

И.В.АНДРЕЕВА, к.м.н., НИИ антимикробной химиотерапии,
кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО СГМА Росздрава, Смоленск

Доказательное обоснование применения пробиотиков

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ

В настоящее время во всем мире широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков, несмотря на то, что вопрос об их эффективности все еще остается дискуссионным.

Основоположником концепции пробиотиков является И.И.Мечников, который еще в начале прошлого века рекомендовал употреблять простоквашу, обогащенную культурой *Lactobacillus bulgaricus*, для профилактики различных заболеваний [1].

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры [3, 4].

Термин «пробиотики» в настоящее время применяют преимущественно для обозначения фармакологических препаратов или биологически активных добавок (БАД), содержащих штаммы нормальной микрофлоры человека или микробные метаболиты, благотворно влияющие на организм. Список основных пробиотических микроорганизмов указан в *таблице 1* [3].

Основные пробиотики — это микроорганизмы-продуценты молочной кислоты, которые являются наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека. Лактобактерии являются факультативными анаэробами, т.е. могут переносить небольшое количество кислорода внешней среды, но лучше растут без него, а бифидобактерии — облигатными анаэробами, т.е. вообще не переносят кислород. Из других микроорганизмов нужно отметить дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*. Антибактериальные препараты не обладают активностью в отношении грибов, что может использоваться как преимущество при создании биопрепаратов. Пробиотическая активность сапрофитных спорообразующих анаэробов точно не установлена [3].

Свойства, которыми должны обладать пробиотики [4]:

1) способность оставаться жизнеспособными при прохождении через ЖКТ (устойчивость к действию желчных кислот, соляной кислоты и панкреатических ферментов);

- 2) способность к адгезии с эпителием слизистой кишечника;
- 3) возможность колонизации кишечника или соответствующего органа-мишени;
- 4) синтез антимикробных веществ против патогенных микроорганизмов;
- 5) безопасность применения у человека;
- 6) стабильность при хранении в обычных условиях;
- 7) клинически доказанная польза для здоровья.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ

Большинство из известных в настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов являются частью нормальной микрофлоры организма или присутствуют в пищевых продуктах, потребляемых уже несколькими поколениями людей по всему миру. Поэтому ВОЗ, Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) заключают, что пробиотики в целом считаются безопасными и имеют GRAS статус (Generally Regarded As Safe). Это означает, что они могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности. Однако указанные выше организации отмечают, что пробиотики теоретически могут вызывать 4 типа нежелательных лекарственных реакций:

1. Системные инфекции.
2. Негативное влияние на метаболизм.
3. Чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных лиц.
4. Перенос генов резистентности.

Имеется несколько публикаций, описывающих случаи возникновения системных инфекций, вызванных применением пробиотиков (*табл. 2*).

Не было зарегистрировано случаев инфекционных осложнений, вызванных бифидобактериями. Энтерококки, несмотря на то, что некоторые штаммы обладают пробиотическими свойствами, не следует рассматривать в качестве пробиотиков в связи с

Таблица 1. Основные микроорганизмы-пробиотики

Штаммы <i>Lactobacillus</i>	Штаммы <i>Bifidobacterium</i>	Различные м/о
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. crispatum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i> подтип <i>bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i> *
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Pediococcus acidilacti</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Oxalobacter formigenes</i>
<i>L. johnsonii</i>		<i>Bacillus subtilis</i> *
<i>L. paracasei</i>		<i>Bacillus cereus</i> *
<i>L. plantarum</i>		<i>Enterococcus faecium</i> **
<i>L. lactis</i>		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. rhamnosus</i>		
<i>L. salivarius</i>		

* Пробиотическая активность точно не установлена.

** Остается открытым вопрос о безопасности из-за потенциальной патогенности *E. faecium* и резистентности энтерококков к ванкомицину [5].

Таблица 2. Зарегистрированные системные инфекции при применении пробиотиков

Пробиотик	Тип системных инфекционных осложнений
<i>Lactobacillus</i> spp.	Эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония
<i>S. boulardii</i>	Фунгемия, чаще из-за контаминации сосудистых катетеров
<i>S. cerevisiae</i>	Описано 57 случаев фунгемии, вызванной <i>S. cerevisiae</i> , причем в 31 из них пациенты получали пробиотики или находились в контакте с лицами, получавшими их
<i>B. subtilis</i>	Бактериемия, септицемия, холангит
<i>Enterococcus</i> spp.	Нозокомиальные инфекции

тем, что они являются возбудителями нозокомиальных инфекций, а также в связи с ростом резистентности энтерококков к ванкомицину [5].

Предрасполагающими факторами возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении пробиотиков являлись выраженная иммуносупрессия, предшествующая длительная госпитализация, хирургическое вмешательство, а главным предиктором летальности были тяжелые основные заболевания.

