 242–229.
45. Tursi, A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation with mild-to-moderately active ulcerative colitis / A. Tursi et al. // *Med. Sci. Monit.* — 2004. — Vol. 10, No. 11. — P. 1126–1131.
46. Sood, A. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis / A. Sood et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7, No. 11. — P. 1202–1209, 1209 e1.
47. Tursi, A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / A. Tursi et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No. 10. — P. 2218–2227.
48. Oldfield, E. C., 3rd. Use of a probiotic (nonpathogenic *Escherichia coli*) versus mesalazine in the treatment of ulcerative colitis / E. C. Oldfield 3rd // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2000. — Vol. 2, No. 4. — P. 276.
49. Kruis, W. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis / W. Kruis et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11, No. 5. — P. 853–858.
50. Kruis, W. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine / W. Kruis et al. // *Gut*. — 2004. — Vol. 53, No. 11. — P. 1617–1623.
51. Zocco, M. A. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis / M. A. Zocco et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23, No. 11. — P. 1567–1574.
52. Ishikawa, H. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis / H. Ishikawa et al. // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2003. — Vol. 22, No. 1. — P. 56–63.
53. Cui, H. H. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis / H. H. Cui et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10, No. 10. — P. 1521–1525.
54. Wildt, S. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* / S. Wildt et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2006. — Vol. 12, No. 5. — P. 395–401.
55. Venturi, A. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis / A. Venturi et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13, No. 8. — P. 1103–1108.
56. Mallon, P. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis / P. Mallon et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007, No. 4. — P. CD005573.
57. Dignass, A. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management / A. et al. Dignass // *J. Crohn's and Colitis.* — 2012. — Vol. 6, No. 10. — P. 991–1030.
58. Schultz, C. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls / C. Schultz et al. // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 117, No. 5. — P. 1089–1097.
59. Gupta, P. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study / P. Gupta et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 31, No. 4. — P. 453–457.
60. Schultz, M. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease / M. Schultz et al. // *BMC Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 5.
61. Malchow, H. A. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? / H. A. Malchow // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 25, No. 4. — P. 653–658.
62. Guslandi, M. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease / M. Guslandi et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45, No. 7. — P. 1462–1464.
63. Rolfe, V. E. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease / V. E. Rolfe et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — No. 4. — P. CD004826.
64. Rahimi, R. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease / R. Rahimi et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, No. 9. — P. 2524–2531.