

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

О.И. Соловьева¹, В.И. Симаненков¹, А.Н. Суворов², В.Н. Донец¹, З.Р. Сундукова¹, И.А. Шумихина¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

POSSIBILITIES OF PROBIOTIC THERAPY IN GASTROENTEROLOGY

O.I. Solovyeva¹, V.I. Simanenkova¹, A.N. Suvorov², V.N. Donets¹, Z.R. Sundukova¹, I.A. Shumikhina¹

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy of Medical Science, Saint-Petersburg

© Коллектив авторов, 2011

Значению кишечной микрофлоры в реализации заболеваний различных систем человека придается большое значение. Особенно это актуально при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В статье рассматриваются вопросы пробиотической терапии, обсуждаются механизмы влияния пробиотических средств на состояние органов пищеварения. Приведены данные о результатах применения пробиотиков в лечении синдрома раздраженной кишки, воспалительных заболеваний толстой кишки, *H. pylori*-ассоциированных гастритов и других заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, дисбиоз, пробиотики, синдром раздраженной кишки, воспалительные заболевания толстой кишки, аутопробиотики.

Roles of an intestinal microflora in realization of diseases of various systems of the person the great value is attached. Especially it is actual at diseases of a gastroenteric tract. In article questions of probiotic therapy are considered, mechanisms of influence of probiotic agents for a condition of digestive organs are discussed. The data about results of application probiotics in treatment of irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, the *H. pylori*-assotiated gastritis and other diseases of a gastroenteric tract is cited.

Key words: an intestinal microflora, dysbiosis, probiotic, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, autoprobiotic.

На протяжении последних десятилетий проблемам нарушения микробиоценоза и методам его коррекции уделяется пристальное внимание. Опубликованы данные, касающиеся формирования, состава, функций микрофлоры, участия ее в жизнедеятельности макроорганизма и роль дисбиотических процессов в формировании и поддержании патологических процессов. Симбиотическая микрофлора рассматривается как интегральная часть макроорганизма, его своеобразный «экстракорпоральный орган», выполняющий как регуляторную функцию, так и вносящий заметный вклад в физиологию человека [1]. Представление о микрофлоре человека как о «надорганизме» является основой микрoэкологического аспекта этиопатогенеза современных заболеваний.

Значительная часть (более 60%) микрофлоры заселяет различные отделы ЖКТ.

Экологической нишей или биотопом с самой высокой степенью микробной обсемененности является толстая кишка, биомасса всех микроб-

ных тел которой достигает около 2,5–3 кг. На долю бактериальных тел приходится 30–50% суточной массы фекалий. Микроорганизмы находятся в тесном взаимодействии со слизистой оболочкой кишечника, резорбирующая площадь которого составляет около 200 м², а количество иммунокомпетентных клеток – около 60% общего количества клеток иммунной системы человека [2].

На уровне видов и штаммов в микробном пейзаже различие между индивидуумами очень велико, что обусловлено генотипом хозяина и первичной инициализацией при рождении, обусловленной передачей микрофлоры от матери к ребенку [1, 3].

Выраженность дисбиотических изменений отражается на течении (тяжесть проявления, длительность) заболеваний практически всех систем и органов. С одной стороны, патологический процесс любой локализации может приводить к изменениям в кишечном микробиоценозе, с другой – наличие дисбиоза явля-

ется фактором, усугубляющим основное заболевание. Такое представление о связи дисбиоза кишечника и основного заболевания ставит нормализацию кишечного микробиоценоза в ряд необходимых условий адекватной терапевтической тактики. В настоящее время в качестве средств коррекции кишечного микробиоценоза используются пробиотики, пребиотики, симбиотики, синбиотики, метабиотики и кишечные антисептики.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина (World Gastroenterology Organisation (WGO), 2008). Эти микроорганизмы могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы лактобацилл и бифидобактерий, как основных представителей облигатной микрофлоры. Также для этой роли могут служить дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки. Молочнокислые бактерии, включая штаммы лактобацилл, которые использовались в течение тысячелетий для ферментации пищи, обладают двойным действием как ферментативные агенты и дополнительно – потенциальным оздоравливающим эффектом [3, 4].

Исследования пробиотиков дают возможность предположить о наличии у них многих положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, согласно рекомендациям WGO 2008 года, термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека, а конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе молочнокислых бактерий или другим пробиотикам [3].

В настоящее время пребиотики используют в клинической практике в виде лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище и пробиотических продуктов. Последние являются одним из основных компонентов «функционального питания».

