

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *SACCHAROMYCES BOULARDII* ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Авалуева Е. Б., Успенский Ю. П., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И. И. Мечникова
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

РЕЗЮМЕ

В представленных материалах клинического исследования эффективности использования пробиотического препарата энтерол на основе *Saccharomyces boulardii* при лечении пациентов воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) показано, что дополнительное назначение данного пробиотика в схемах лечения пациентов ВЗК способствует более быстрой регрессии симптомов заболевания, снижению клинической активности патологического процесса, улучшению состава микробиценоза толстой кишки. Использование пробиотического препарата на основе лиофилизированных дрожжей *Saccharomyces boulardii* в схемах лечения ВЗК безопасно и совместимо с препаратами стандартной терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; *Saccharomyces boulardii*; микробиота толстой кишки.

SUMMARY

The aim of the clinical research was to study the efficacy of *Saccharomyces boulardii* in treatment of patients with Inflammatory Bowel Diseases. Results of investigation demonstrate more rapid regression of intestinal dyspepsia symptoms, decreasing clinical activity of IBD and improvement of intestinal microbiota composition in IBD patients have been treated by *Saccharomyces boulardii*. Lyophilized *Saccharomyces boulardii* are compatible with medical agents of the standard IBD therapy and have high level of safety.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases; *Saccharomyces boulardii*.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) (ВЗК) характеризуются рецидивирующим течением. Сложности лечения связаны с отсутствием патогенетической терапии, неясным патогенезом заболевания, иногда обусловлены экономическими причинами. У пациентов во время периода обострения процесса в кишечнике даже при назначении, казалось бы, адекватной терапии не всегда удается добиться быстрого купирования симптомов заболевания, возникают трудности лечения пациентов при наличии внекишечных манифестаций процесса, иногда заболевание становится «бесконтрольным» и процесс прогрессирует. Индукция и поддержание ремиссии является важной и подчас трудной терапевтической задачей при данной нозологии.

В настоящее время полагают, что при ВЗК большое значение в патогенезе заболеваний имеют

комплексные взаимоотношения между генетическими, микробными факторами, факторами окружающей среды, которые могут способствовать постоянной активации иммунной системы слизистых оболочек, при этом интестинальная флора является важным этиологическим фактором патогенеза [1; 2]. Эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника является неотъемлемым для надлежащего функционирования пищеварительного тракта, увеличение его проницаемости для антигенов кишечной флоры может приводить к воспалительным процессам и повреждениям, наблюдаемых при ВЗК. В физиологических условиях существует динамический баланс между микроорганизмами, присутствующими в кишечнике, и механизмами мультифакторной защиты хозяина. Феномен толерантности развивается в результате контролируемого воспалительного ответа и эрадикации

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) (ВЗК) характеризуются рецидивирующим течением. Сложности лечения связаны с отсутствием патогенетической терапии, неясным патогенезом заболевания, иногда обусловлены экономическими причинами. У пациентов во время периода обострения процесса в кишечнике даже при назначении, казалось бы, адекватной терапии не всегда удается добиться быстрого купирования симптомов заболевания, возникают трудности лечения пациентов при наличии внекишечных манифестаций процесса, иногда заболевание становится «бесконтрольным» и процесс прогрессирует. Индукция и поддержание ремиссии является важной и подчас трудной терапевтической задачей при данной нозологии.

В настоящее время полагают, что при ВЗК большое значение в патогенезе заболеваний имеют комплексные взаимоотношения между генетическими, микробными факторами, факторами окружающей среды, которые могут способствовать постоянной активации иммунной системы слизистых оболочек, при этом интестинальная флора является важным этиологическим фактором патогенеза [1; 2]. Эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника является неотъемлемым для надлежащего функционирования пищеварительного тракта, увеличение его проницаемости для антигенов кишечной флоры может приводить к воспалительным процессам и повреждениям, наблюдаемых при ВЗК. В физиологических условиях существует динамический баланс между микроорганизмами, присутствующими в кишечнике, и механизмами мультифакторной защиты хозяина. Феномен толерантности развивается в результате контролируемого воспалительного ответа и эрадикации микроорганизмов функциональным кишечным барьером [3]. Дефектам функционирования эпителиального барьера может способствовать контакт бактериальных антигенов и адъювантов с собственными иммунными клетками слизистой и легко присоединяющимися к слизистой клетками иммунной системы, вызывая пролонгированный иммунный ответ [4].

Существуют две основные возможные гипотезы, объясняющие взаимоотношения между интестинальной флорой и развитием ВЗК [2]. Первая гипотеза предполагает, что ВЗК развиваются в результате патологически измененных иммунных реакций на собственную нормальную кишечную флору. В этом случае нарушения врожденного иммунитета, такие как, например, функциональные расстройства NOD, обуславливают избыточные иммунные реакции и воспаление слизистой кишечника. Вторая гипотеза гласит, что ВЗК вызываются фундаментальными патологическими изменениями кишечной микрофлоры. Поскольку интестинальные повреждения при ВЗК чаще встречаются в тех областях, где высока концентрация

бактерий, полагают, что именно патологические взаимоотношения между иммунными клетками слизистой и абберантной микрофлорой (специфическими патогенными инфектами?), присутствующей в кишечнике, вызывают изменение иммунного ответа и запускают каскад иммунологических реакций при ВЗК [2; 5]. При развитии патогенных реакций уменьшается нормальная иммунная толерантность слизистой к антигенным компонентам, находящимся в просвете кишечника, происходит нарушение функционального кишечного барьера, антигены проникают через него в собственную пластинку и индуцируют воспаление слизистой [6].