С 1995 по 2000 г. в Финляндии проводилась национальная программа мониторинга безопасности пробиотиков с целью оценить возможное влияние увеличения применения пробиотиков (в частности, *L. rhamnosus* GG) на частоту возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Данный штамм лактобактерий широко используется в Финляндии как пробиотик с 1990 г. Как оказалось, лактобактерии были выделены в 0,02% случаев всех бактериологических исследований крови и в 0,2% случаев всех исследова-

ний крови с положительным результатом, но не было отмечено тенденции к росту частоты возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Результаты исследования свидетельствуют о том, что увеличение применения пробиотика *L. rhamnosus* GG не привело к росту частоты возникновения бактериемии, вызванной *Lactobacillus*.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Результаты микробиологического исследования, в ходе которого проводилось изучение чувствительности пробиотиков, входящих в состав ряда молочных продуктов и лекарственных препаратов (34 штамма *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., и 21 штамм бактерий, использующихся для ферментирования молочных продуктов (закваски), показали, что пробиотические микроорганизмы чувствительны к большинству групп антимикробных препаратов. Вследст-

вие этого целесообразность одновременного применения пробиотиков с большинством используемых в клинической практике антибиотиков сомнительна.

СТАТУС ПРОБИОТИКОВ

В настоящее время пищевые добавки и продукты питания, содержащие пробиотики, находятся в свободной продаже, причем в Великобритании, США, некоторых странах Европы их относят к продуктам питания и БАД, а не к ЛС. В связи с этим в отношении качества доступных коммерческих препаратов на основе пробиотиков не существует установленных регуляторных требований.

Ниже приведены примеры пробиотиков, находящихся в продаже в странах Европы и США: *L. casei* DN_114001 — в составе молочнокислых продуктов «Актимел» (Danon), применение показано при диарее; *L. acidophilus* NCFM содержится в небольших количествах во многих йогуртах, при назначении в адекватных количествах может снижать непереносимость лактозы; *L. leuteri* SD2112 продается в США в виде капсул, применяется в терапии диареи ротавирусной этиологии; *L. plantarum* 299V применяется в восстановительном периоде после хирургических вмешательств.

В России, помимо множества БАД, содержащих пробиотики, существуют официально зарегистрированные биопрепараты (см. рубрику *Cito!*).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИИ ЖКТ

Острая диарея. В связи с увеличением резистентности кишечных патогенов к антибиотикам, в последнее время появилась необходимость поиска новых методов лечения диареи. Непатогенные микроорганизмы колонизируют стенку кишечника и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а конкуренция за рецепторы слизистой уменьшает адгезию и рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов. Лактобактерии и бифидобактерии секретируют вещества, обладающие антибактериальными свойствами, снижают кислотность кишечного содержимого, позволяя «полезным» бактериям размножаться на поверхности слизистой. Некоторые пробиотики, например *Lactobacillus* GG, обладают иммуномодулирующим эффектом и могут уменьшать выраженность воспаления в кишечной стенке.

В 2002 г. опубликован мета-анализ исследований применения стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками в лечении острой диареи у детей. Бактериальная этиология диареи отмечалась у небольшого количества пациентов, а в 10—100% случаев имела место ротавирусная инфекция. В исследованиях применялись следующие пробиотики: *L.rhamnosus* GG — 9 исследований, другие

пробиотики (*B.infantis*, *B.subtilis*, *L.acidophilus*, *L.bulgaricus*, *L.delbrückii*, *L.reuteri*, *S.bouldari* и *S.thermophilus*) — 9 исследований. В большинстве случаев выявлено уменьшение продолжительности заболевания на 0,6—1,0 день, в то время как в 3 исследованиях наблюдалось сокращение продолжительности диареи на 1,5—3,0 дня. Следует отметить, что при применении лактобактерий наблюдалось максимальное сокращение продолжительности диареи — на 1,1 дня и уменьшалось количество дефекаций на 1,6 в сутки ко второму дню лечения по сравнению с контролем. Имеет место умеренное клиническое преимущество и от применения *S.boulardii* при остром гастроэнтерите у детей, также в основном за счет сокращения длительности заболевания.

Таким образом, можно утверждать, что пробиотики (в частности, *L.rhamnosus* GG и *S. Boulardii*) — целесообразное дополнение к регидратационной терапии при острой инфекционной диарее у детей.

Диарея путешественников. Диарея путешественников является весьма распространенным заболеванием, частота возникновения которого варьирует в пределах от 5 до 50% в зависимости от места путешествия. Основными в профилактике диареи являются диетические рекомендации, а в лечении используются хинолоны и макролиды. Роль же пробиотиков остается неясной. В 2007 г. опубликован мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований, целью которого было сравнить эффективность пробиотиков в профилактике диареи путешественников. Как оказалось, *S.boulardii* и комбинация *L.acidophilus* и *B.bifidum* достоверно предотвращают возникновение диареи и могут быть предложены в качестве эффективного и безопасного метода профилактики.