Применение пробиотической терапии в отношении различных нозологических форм все чаще отражается в современной литературе. Так, по данным WGO, количество исследований по пробиотикам значительно выросло: в 2001–2005 гг. было проведено в четыре раза больше исследований по сравнению с 1996–2000 гг.

Высокий интерес к пробиотической терапии связан с несколькими причинами. Одной из актуальных проблем современной антимикробной терапии является быстро развивающаяся антибиотикорезистентность патогенов к антимикробным препаратам, негативное влияние антибактериальных препаратов на микробиоценоз человека. Применение большинства традиционных фармакологических препаратов при лечении любой нозологической формы часто сопровождается развитием различной степени тяжести побочных негативных реакций. Это обуславливает поиск альтернативных антибиотикам более физиологичных и безопасных средств для профилактики и лечения инфекций, разработку новых биотехнологий, позволяющих создавать активные и безопасные пробиотические средства. В настоящее время пробиотикам отводится роль стратегических средств альтернативной медицины, направленной на поддержание и восстановление здоровья человека.

Наиболее полно эффекты пробиотической терапии исследованы в гастроэнтерологии.

Применение пробиотиков при СРК

Синдром раздраженной толстой кишки (СРК) является наиболее частым функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта. По данным эпидемиологического исследования, проведенного на кафедре терапии и клинической фармакологии СПбМАПО, его распространенность в Санкт-Петербурге составляет 8,4% взрослого населения (Ю.М. Гомон, 2009).

Симптомы СРК могут существовать длительное время, часто сочетаются с другими функциональными расстройствами и способны серьезно ухудшать качество жизни пациентов. Заболевание наносит большой экономический ущерб обществу как по прямым показателям затрат на медицинское обслуживание и лечение, так и по косвенным показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности [5, 6].

Последние годы значительное внимание уделяется проблемам нарушения кишечного микробиоценоза у больных с СРК, что позволило выделить отдельную форму СРК – постинфекционный синдром раздраженной толстой кишки.

Выделение из группы СРК постинфекционного синдрома раздраженной толстой кишки, определение СРК как одной из причин нарушения в микробиоценозе кишечника и роль дисбиоза в поддержании патологического процесса

в толстой кишке послужили основанием для попыток применения пробиотической терапии в комплексном лечении СРК.

Действие пробиотиков при СРК осуществляется за счет [7–9]:

- предотвращения адгезии чужеродных микробов (колонизационная резистентность);
- продукции антимикробных субстанций (лизозим, проглутамат, пероксид);
- конкуренции за пищевые субстраты;
- продукции цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины);
- ацидификации толстокишечного содержимого;
- стимуляции иммунного ответа на патогены (синтез sIgA, IgG, повышение синтеза макрофагами и Т-клетками цитокинов, усиление фагоцитоза; хоминг-эффект);
- продукции ферментов – гидролиз клетчатки, белков, жиров, крахмала, деконъюгация желчных кислот;
- синтеза витаминов, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот;
- укрепления цитоскелета (экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюдина);
- снижения проницаемости (фосфорилирование белка межклеточных соединений);
- повышения синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3);
- стимуляции синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста (EGF);
- увеличения синтеза полиаминов.

Продукты метаболизма микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков, – короткоцепочечные жирные кислоты (масляная кислота), служат источником питания и энергии эпителиоцитов и стимулируют моторику кишечника. Выявлена способность метаболитов бактерий влиять на кальциевые каналы в толстой кишке и усиливать сократительный эффект гладкой мускулатуры. Образование осмотических активных субстанций (органических кислот) приводит к снижению pH и стимуляции моторики. Некоторые микроорганизмы, например *L. Acidophilus*, оказывают сопоставимый с морфином анальгезирующий эффект при абдоминальной боли, сопровождающийся увеличением экспрессии каннабиноидных и опиоидных μ -рецепторов в эпителиальных клетках, выстилающих кишечник.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе появилось много публикаций, посвященных вопросам перспективности использования пробиотиков в терапии СРК.

Так, в исследовании Halpern и соавт. был использован инактивированный пробиотический штамм *L. acidophilus* (штамм LB) [10]. В этом исследовании участвовали 18 больных, которые в течение 6 недель получали пробиотик или плацебо с последующим 2-недельным периодом «очищения» и повторением 6-недельного цикла терапии. Клиническое состояние больных оценивалось при помощи опросника. Авторы этого исследования пришли к выводу о том, что пробиотический продукт продемонстрировал статистически значимый терапевтический эффект у 50% больных.