В настоящее время участие микробных факторов в патогенезе ВЗК представляется следующим:

- специфическая патогенная инфекция индуцирует патологическое воспаление слизистой;
- измененные компоненты микрофлоры кишечника являются пусковыми факторами ВЗК;
- наблюдаются абберантные иммунные реакции к интестинальным люминальным компонентам;
- антигены, находящиеся в просвете кишечника, вызывают патологический иммунный ответ при дефективном функциональном барьере кишечника.

Большинство наиболее полных доказательств вовлечения бактериальной флоры в патогенез ВЗК было получено в исследованиях на животных моделях. В многочисленных работах с экспериментальными моделями полностью поддерживается точка зрения, что при ВЗК имеется генетически детерминированная нарушенная регуляция иммунного ответа слизистой кишечника на антигены нормальной кишечной флоры [8]. При исследованиях экспериментальных животных доказано, что воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника (обнаруженные случайно или вызванные действием химических агентов) возникают при наличии бактерий в просвете кишки [9; 10], а ulcerация слизистой оболочки невозможна у животных в условиях стерильного состояния пищеварительного тракта [3]. Использование бактериологической и молекулярной техники позволило более полно изучить состав просветной флоры у пациентов ВЗК. Было обнаружено увеличение патогенных представителей *Bacteroides* и *Escherichia coli* и снижение количества таких представителей, как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus species* [11 – 13]. Favier и соавт. [14] было продемонстрировано изменение состава микробиоты кишечника при активной болезни Крона: обнаружено, что у пациентов в период обострения заболевания имело место значительное уменьшение количества бифидобактерий и лактобацилл и их бактериальной ферментной активности, в то время как количество бактероидов и лактобацилл оставалось неизменным. Neut C. и соавт. при исследовании состава кишечной флоры у пациентов с болезнью Крона

выявили увеличенное количество агрессивных бактерий, таких как *Bacteroides*, *Escherichia coli* с измененной ферментативной активностью, увеличение представительства *Enterococci* и уменьшенное количество *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* [15]. Более того, у пациентов болезнью Крона было обнаружено нарушение не только композиции энтеральной флоры, но и наличие кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности в воспаленной слизистой оболочке кишечника [16]. Другими исследователями [17] анализировался состав интестинальной микрофлоры у пациентов с активным и неактивным язвенным колитом — у пациентов с активным колитом анаэробная составляющая микробиоты была значительно уменьшена, но не было выявлено различий в составе кишечной флоры у пациентов в период ремиссии и у здоровых субъектов.

На сегодняшний момент концепция о микробном факторе как одном из факторов патогенеза ВЗК поддерживается большинством исследователей. К сожалению, несмотря на все усилия, прилагаемые в этом направлении, совершенствование техники идентификации микроорганизмов, конкретный специфический агент или группа агентов, вызывающие язвенный колит или болезнь Крона, не идентифицированы.

Несмотря на то что применяемые стандартные схемы лечения ВЗК в большинстве включают назначение препаратов, подавляющих абберантный иммунный ответ (глюкокортикоиды, цитостатики, препараты биологической терапии), логическое обоснование использования антибиотиков и пробиотиков в лечении воспалительных заболеваний кишечника базируется на убедительных доказательствах вовлечения интестинальных бактерий в патогенез заболевания [7]. Существующие доказательства участия микроэкологического компонента в патоморфозе ВЗК позволяют предположить, что манипулирование составом, композицией кишечной флоры с помощью антибиотических и пробиотических препаратов окажется рациональным и эффективным при данной патологии.

Многие ученые занимались изучением использования антибиотиков при ВЗК. Общеизвестно считают роль антибиотиков в лечении инфекционных осложнений при ВЗК, таких как абсцессы, фиссуры и фистулы, избыточный бактериальный рост, токсическая дилатация кишечника [18; 19]. В литературе, посвященной теме использования антибиотиков для назначения пациентам ВЗК, не имеющим инфекционных осложнений, имеются многочисленные доказательства эффективности использования различных антибиотиков и их сочетаний и при болезни Крона, и при язвенном колите [18; 19]. В то же время приводятся доказательства их неэффективности [20]. Не решенными при применении антибиотиков в схемах лечения ВЗК остаются многие вопросы: когда должен быть

начат их прием при ВЗК, какие антибиотики должны использоваться, когда имеется необходимость использования одного антибиотика или необходима их комбинация, в сочетании с какими другими препаратами они должны применяться, какова должна быть оптимальная доза их использования и продолжительность лечения [20]. При необходимости могут быть назначены нерезорбируемые препараты, обладающие свойствами кишечного антисептика, такие как рифаксимин, нерезорбируемый дериват рифамицина. Считается, исходя из его характеристик, что рифаксимин не оказывает системного действия, не видоизменяет состав микробиоты (имеются ввиду другие биотопы, кроме интестинального) и присутствует в высоких концентрациях в просвете кишечника. Использование рифаксимицина при лечении ВЗК показало его высокую эффективность. В отличие от препаратов хинолонового ряда, часто используемых у данной группы пациентов, рифаксимин не влияет на состав других биотопов, имеет меньшее экологическое влияние на микроэкологию [21].