Антибиотик-ассоциированная диарея. По данным различных авторов, частота развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у госпитализированных пациентов в зависимости от профиля, класса используемых препаратов и действия predisposing факторов может варьировать в диапазоне от 3 до 29%, причем ААД могут протекать в различных формах — от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита.

Применение пробиотиков для лечения и профилактики *C.difficile*-ассоциированной диареи является вполне логичным ходом с точки зрения патогенеза данного состояния. Механизм лечебного действия пробиотиков различен: дрожжевой грибок *S.boulardii* продуцирует протеолитический фермент, препятствующий связыванию токсинов *C.difficile* рецепторами; для *Lactobacillus* spp. — это стимуляция местного иммунитета слизистой кишечника (синтез IgA и IgG, вы-

свобождение интерферона), выработка соединений, обладающих антимикробной активностью, и препятствие адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам.

Результаты мета-анализов показали, что пробиотики, в частности дрожжевые грибки (обычно *S.boulardii*) и лактобактерии (*Lacidophilus*, *Lbulgarius*, *Lrhamnosus*), помогают предотвратить ААД. Так, прием дрожжевых грибов снизил частоту возникновения диареи на 61%, лактобактерий — на 66%, а общее количество случаев ААД было ниже на 63% по сравнению с контрольной группой. Однако при лечении *C.difficil*-ассоциированной диареи доказана эффективность лишь *S.boulardii*.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об эффективности использования пробиотиков для лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи.

Эрадикация *Helicobacter pylori*. В настоящий момент существуют эффективные схемы эрадикации *H.pylori* с использованием ингибиторов протонной помпы в комбинации с двумя антибиотиками (кларитромицин + амоксициллин или метронидазол), однако в процессе лечения могут возникать нежелательные лекарственные реакции, и имеется опасение, что эффективность данной терапии вскоре значительно уменьшится, что связано, в первую очередь, с развитием резистентности *H.pylori* к антибиотикам.

Большинство исследований свидетельствуют об эффективности пробиотиков в лечении инфекции, вызванной *H.pylori*. Однако следует отметить видимую разнородность исследований: небольшое число пациентов, отсутствие единого подхода к оценке эффективности эрадикации, различия в схемах терапии с использованием одного или комбинированного пробиотика.

В 2007 г. опубликован мета-анализ (общее число пациентов 1671) эффективности добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H.pylori*. Объединенный показатель эффективности эрадикации составил 83,6% среди пациентов, получавших дополнительно пробиотики, и 74,8% среди пациентов, которым назначались стандартные режимы эрадикации. Следует отметить, что частота нежелательных явлений (особенно диареи) была достоверно ниже в группе использования пробиотиков (24,7% vs 38,5%).

Данный мета-анализ свидетельствует о том, что добавление пробиотиков к стандартной эрадикационной терапии может не только повысить эффективность лечения, но и уменьшить частоту возникновения побочных эффектов на фоне антихеликобактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся в настоящий момент подтверждения эффективности пробиотиков при различных патологических состояниях ЖКТ, все еще остается ряд нерешенных вопросов, касающихся их применения:

1. В настоящий момент пробиотики отсутствуют в клинических рекомендациях по терапии даже тех нозологий, при которых их эффективность доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях или мета-анализах.

2. Остается неясным, какой пробиотик выбрать при конкретной нозологической форме. Результаты исследований *in vitro* и ряда клинических исследований свидетельствуют, что разные штаммы имеют различные характеристики, и необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение органоспецифичных особенностей различных пробиотиков и определение функционально ориентированного подхода к их назначению.

3. Следует использовать монотерапию или комбинацию разных пробиотиков?

4. Какое количество микроорганизмов должен содержать пробиотический препарат? Какова оптимальная доза и режим дозирования препарата у детей и взрослых? В настоящий момент отсутствуют исследования по определению «минимальной эффективной дозы» пробиотика и рекомендуется суточный прием 106—109 пробиотических микроорганизмов, однако в ряде исследований предлагалась более высокая доза.

5. Какова рекомендуемая длительность терапии и наиболее оптимальный путь введения препарата?

Возможно, когда будут проведены крупномасштабные исследования и найдены ответы на поставленные вопросы, в арсенале гастроэнтерологов появится новый класс эффективных и безопасных лекарственных средств.



ЛИТЕРАТУРА

1. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. In: Chalmers Mitchell P, ed. The prolongation of life: optimistic studies. London: Heinemann, 1907; 161—83.
2. Lilly D. M., Stilwell R. H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965; 147: 747—8.
3. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid

Bacteria. Cordoba, Argentina, 2001, 1-34. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.

4. Hoesl C.E., Altwein J.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. Eur Urol. 2005; 47: 288—96.
5. Eaton T.J., Gasson M.J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. Appl Environ Microbiol. 2001; 67(4): 1628—35.
6. ent Pharmacol Ther. 2007; 25(2): 155—68.