В другом исследовании, проведенном с участием 40 больных, в течение 4 недель оценивали фруктовый напиток, содержащий *L. plantarum* (штамм 99V). Все больные, получавшие активный продукт, отмечали облегчение абдоминальных болей. Улучшение общих симптомов СРК наблюдали у 95% больных в группе, получавшей лактобациллы, и у 15% больных в контрольной группе, получавшей плацебо.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что основные эффекты пробиотиков при СРК связаны, во-первых, с коррекцией микробиологических нарушений кишечника, обеспечивающих нормализацию его перистальтики, висцеральной чувствительности и/или газообразования в кишечнике. Следующим возможным механизмом действия пробиотиков является коррекция иммунологических сдвигов (в том числе нормализация профиля провоспалительных цитокинов), минимальных воспалительных изменений, сопровождающихся мышечной дисфункцией и нарушением нейрорегуляции кишечника [11].

Ограниченное число научных исследований по оценке эффективности пробиотических продуктов при СРК побудили группу ученых под руководством D. Guyonnet провести в 2005 г. крупномасштабное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки воздействия употребления пробиотического продукта Активиа, содержащий *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название *ActiRegularis*), на выраженность гастроинтестинальных симптомов и качество жизни взрослых с СРК и преобладанием запоров [12]. Исследование, в котором приняли участие 274 человека в возрасте от 18 до 65 лет, было проведено в 35 медицинских центрах Франции. Все участники страдали легкими и среднетяжелыми формами СРК. Основным критерием эффективности сравниваемых про-

дуктов являлась динамика гастроинтестинальных симптомов СРК (вздутие, боли в брюшной полости, дискомфорт, частота и характер стула) и качества жизни. Как показали результаты исследования, доля участников, отметивших улучшение самочувствия по общему показателю абдоминального дискомфорта, на 3-й неделе исследования оказалась значительно выше в группе Активиа по сравнению с группой плацебо (65,2 и 47,7% соответственно; $p = 0,003$).

Некоторые плацебо-контролируемые исследования применения пробиотиков при СРК представлены в таблице 1 [13].

Впервые способность пробиотиков уменьшать вздутие живота была отмечена при использовании мультипробиотического препарата VSL#3 и *B. infantis* 35 624, однако группы участников были немногочисленны – 35 и 77 больных соответственно.

Можно предположить, что пробиотики оказывают положительное воздействие на выраженность вздутия и других симптомов СРК посредством восстановления нормального состава и метаболической активности кишечной микрофлоры, что обеспечивает улучшение пищеварения и моторики кишечника, а также уменьшение газообразования. Не исключается и улучшение профиля провоспалительных цитокинов [14].

В финальном документе Римского консенсуса III результаты назначения пробиотиков паци-

ентам с СРК оценены как «обнадеживающие». Прием пробиотиков, содержащих *B. infantis*, сопровождался нормализацией цитокинового профиля пациентов с постинфекционным СРК. Тем не менее, вне зависимости от ведущего пускового механизма заболевания назначение пробиотиков (*L. sporogenes*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *B. infantis*) приводит к повышению эффективности терапии пациентов с СРК: в редукции абдоминальной боли на 62%, в купировании запора на 58%, в купировании диареи на 33%. Последними работами продемонстрировано и достоверное уменьшение количества (с $2,4 \pm 1,3$ до $1,6 \pm 1,6$; $p = 0,044$) и длительности эпизодов абдоминальной боли (с $1,7 \pm 1,3$ до $1,0 \pm 1,0$; $p = 0,038$). Таким образом, пробиотики сегодня являются одним из компонентов комплексной терапии СРК наряду со средствами, нормализующими тонус кишечной стенки, и психотерапевтической коррекцией [15].

Использование пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника

Основой воспалительных заболеваний толстой кишки являются иммунопатологические реакции, реализующиеся в воспалительных и деструктивных реакциях в слизистой оболочке толстой кишки (при язвенном колите) или в стенке органа ЖКТ (при болезни Крона) различной степени выраженности. Участие кишечной

Таблица 1

Плацебо-контролируемые исследования пробиотиков при СРК (Е.А. Ушкалова, 2007)

Пробиотик	Дизайн и число участников	Улучшение симптомов	Источник
<i>E. faecium</i>	Рандомизированное (n = 54)	Общий счет симптомов	Gade J., Thorn P., 1989
<i>L. plantarum</i>	Рандомизированное (n = 60)	Метеоризм	Nobaek S., Johansson M.L., Molin G. et al., 2000
<i>L. casei GG</i>	Перекрестное (n = 24)	Нет улучшения	O'Sullivan M.A., O'Morain C.A., 2000
<i>L. plantarum</i>	Рандомизированное (n = 40)	Боль	Niedzielin K., Kordecki H., Birkenfeld B., 2001
<i>L. plantarum</i>	Перекрестное (n = 12)	Нет улучшения	Sen S., Mullan M.M., Parker T.J. et al., 2002
VSL#3	Рандомизированное (n = 25)	Вздутие живота	Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S. et al., 2003
<i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. breve</i>	Рандомизированное (n = 70)	Общий комбинированный счет	Saggioro A., 2004
<i>L. salivarius</i> , <i>B. infantis</i>	Рандомизированное (n = 75)	Общий счет симптомов	O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al., 2005

микрофлоры в течении этих заболеваний не вызывает сомнения. Дисбиотические изменения выявляются у всех больных воспалительными заболеваниями кишечника. Дисбиоз в течении этих заболеваний может играть роль триггера или являться фактором поддержания иммунопатологических реакций [16].