Основные терапевтические эффекты антибиотиков при ВЗК представляются следующими [18–21]:

- эрадикация бактериальных антигенных триггеров;
- снижение концентрации бактерий в просвете кишечника, в том числе опосредованное уменьшение транслокации и диссеминации;
- уменьшение инвазии бактериальной ткани, лечение микроабсцессов;
- элиминация избыточного бактериального роста в просвете кишечника;
- уменьшение уровня провоспалительных бактериальных токсинов;
- потенциальные иммуносупрессивные свойства.

Назначение антибиотических препаратов, основное действие которых направлено на подавление патогенной кишечной флоры, неминуемо приводит к угнетению облигатной составляющей микробиоты. Использование антибиотика способствует стагнации и элиминации патогена. При этом из организма пациента элиминируется не только инфекционный возбудитель, но и многие представители облигатной флоры, находящиеся на слизистых покровах. Полученный результат — следствие того, что у всех антибиотиков спектр активности отличается определенной широтой и многие представители нормального микробного пейзажа слизистых попадают в его сферу. Это приводит организм пациента в состояние микроэкологического дисбаланса [25]. Мы полагаем, что с учетом неселективности

и многочисленных осложнений антибактериальной терапии ответ на вопрос о включении антибиотиков в схемы лечения больных с ВЗК, не имеющих инфекционных осложнений, должен быть отрицательным. Так, в частности, на фоне назначения антибиотиков больным ВЗК происходит возрастание содержания условно-патогенной микрофлоры на фоне снижения титров облигатной флоры (бифидо- и лактобактерий), что способствует возникновению *Quorum sensing* различных представителей условно-патогенных микроорганизмов. *Quorum sensing* — это характерный регуляторный механизм, используемый большинством Gram-негативных и Gram-позитивных бактерий, чтобы воспринимать и отвечать на изменение факторов существования изменением плотности микробной популяции и экспрессией специфических генов. Концентрация сигнальных молекул отражает плотность бактериальных клеток в определенном окружении, и восприятие порогового уровня такого сигнала определяет, что популяция имеет «чувство кворума», то есть является достаточной, чтобы принимать решения, характерные для группы микроорганизмов. Полагают, что *Quorum sensing*, предоставленный патогенным бактериям, является механизмом минимизации иммунных реакций хозяина, задерживая продукцию факторов вирулентности, повреждающих ткани до тех пор, пока не скопилось достаточное количество бактерий, чтобы преодолеть защитные механизмы хозяина и установить инфекцию [26]. При изменении количественных характеристик микробиоты одновременно меняются потоки питательных веществ, характер иммуномодуляции, степень трансформации токсичных для организма продуктов полостного пищеварения и т. д. [25], что еще более способствует при возникновении локального конфликта «макроорганизм — микробиота», сопровождающегося высокой численностью условно-патогенных микроорганизмов, возможному усилению и прогрессированию симптомов заболевания. Возможно, что эффект «чувства кворума» часто и объясняет недостаточную эффективность антибиотикотерапии при ВЗК.

Длительное использование антибиотиков связано с увеличением риска возникновения побочных эффектов (например, таких как развитие периферической нейропатии при использовании метронидазола в высоких дозах [27]) и развития устойчивости к антибиотикам [20]. Резистентность к антимикробным препаратам является одной из наиболее важных проблем, возникающих при использовании антибиотиков. Способность антимикробных препаратов приводить к развитию резистентных микробных мутантов, уровень чувствительности таких мутантов к другим антимикробным средствам и стабильность мутантов являются наиболее значимыми факторами, которые должны учитываться при определении

терапевтической ценности современных антимикробных препаратов [28].

В этой связи использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) при терапии воспалительных заболеваний кишечника является привлекательным и может служить достойной альтернативой антибиотикам. Современное, базирующееся на последних достижениях медицинской микробной экологии определение пробиотиков в 2001 году сформулировал Б. А. Шендеров: «Пробиотики — это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микроэкологического статуса» [29].

Терапевтические эффекты пробиотиков, важные при использовании в терапии ВЗК [22–24; 29]:

1. Ингибирование роста патогенных энтеральных бактерий посредством:

- снижения уровня внутрипросветного pH;
- секреции бактерицидных белков;
- сопротивления колонизации;
- блокирования бактериального закрепления;
- удаления патогенных бактерий из эпителия.

2. Улучшение функции эпителиального и слизистого барьера за счет:

- продукции короткоцепочечных жирных кислот;
- секреции антимикробных продуктов, синтеза нутриентов и антиоксидантов;
- увеличения продукции слизи;
- увеличения сохранности функционального кишечного барьера.

3. Изменение иммунорегуляции за счет:

- модулирования цитокинового ответа;
- увеличения продукции IgA;
- активации MALT-системы;
- модуляции ответа Th1/Th²;
- модуляции противовоспалительного эффекта посредством TLR9-сигнальных путей;
- снижения количества CD4 интраэпителиальных лимфоцитов;
- модуляции апоптоза.

Группы препаратов про- и пребиотического ряда, назначаемые пациентам с ВЗК, разнообразны. Трудности в выборе оптимального про- и/или пребиотического средства связаны с тем, что назначение данных средств терапии нередко полностью эмпирично, в большинстве случаев выбор препарата для улучшения микробиоты толстого кишечника носит случайный характер, не учитывается видовой состав представителей толстокишечного биотопа, что приводит к неэффективности получаемой терапии, возникновению «платцебо-эффекта» и последующему клиническому ухудшению через некоторое время после окончания курса лечения. У многих используемых

препаратов группы средств коррекции микробиоценоза отсутствуют данные об эффективности при данной патологии. При назначении средств про- и пребиотической терапии почти всегда не учитываются возможные нежелательные эффекты у пациентов ВЗК и не оценивается степень риска, особенно у больных с тяжелым течением заболевания.

Доказательные клинические исследования относительно использования пробиотиков в лечении воспалительных заболеваний кишечника все еще немногочисленны. Несмотря на широкое использование препаратов пре- и пробиотического ряда, исследования, которые проводились с целью оценки эффективности препаратов, часто являются когортными или пилотными, причем данные этих исследований иногда противоречивы. У взрослой группы населения нам не удалось найти результатов метаанализов по использованию препаратов про- и пробиотического действия, но в литературе представлены результаты мультицентровых исследований. У пациентов ВЗК исследования эффективности пробиотических и пребиотических средств были определены в достаточно полной мере у следующих групп при сравнительных исследованиях: *E. coli* Nissle 1917 [34; 37; 40] и синбиотик VSL#3 [31 – 33], препараты на основе бифидобактерий [30] и «Энтерол» — препарат на основе *Saccharomyces boulardii* [35; 36; 39]. Было обнаружено, что при долгосрочном лечении язвенного колита терапия препаратами непатогенного штамма *Escherichia coli* сравнима по эффективности с терапией месалазином [37]. Gionchetti и соавт. оценивали эффективность пробиотического препарата VSL#3 в сравнении с плацебо в поддержании ремиссии у пациентов с хроническим паучитом. VSL#3 содержит 5×10^{11} лиофилизированных бактерий четырех штаммов лактобацилл, трех штаммов бифидобактерий и один штамм стрептококков. Было выявлено достоверное увеличение уровня лактобацилл, бифидобактерий и *S. thermophilus* в конце лечения только у пациентов, получающих пробиотик [32]. Исследование, проведенное Bibiloni по использованию VSL#3 в терапии пациентов с активным легким и среднетяжелым язвенным колитом, не отвечающих на традиционное лечение, дало позитивный результат без неблагоприятных явлений в 77% случаев [31].

Препарат «Энтерол» является одним из пробиотических препаратов, действие которого и эффективность изучалось в полной мере у взрослого населения с ВЗК. Это единственный препарат на основе непатогенных дрожжей, зарегистрированный как лекарственное средство.

Guslandi и соавт. было выполнено пилотное исследование оценки эффективности лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* в лечении пациентов с неспецифическим язвенным колитом. Группа из 25 пациентов в фазе обострения

язвенного колита от легкой до среднетяжелой степени получала дополнительное лечение в виде 250 мг *Saccharomyces boulardii* три раза в день в течение 4 недель в процессе поддерживающей терапии месалазином (3 г в сутки). Эти пациенты не могли получать лечение стероидами ввиду их плохой переносимости. Перед началом лечения и после его окончания был рассчитан индекс клинической активности, предложенный в 1989 году Rachmilewitz. К участию в исследовании были приняты только пациенты с базовой оценкой в 9 и выше баллов. Терапия пробиотиками считалась эффективной, если окончательная оценка была 5 баллов и меньше. Из 24 пациентов, полностью прошедших исследование, у 17 была достигнута клиническая ремиссия, что было подтверждено данными эндоскопического исследования. Отмечалось значительное уменьшение клинического индекса в конце терапии ($p < 0,05$) [36].

Plein и соавт. в своем пилотном, рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* у 20 пациентов, страдающих болезнью Крона, проявления которой состояли в явлениях диареи и жалобах, соответствующих средней степени тяжести процесса (в соответствии с индексом BEST). Больным проводили лечение препаратом дрожжей *Saccharomyces boulardii* в начальной дозировке 250 мг 3 раза в день в течение двух недель в дополнение к базисной терапии (5-ASA, преднизолон). Было зарегистрировано уменьшение частоты стула ($5,0 \pm 1,4$ раза/день по сравнению с $4,1 \pm 2,3$ дефекации в день, $p < 0,01$) и индекса BEST (193 ± 32 балла по сравнению с 168 ± 59 баллов, $p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. После этой начальной фазы пациенты были рандомизированы на две группы: контрольную группу ($n = 7$), получавшую плацебо, или основную группу ($n = 10$), получавшую *Saccharomyces boulardii* (250 мг три раза в день) в течение 7 недель, в обеих группах продолжалась базисная терапия. В группе, получавшей «Энтерол», было отмечено значимое уменьшение частоты стула на 10-й неделе, до $3,3 \pm 1,2$ дефекации в день, и индекса BEST — до 107 ± 85 баллов. В контрольной группе, принимавшей плацебо, такого эффекта отмечено не было. Напротив, частота стула и показатели индекса BEST снова выросли к 10-й неделе, достигнув начальных значений ($4,6 \pm 1,9$ дефекации в день и 108 ± 61 балл соответственно). Не наблюдалось нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Необходимо проведение последующих исследований с применением эндоскопических методов для объяснения, влияет ли *Saccharomyces*