Механизм действия пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника множественный и может включать [8, 13]:

- 1) угнетение роста патогенных микроорганизмов;
- 2) улучшение барьерной функции эпителия и слизистой оболочки;
- 3) иммунорегулирующее действие;
- 4) уменьшение секреции провоспалительных цитокинов.

Анализ современной литературы, посвященной вопросам пробиотической терапии, показал возможность ее успешного применения при лечении язвенного колита. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что применение пробиотиков способно как предотвращать развитие колита, так и уменьшать активность

воспалительных процессов в толстой кишке. У животных с экспериментальным колитом на фоне пробиотической терапии было отмечено значительное улучшение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки, что оценивалось по уменьшению количества циркулирующих антител к эндотоксинам и уменьшению проницаемости кишечной стенки [17–20].

Согласно данным WGO 2008 г., есть веские доказательства эффективности пробиотиков для профилактики первичного приступа поухита (воспаление илеоанального анастомоза) (VSL#3), а также для предотвращения рецидивов заболевания после терапии антибиотиками. Пробиотики могут быть рекомендованы пациентам с поухитом умеренной активности в ремиссии в качестве поддерживающей терапии [3].

Пробиотический штамм *E. coli* Nissle может быть эквивалентен месалазину в поддержании ремиссии язвенного колита [3].

В таблицах 2 и 3 приводится обзор исследований, проводившихся с целью выяснения эффектов пробиотической терапии при ЯК и болезни Крона (БК) [21].

Таблица 2

**Обзор исследований по применению пробиотиков при ЯК
(F. Shanahan, J. Ryan, Sh. Sibartie, 2006)**

Дизайн исследования	Микроорганизм, количество пациентов	Результаты исследования	Автор
Рандомизированное контролируемое	<i>E. coli strain</i> (Nissle 1917) N = 120	Сходная частота обострений при сравнении с месалазином	Kruis et al., 1997
Рандомизированное контролируемое	<i>E. coli strain</i> (Nissle 1917) N = 116	Сходная частота обострений при сравнении с месалазином	Rembacken et al., 1999
Открытое	VSL#3 N = 20	Поддержание ремиссии	Venturi et al., 1999
Рандомизированное контролируемое	<i>E. coli strain</i> (Nissle 1917) n = 327	Ремиссия поддерживалась у пациентов на пробиотике	Kruis et al., 2004
Открытое	<i>S. boulardi</i> N = 25	Лечение проводилось в комбинации с месалазином при обострении ЯК. Ремиссия наблюдалась у 17 пациентов	Guslandi et al., 2003
Открытое	Фруктоолигосахарид с пробиотиком	Показана эффективность в индукции ремиссии в комбинации с антибиотиком	Friedman, Georg, 2000
Рандомизированное контролируемое	VSL#3 N = 40	После антибиотик-индуцированной ремиссии при хроническом поухите частота обострения на пробиотике 15% против 100% в контрольной группе	Gionchetti et al., 2000

Дизайн исследования	Микроорганизм, количество пациентов	Результаты исследования	Автор
Рандомизированное контролируемое	VSL#3 N = 40	Профилактика острого поухита у пациентов после операции илеоанального анастомоза: 10% поухита в группе пробиотиков против 40% в контрольной.	Gionchetti et al., 2003
Рандомизированное контролируемое	VSL#3 (6g) N = 36	Поддержание антибиотик-индуцированной ремиссии при рецидивирующем или рефрактерном поухите: 85% остаются в ремиссии в течение 1 года в группе пробиотика против 6% в группе плацебо	Mimura et al., 2004