boulardii на течение болезни Крона как таковой или только на симптомы болезни [39] Guslandi и соавт. в рандомизированном исследовании показали, что применение лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* у пациентов с болезнью Крона в стадии клинической ремиссии является эффективным для предотвращения рецидива. В исследовании приняли участие 32 пациента с болезнью Крона в стадии клинической ремиссии (CDAI < 150). Пациенты были разделены на две группы, одна получала *Saccharomyces boulardii* в дозировке 1 г в день и месалазин 2 г в день, вторая группа получала только месалазин — 3 г в сутки. Через 6 месяцев уровень рецидивов составлял 37,5% в группе, где принимался только месалазин, против 6,25% в группе, где наряду с месалазином принимались также лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* ($p = 0,04$) [35].

Нами было проведено исследование эффективности и безопасности пробиотического препарата «Энтерол» в схемах терапии пациентов ВЗК, получающих стандартную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты и глюкокортикоидами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 50 больных с воспалительными заболеваниями кишечника. 30 пациентов (язвенный колит — 15 пациентов и болезнь Крона — 15 пациентов) дополнительно к стандартным индивидуальным схемам получали препарат «Энтерол» на основе *Saccharomyces boulardii* по капсуле 250 мг 2 раза в сутки, 20 пациентов (10 пациентов с язвенным колитом и 10 пациентов с болезнью Крона) составили группу сравнения. Все пациентам проводили стандартизированный респрос до и после лечения. Всем пациентам до и после лечения выполнено микробиологическое исследование

фекалий на дисбактериоз. Посев кала на дисбактериоз выполняли на кафедре микробиологии СПбГМА имени Мечникова с применением аэробной и анаэробной техники. Оценка результатов бактериологического исследования содержимого кишечника основывалась на анализе бактериограммы фекалий [43; 44]. У пациентов, при посеве кала которых после лечения препаратом «Энтерол» был обнаружен рост колоний *Saccharomyces boulardii*, определяли адгезию клеток *Saccharomyces* (AKS) к клеткам кишечного эпителия по методике А. Г. Бойцова и соавт. [42]. Результат выражали в виде среднеарифметического числа адгезированных микроорганизмов на одной эпителиальной клетке, называемого средним индексом адгезии (СИА). Интенсивность адгезивной активности грибов *Saccharomyces* подразделяли на три степени. Низкой полагали степень адгезии при прилипании 1–5 клеток гриба на одну эпителиальную клетку (СИА от 1 до 5 AKS); средней — при выявлении СИА от 5 до 10 AKS, высокой — при СИА > 10 AKS. Через 11–12 дней с начала наблюдения проводился повторный опрос пациента и выполнялось микробиологическое исследование кала. Проспективное наблюдение проводилось спустя две недели после окончания наблюдения. Целью проспективного наблюдения после окончания исследования явилась оценка развития нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений. В конце периода наблюдения пациентам повторно выполнялось колоноскопическое исследование, оценка индексов клинической активности болезни. Оценку Индекса активности болезни по шкале Майо (DAI) у пациентов язвенным колитом проводили на основании результатов колоноскопического исследования и данных дневников пациента, Клинический индекс активности болезни Крона (CDAI) оценивали согласно данным дневников пациента, результатов анализов крови, данным объективного осмотра. Данное исследование было