Таблица 3

**Обзор исследований по применению пробиотиков при БК
(F. Shanahan, J. Ryan, Sh. Sibartie, 2006)**

Дизайн исследования	Микроорганизм, количество пациентов	Результаты исследования	Автор
Рандомизированное контролируемое	<i>S. boulardi</i> N = 20	Снижение CDAI в группе пробиотика	Plein and Holz, 1993
Открытое	<i>Lactobacillus GG</i> N = 14	Увеличение в толстой кишке количества IgA	Malin et al., 1996
Рандомизированное контролируемое	<i>E. coli strain</i> (Nissle 1917) N = 28	Частота ремиссии в группе стероидов с пробиотиком выше таковой в группе стероидов	Malchow, 1997
Открытое	<i>Lactobacillus GG</i> у детей N = 4	Улучшение кишечной проходимости и CDAI	Cupta et al., 2000
Рандомизированное контролируемое	VSL#3 с антибиотиком N = 40	Частота ремиссии в группе получавших антибиотик и пробиотик: 20% против 40% в группе получавших месаламин	Campieri et al., 2000
Рандомизированное контролируемое	<i>S. boulardi</i> N = 32	Частота обострения в группе получавших пробиотик с месаламином 6,25% против 37,5% в группе месаламина	Guslandi et al., 2000
Открытое	<i>L. salivarium</i> 118 N = 25	Снижение CDAI и индукция IgA у пациентов с обострением БК	McCarthy et al., 2001
Рандомизированное контролируемое	<i>L. ramnosus</i> N = 45	Не обнаружено разницы в частоте обострений в течение 1 года после операции между группами пробиотика и контроля	Prantrera et al., 2002

Проведенные исследования применения пробиотиков при болезни Крона включали небольшое количество пациентов. Несмотря на позитивное влияние пробиотической терапии при болезни Крона, выявленное в ряде исследований, в настоящее время нет достоверных данных об эффективности пробиотиков в поддержании ремиссии этого заболевания [3, 22].

На кафедре терапии и клинической фармакологии СПбМАПО было проведено исследование влияния пробиотической терапии на течение ЯК. Пациенты со средней тяжестью ЯК (n = 49) были рандомизированы на 2 группы: группу пациентов, получавших стандартную терапию месалазином, и группу пациентов, у которых терапия месалазином сочеталась с терапией

ламинолактом (*Enterococcus faecium* L3). В ходе исследования была выявлена способность пробиотической терапии поддерживать ремиссию ЯК. Результаты исследования представлены в диаграммах (рис. 1, 2).



Рис. 1. Динамика индекса клинической активности НЯК в зависимости от группы наблюдения



Рис. 2. Динамика индекса эндоскопической активности НЯК в зависимости от группы наблюдения

На представленных диаграммах видно, что через 2 месяца после окончания основного курса терапии не наблюдалось различий ни в клиническом, ни в эндоскопическом индексах активности в сравниваемых группах. То есть, независимо от наличия в схеме терапии синбиотика, удалось достигнуть достоверного снижения активности заболевания. Однако, через 6 месяцев оба индекса активности оставались достоверно меньшими в группе пациентов, получивших ламинолакт. На основании этих данных можно предположить, что сочетание базисной терапии с синбиотиком позволяет поддерживать медикаментозно индуцированную ремиссию заболевания.

Применение пробиотиков при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях

Основой лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является эрадикация патогена. В схемы эрадикационной терапии входят ан-

тибактериальные препараты, эффективность которых зависит от антибиотикорезистентности штаммов бактерий.

Применение антибактериальных препаратов в ряде случаев сопровождается развитием побочных реакций, ограничивающих возможность применения этих препаратов. При этом развитие синдрома кишечной диспепсии является одним из побочных эффектов эрадикационной терапии, часто встречающихся как на фоне лечения, так и в ранний постэрадикационный период. Проведение антихеликобактерной терапии может сопровождаться изменением в составе микробиоценоза толстой кишки. Альтернативным способом лечения в данном случае является пробиотическая терапия.

На кафедре терапии и клинической фармакологии СПбМАПО была проведена работа, изучавшая возможность применения пробиотической терапии с целью эрадикации *H. pylori* (Козлова Д.И., 2003). Было показано, что сочетание эрадикационных схем при лечении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с пробиотической терапией достоверно повышает частоту элиминации инфекционного агента. Кроме того, было показано, что, применяя только монотерапию пробиотиком, можно достичь эрадикации *H. pylori* в 30% случаев. По результатам исследования был получен патент на «Способ лечения хронического *H. Pylori*-ассоциированного гастрита препаратом ламинолакт» (Патент на изобретение № 2246957, заявка № 2002129641, зарегистрировано в Государственном реестре РФ 27 февраля 2005).