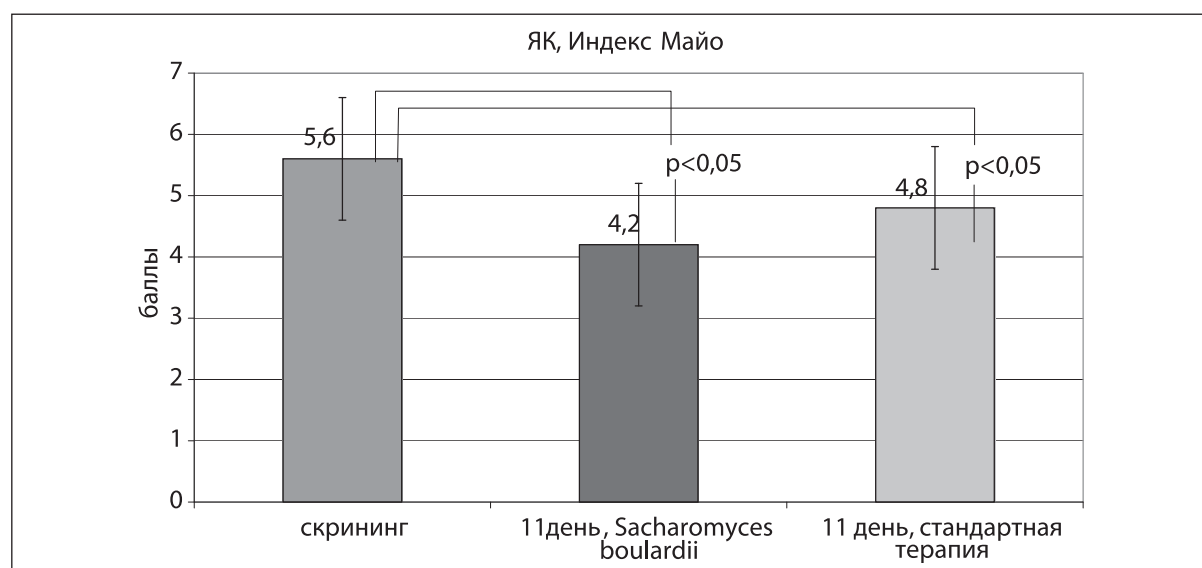


Рис. 1. Изменение индекса активности заболевания по шкале Майо у пациентов с язвенным колитом

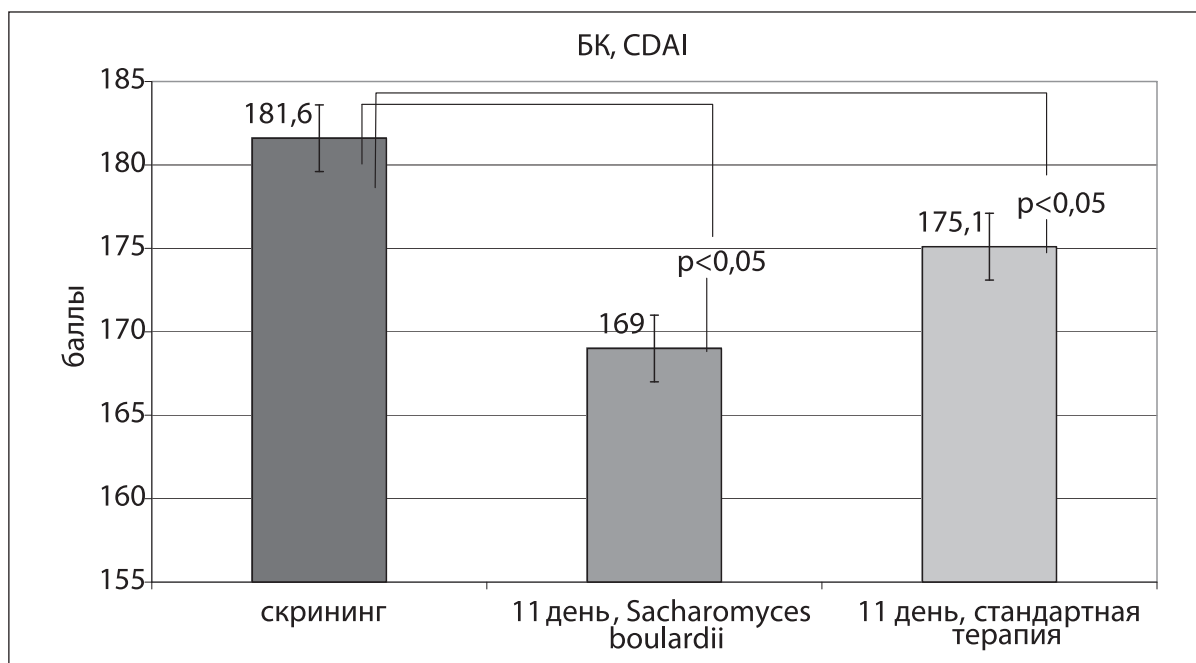


Рис. 2. Изменение CDAI у пациентов с болезнью Крона

одобрено Локальным комитетом по вопросам этики при Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного лечения у пациентов, получающих препарат «Энтерол», и при болезни Крона, и при язвенном колите интенсивность общих жалоб и проявлений кишечной диспепсии достоверно уменьшилась ($p < 0,01$). 67% пациентов с болезнью Крона и 100% пациентов с язвенным колитом, получающих дополнительно препарат «Энтерол», отмечали положительную динамику симптомов. Пациенты отмечали на фоне улучшения общего самочувствия снижение слабости, недомогания, уменьшение раздражительности. У всех пациентов, получающих препарат «Энтерол», к 10-му дню терапии достоверно уменьшались боли в животе, частота встречаемости жалоб на урчание в животе и вздутие живота, уменьшилась частота стула. У 60% пациентов с болезнью Крона и у 70% пациентов с язвенным колитом группы сравнения через 10 дней наблюдения отмечалась тенденция к улучшению самочувствия на фоне проводимого базисного лечения, достоверных изменений не выявлено.

При оценке клинической активности заболевания у всех пациентов отмечен положительный эффект лечения и достоверное снижение индекса клинической активности заболевания по шкале Майо в группе пациентов язвенным колитом и Индекса клинической активности болезни по Best у пациентов с болезнью Крона. Выявлено, что у пациентов, получающих дополнительную терапию

пробиотиком, снижение индекса активности болезни было выражено в большей степени (рис. 1 и 2).

При оценке показателей микробиологического исследования кала у всех пациентов ВЗК в начале наблюдения обнаружены изменения микробиоценоза толстой кишки как в анаэробной, так и в аэробной составляющей микробиоты. Обнаружено снижение уровней облигатной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами), увеличение количества эширихий с измененными свойствами. В большом количестве определялись представители условно-патогенной флоры, количество грибов рода *Candida* определялось в значении > 5 — lg КОЕ/г (средние значения, полученные при обследовании 5,89 — lg КОЕ/г, референтные значения < 4 — lg КОЕ/г).

Представители условно-патогенной флоры при болезни Крона обнаружены у 70% пациентов. Преобладали представители семейства *Enterobacter* (выявлены *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter amnigenus*), выявлялись *Proteus vulgaris*, представители *Klebsiella spp.* Сочетания представителей условно-патогенной флоры встречались редко. У пациентов с язвенным колитом до начала наблюдения также обнаружены условно-патогенные микроорганизмы в значительном количестве — преобладали *Klebsiella spp.*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*. У 60% пациентов с язвенным колитом были выявлены сочетания различных условно-патогенных представителей двух-трех видов. В 93% случаев у больных количество *E. coli*

с нормальной ферментативной активностью было снижено, у всех больных (в 100% случаев) наблюдали появление *E. coli* с измененной ферментативной активностью.

После проведенного лечения в группе пациентов, получающих дополнительно препарат «Энтерол», показатели толстокишечной микробиоты изменились: наблюдалась тенденция к увеличению бифидобактерий, бактероидов, значительно увеличилось количество лактобацилл. У 60% пациентов с язвенным колитом, получавших пробиотик, количество лактобацилл после лечения достигло референтных значений.

Грибы рода *Candida* в группе пациентов, которым назначали *Saccharomyces boulardii*, на 11-й день наблюдения определялись в количествах, близких к неизменным показателям, — среднее значение 3,8 — lg КОЕ/г фекалий против 5,5 — lg КОЕ/г, выявленных до лечения, изменения достоверны $p < 0,01$. Сохранялась высокая выявляемость представителей условно-патогенной флоры на 11-й день наблюдения, но количество обнаруженных представителей было меньше, чем в начале исследования: среднее значение до лечения составило 5,89 — lg КОЕ/г, после лечения — 3,6 — lg КОЕ/г ($p < 0,05$), не выявлялись сочетания различных условно-патогенных микроорганизмов.

У пациентов группы сравнения к 11-му дню наблюдения изменения микрофлоры толстой кишки сохранялись: выявлено еще большее снижение представительства бифидобактерий и лактобацилл у всех пациентов, уменьшение количества кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами в 100% случаев, увеличение кишечной палочки с измененными свойствами у 100% больных. В этой группе количество грибов рода *Candida* на 11-й день наблюдения превышало референтные значения, средние показатели после лечения составили 4,97 — lg КОЕ/г, грибы рода *Candida* выявлялись у 60% пациентов. Количество выявленных при посеве кала на дисбактериоз представителей условно-патогенной флоры, эшерихий с измененными свойствами имело тенденцию к увеличению.

У 33% пациентов группы пациентов с язвенным колитом и у 50% группы пациентов с болезнью Крона, получавших препарат «Энтерол», на 11-й день наблюдения в посеве кала были выявлены грибы

Saccharomyces boulardii. При определении адгезии *Saccharomyces boulardii* прилипание к клеткам кишечного эпителия оказалось высоким у всех пациентов: САИ составил 15 АКС у пациентов с язвенным колитом и 17 АКС у пациентов болезнью Крона.

На 28-й день лечения было достигнуто клиническое улучшение (регрессия жалоб, снижение индекса клинической активности болезни, улучшение микробного пейзажа кишечника) у 13 пациентов с язвенным (87%) и у 9 пациентов с болезнью Крона (60%), получающих препарат «Энтерол» в схемах терапии. У пациентов, не получающих дополнительного лечения, положительный клинический эффект был достигнут у 6 пациентов с язвенным колитом (60%) и у 4 пациентов с болезнью Крона (40%).

За время наблюдения у пациентов с язвенным колитом нежелательных событий, связанных с приемом препарата «Энтерол», не наблюдали, у 5 пациентов с болезнью Крона отмечалось вздутие и урчание в животе, которое исчезло после отмены препарата.

Серьезных нежелательных явлений не было в обеих группах за весь период наблюдения.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что при использовании препарата «Энтерол», в состав которого входят лиофилизированные *Saccharomyces boulardii*, в схемах терапии ВЗК у пациентов быстрее уменьшаются явления кишечной диспепсии, нормализуется стул, уменьшается болевой синдром, снижается клиническая активность заболевания. Отмечено выраженное положительное влияние данного препарата на состав кишечного микробиоценоза уже через 10 дней после начала использования. Кроме положительного влияния на облигатную составляющую микробиоты, отмечено снижение условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*, наиболее вероятно связанное с использованием препарата.