Повышение эффективности эрадикационной терапии под влиянием пробиотических микроорганизмов продемонстрировано в двух недавно опубликованных рандомизированных исследованиях. B.S. Sheu с соавторами (2006) в исследовании, включавшем 138 пациентов с неэффективностью тройной эрадикационной терапии, показали, что четырехнедельное применение пробиотического йогурта, содержащего лакто- и бифидобактерии, перед назначением эрадикационной квадротерапии позволило значительно повысить эффективность последней [23]. Во втором исследовании (n = 206) добавление комбинации пробиотиков и лактоферрина к стандартной тройной антихеликобактерной терапии (эзомепразол, кларитромицин, амоксициллин) способствовало повышению частоты эрадикации *H. pylori* и значительному улучшению переносимости стандартного лечения [24].

Применение пробиотической терапии при антибиотико-ассоциированной диарее

Под антибиотико-ассоциированной диареей понимают три эпизода неоформленного стула или более в течение 2 последовательных дней или более, развивающееся на фоне, а также в течение 2 месяцев от окончания антибактериальной терапии.

Диарея чаще возникает при пероральном назначении антибиотиков, но ее развитие возможно и при парентеральном и даже трансвагинальном применении. Вероятность развития диареи определяется не только антибактериальным препаратом, но и состоянием макроорганизма [25].

Основной причиной развития антибиотико-ассоциированной диареи является избыточный рост условно-патогенной флоры, устойчивой к назначенному антибактериальному средству (*Clostridium difficile*; *Candida*; *Clostridium perfringens*; *Klebsiella oxytoca*). Помимо этого, к причинам формирования антибиотико-ассоциированной диареи относятся аллергические и токсические эффекты антибактериальных средств и нарушение кишечной моторики.

Во всех исследованиях, выполненных в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, профилактический эффект пробиотиков, содержащих культуры *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, оказался выше placebo. Наиболее эффективными в лечении и профилактике антибиотико-ассоциированной диареи являются поликомпонентные пробиотики, содержащие культуры с резистентностью к наиболее часто назначаемым антибиотикам. Важным преимуществом является и наличие кислотоустойчивой оболочки, что делает препарат наиболее эффективным и безопасным [3, 13].

Профилактическое назначение пробиотиков детям, получающим антибиотикотерапию позволяет предотвращать один случай диареи из семи [26]. Однако профилактический эффект в отношении антибиотико-ассоциированной диареи доказан не для всех пробиотиков. В одном из последних мета-анализов показано, что достоверное снижение числа случаев диареи ассоциируется только с применением пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus GG*, *S. boulardii* или пробиотические комбинации [3, 27].

Пробиотическая терапия при инфекционной диарее

Инфекционную диарею могут вызывать несколько видов вирусов, бактерий или паразитов. У детей наиболее частой причиной гастроэнтерита является ротавирус. Специфической терапии при вирусном гастроэнтерите не существует. Антибиотики у этих пациентов не только неэффективны, но могут способствовать ухудшению дисбиоза и затруднять дальнейшее лечение. Поэтому в экспериментальных и клинических исследованиях изучены естественные антагонисты патогенной микрофлоры – пробиотики.

Различные пробиотические штаммы, включающие *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus GG*, *L. Casei* DN-114 001 и *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*) доказали свою эффективность в снижении тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей. Оральный прием пробиотиков уменьшает длительность диарейной болезни у детей приблизительно на сутки [3, 13].

Несколько опубликованных мета-анализов контролируемых клинических исследований позволяют предположить, что применение пробиотиков безопасно и эффективно. Полученные данные в исследованиях вирусного гастроэнтерита более убедительны по сравнению с бактериальной или паразитарной инфекцией. Механизм действия штамм – специфичен: существуют доказательства эффективности некоторых штаммов лактобактерий (например, *Lactobacillus casei* и *GG Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) и *Saccharomyces boulardii*.

Доказана эффективность *Lactobacillus GG*, *L. Casei* DN-114 001 и *Saccharomyces boulardii* для профилактики диареи у детей и взрослых.

Рак толстой кишки

Исследование SYNCAN оценивало эффект олигофруктозы в сочетании с двумя пробиотическими штаммами у пациентов с риском развития рака толстой кишки. Результаты исследования позволяют предполагать, что синбиотический препарат может уменьшить экспрессию биомаркеров рака толстой кишки [3, 28].

Печеночная энцефалопатия

Пребиотики, такие как лактулоза, широко используются для профилактики и лечения этого осложнения цирроза печени. Минимальная печеночная энцефалопатия разрешается в 50% случаев при применении синбиотической

смеси (четыре штамма пробиотиков и четыре компонента клетчатки, включающей инулин и резистентный крахмал) в течение 30 дней [3].

Некротизирующий энтероколит

Клинические исследования показали, что дополнительное применение пробиотиков снижает риск некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных (менее 33 недель беременности). Системный обзор рандомизированных клинических исследований также показал снижение риска смерти в группах, получавших пробиотики. В целом, существуют существенные доказательства для применения пробиотических штаммов у недоношенных новорожденных [3].

В таблица 4 приведены клинические состояния, при которых применение пробиотических штаммов показало эффективность и пользу, по меньшей мере, в одном правильно проведенном клиническом исследовании с хорошим дизайном [3].

Мальабсорбция лактозы

Streptococcus thermophilus и *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus* улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, относящиеся к ее непереносимости. Эти данные были подтверждены в ряде контролируемых исследований с применением йогуртов с живой культурой [3].

Таблица 4

Показания, основанные на доказательствах, для применения пробиотиков и пребиотиков в гастроэнтерологии (Probiotics and prebiotics. Guidelines. World Gastroenterology Organization, 2008)

Показания	Пробиотик	Доза
Лечение острой инфекционной диареи у детей	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. reuteri</i> ATTC 55730 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> <i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) Возраст 1 год	10^{10} – 10^{11} КОЕ, 2 раза в день 10^{10} – 10^{11} КОЕ, 2 раза в день 10^9 КОЕ каждый, 3 раза в день 200 мг, 3 раза в день
Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей	<i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) Возраст 1 год <i>L. rhamnosus</i> GG <i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i>	250 мг, 2 раза в день 10^{10} кое 1 – 2 раза в день 10^7 + 10^6 КОЕ/гр по формуле
Лечение острой инфекционной диареи у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10^8 КОЕ, 3 раза в день
Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68 <i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> <i>B. clausii</i> (Enterogermina штаммы) <i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> Lbc80r <i>L. rhamnosus</i> GG	10^8 КОЕ, 2 раза в день 1 гр или 3×10^{10} КОЕ в день 10^{10} – 10^{11} КОЕ, 2 раза в день 10^{10} КОЕ, 2 раза в день
Профилактика внутрибольничной диареи у детей	<i>B. lactis</i> BB12 + <i>S. thermophilus</i> <i>B. lactis</i> BB12 <i>L. reuteri</i> ATTC 55730	2×10^9 спор, 3 раза в день 5×10^{10} КОЕ, 1 раз в день 10^{10} – 10^{11} КОЕ, 2 раза в день 10^8 + 10^7 КОЕ /гр по формуле 10^9 КОЕ, 2 раза в день 10^9 КОЕ, 2 раза в день
Профилактика диареи, вызванной <i>C. difficile</i> у взрослых	<i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (Cultech штаммы)	10^{10} КОЕ, 2 раза в день 2×10^{10} КОЕ каждого, 1 раз в день

Показания	Пробиотик	Доза
	<i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) Возраст 1 год	2×10 ¹⁰ КОЕ в день
	Олигофруктоза	4 гр, 3 раза в день
Адьювантная терапия при эрадикации <i>H. pylori</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>B. clausii</i> (Enterogermina штаммы) АВ йогурт с неспецифическими лакто- и бифидобактериями <i>S. cerevisiae</i> (<i>boulevardii</i>) Возраст 1 год	6×10 ⁹ КОЕ, 2 раза в день 2×10 ⁹ спор, 3 раза в день 5×10 ⁹ живой культуры, 2 раза в день 1 гр или 5 × 10 ⁹ кое в день
Уменьшение симптомов, связанных с неперевариваемостью лактозы	<i>L. casei</i> DN-114 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> Обычный йогурт с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в день Йогурт, не обработанный температурно после пастеризации, содержит необходимые культуры для переваривания лактозы
Уменьшение некоторых симптомов при синдроме раздраженного кишечника	<i>B. infantis</i> 35624 <i>L. rhamnosus</i> GG VSL# 3 mixture <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99 и <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	10 ⁸ КОЕ, 1 раз в день 6×10 ⁹ КОЕ, 2 раза в день 4,5×10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в день 10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в день
Поддержание ремиссии при язвенном колите	<i>B. animalis</i> DN-173 010 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> <i>E. coli</i> Nissle 1917	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в день 5×10 ¹⁰ живой культуры, 2 раза в день
Профилактика и поддержание ремиссии при поухите Лечение запоров	VSL# 3 смесь 8 штаммов (1 <i>S. thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacillus</i> , 3 <i>Bifidobacterium</i>) Лактулоза Олигофруктоза	4,5×10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в день 20–40 гр в день > 20 гр в день
Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных Профилактика послеоперационных инфекций	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> и <i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (Infloran штаммы) Синбиотик 2000: 4 бактериальных штаммов и клетчатка, включающая пробиотический инулин	0,35×10 ⁹ КОЕ каждого штамма, 1 раз в день 10 ⁹ КОЕ каждого, 2 раза в день 10 ¹⁰ КОЕ + 10 гр клетчатки, 2 раза в день
Лечение печеночной энцефалопатии	Лактулоза	45–90 гр в сутки

Таким образом, пробиотики играют важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний ЖКТ. Продолжающиеся клинические исследования могут стать основанием для расширения показаний к применению пробиотиков в гастроэнтерологии. Пробиотики оказывают не только терапевтический, но и профилактический эффект в отношении заболеваний ЖКТ, улучшают качество жизни здоровых людей.