Полученные данные и выявленный позитивный эффект лечения с включением препарата «Энтерол» позволяют предположить, что включение пробиотического средства на основе *Saccharomyces boulardii* в схемы лечения ВЗК позволит быстрее индуцировать ремиссию заболевания. Изучение эффективности данного препарата в индукции и поддержании ремиссии при ВЗК требует дальнейшего изучения на более обширной популяции пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shanahan F. Inflammatory bowel diseases: Immunodiagnostics, immunotherapeutics and esotherapeutics // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120, № 3. — P. 622–635.
2. Endo K., Shiga H., Kinouchi Y. et al. // Inflammatory bowel disease. — 2009. — Vol. 57, № 6. — P. 527–32. IBD (abstract).
3. Linskens et al. The bacterial flora in inflammatory bowel diseases: current insights in pathogenesis the influence of antibiotics and probiotics // Scand. J. Gastroenterology. — 2001. — Vol. 12, Suppl. 24. — P. 29–40.
4. Chichlowski M., Hale L. P. Bacterial-mucosal interactions in inflammatory bowel disease: an alliance gone bad // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2008. — Vol. 295, № 6. — G. 1139–1149.
5. Feillet H., Bach J. F. Increased incidence of inflammatory bowel disease: the price of the decline of infectious burden? // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2004. — P. 20560–20564.
6. Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117, № 3. — P. 514–521.
7. Sartor R. B. Review article: Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11, Suppl. 3. — P. 17–22; discussion P. 22–23.
8. Farrell R. J., LaMont J. T. Microbial factors in inflammatory bowel disease // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2002. — Vol. 31, № 1. — P. 41–62.

9. Elson C. O., Sartor R. B. *et al.* Experimental models of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 110. — P. 1344–1367.
10. Sartor R. B. Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel diseases provided by new rodent models of spontaneous colitis // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 1995. — Vol. 1. — P. 64–71.
11. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A. *et al.* Mucosal flora in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 44–54.
12. Tamboli C. P., Neut C., Desreumaux P. *et al.* Dysbiosis in inflammatory bowel disease // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1–4.
13. Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P. *et al.* High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127. — P. 412–421.
14. Favier C., Neut C., Mizon C. *et al.* Fecal beta-D-galactosidase production and *Bifidobacteria* are decreased in Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — P. 42817–42882.
15. Neut C., Bulois P., Desreumaux P. *et al.* Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 939–946.
16. Guarner F., Casellas F., Borruel N. *et al.* Role of microecology in chronic inflammatory bowel diseases // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 56, Suppl. 4. — S. 34–38.
17. Fabia R., Ar'Rajab A., Johansson M. L. *et al.* Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat // *Digestion*. — 1993. — P. 54248–54255.
18. Sartor R. B. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P. 1620–1633.
19. Isaacs K. L., Sartor R. B. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 33. — P. 335–345.
20. Perencevich M., Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2006. — Vol. 12, № 7. — P. 651–664.
21. Jiang Z.-D., Shi Ke., Palazzini E. *et al.* In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2000. — Vol. 44, № 8. — P. 2205–2206.
22. Bai P., Ouyang Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — Vol. 82, № 968. — P. 376–382.
23. Gionchetti P., Rizzello F., Lammers K. M. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 21. — P. 3306–3313.
24. Успенский Ю. П., Суворов А. Н. Современные принципы коррекции дисбиоза кишечника // *Дисбиоз кишечника* / под ред. Е. И. Ткаченко, Суворова А. Н. (изд. 2-е). — СПб., 2009. — 269 с.
25. Петров Л. Н., Вербицкая Н. Б., Добрица В. П. и др. Биотехнологические и клинические аспекты механизма лечебного действия пробиотиков и алгоритм их выбора. — СПб., 2009. — 117 с.
26. Hentzer M., Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 11, № 9. — P. 1300–1307.
27. Duffy L. F., Daum F., Fisher S. E. *et al.* Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole // *Gastroenterology*. — 1985. — Vol. 88. — P. 681–684.
28. Ruiz J., Mensa L., Pons M. J. *et al.* Development of *Escherichia coli* rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability // *J. Antimicrobial Chemotherapy*. — 2008. — Vol. 61, № 5. — P. 1016–1019.
29. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. — М.: Грантъ, 1998.
30. Bai A.-P. *et al.* // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 60. — P. 284–288.
31. Bibiloni R. *et al.* // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1539–15460.
32. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A. *et al.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. — 2000. — P. 119305–119309.
33. Gionchetti P. *et al.* // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12 — P. 3306–3313.
34. Grabig A. *et al.* // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74. — P. 4075–4082.
35. Guslandi M., Giollo P., Testoni P. A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45, № 7. — P. 1462–1464.
36. Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M. *et al.* A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15, № 6. — P. 697–698.
37. Kruis W., Schutz E., Frick P. *et al.* Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11. — P. 853–858.
38. McFarland L. V., Surawicz C. M., Elmer G. W. *et al.* Prevention of beta-lactam associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 439–448.
39. Plein K., Hotz J. Therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea — a pilot study // *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. — 1993. — Vol. 31. — P. 129–134.
40. Rembacken B. J., Snelling A. M., Hawkey P. M. *et al.* Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for treatment of ulcerative colitis: a randomized trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 635–639.
41. Venturi A. *et al.* // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 1103–1108.
42. Бойцов А. Г., Ришук С. В., Ильясов Ю. Ю. и др. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и буккального эпителия // *Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова* — 2004. — № 4 (5). — С. 191–193.
43. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утвержден приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. (приложение). — ОСТ 91500.11.004–2003. — № 231. — 82 с.
44. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо // Иванов В. П. и др. — СПб., 2002. — 31 с.