В настоящее время в качестве пробиотического компонента используются биотехнологические штаммы микроорганизмов. Механизмы влияния таких средств изучены недостаточно, так как чужеродность биотехнологических штаммов не позволяет им внедриться в био пленку, где реализуются большинство взаимодействий микро- и макроорганизма. Доказано, что микробиота каждого человека индивидуальна и обладает большим резервом устойчивости [1]. В связи с этим большое значение приобретают исследования, посвященные использованию в клинической практике аутопробиотических средств. Имеющиеся в мире исследования такой направленности в основном посвящены вопросам выделения и консервирования аутофлоры человека.

На кафедре терапии и клинической фармакологии ГОУ ДПО СПб МАПО проведено исследование, посвященное применению аутопробиотической терапии у больных СРК (Сундукова З.Р., 2010). Данные, полученные в результате работы, доказали, что способ лечения пациентов с СРК с применением аутопробиотика на основе аутоштамма энтерококка позволяет достоверно улучшить состояние кишечного микробиоценоза, уменьшить выраженность клинических проявлений заболевания и улучшить состояние больного в сравнении с терапией пробиотиками на основе промышленных штаммов того же микроорганизма. На кафедре продолжают исследования, изучающие возможности аутопробиотической терапии при заболеваниях толстой кишки и в пульмонологии.

Литература

1. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М.: ГРАНТЪ, 1998.
2. Бондаренко, В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич. – М., 2003. – 224 с.
3. *Probiotics and prebiotics. Guidelines.* World Gastroenterology Organization, 2008 www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf

worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf

4. Петров, Л.Н. Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритмы выбора / Л.Н. Петров, Н.Б. Вербицкая [и др.]. – СПб., 2008. – 136 с.

5. Drossman, D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III / D.A. Drossman // *Process. Gastroenterology*. – 2006. – № 130 (5). – P. 1377–1390.

6. Маев, И.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III / И.В. Маев, С.В. Черемушкин // *Consilium Medicum*. – 2007. – 1.

7. Verdu, E.F. Irritable bowel syndrome and probiotics: From Rational to Clinical Use / E.F. Verdu, S.M. Collins // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2005. – № 21 (6). – P. 697–701.

8. Boirivant, M. The mechanism of action of probiotics / M. Boirivant, W. Strober // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2007. – № 23(6). – P. 679–692.

9. Бондаренко, В.М. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В.М. Бондаренко, Р.П. Чуприна, Ж.И. Аладышева [и др.] // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* – 2004. – № 3. – С. 83–87.

10. Halpern, G.M. Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial / G.M. Halpern [et al.] // *Am. J. Gastroenterology*. – 1996. – № 91. – P. 1579–1585

11. Saggioro, A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome / A. Saggioro // *J Clin Gastroenterol*. – 2004. – № 38. – S.104–S.106.

12. Guyonnet, D. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* dn-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial / D. Guyonnet [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2005. – № 26. – P. 475–486.

13. Ушкалова, Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии. / Е.А. Ушкалова // *Фарматека*. – 2007. – № 6. – С. 18–25

14. Ручкина, И.Н. Особенности комплексной терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника / И.Н. Ручкина, А.И. Парфенов, А.Г. Осипов // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2007. – № 1/2. – С. М94.

15. Ручкина, И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника – новое направление в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний / И.Н. Ручкина, А.И. Парфенов, А.Г. Осипов // *Consilium Medicum*. – 2006. – Экстравыпуск. – С. 8–12.

16. *Farrel, R.E.* Microbial factor in inflammatory bowel disease / R.E. Farrel, J.T. LaMont // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2002. – № 31. – P. 41–62.
17. Kennedy, R.J. Probiotic therapy stabilises the gut mucosal barrier in the IL-10 knockout mice model of colitis / R.J. Kennedy, S.J. Kirk, K.R. Gardiner [et al.] // *Br J Surg.* – 2000. – Vol. 87. – P. 689.
18. *Mallon, P., McKay D., Kirk S., Gardiner K.* Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005573. DOI: 10.1002/14651858.CD005573.pub2
19. *Rembacken, B.J.* Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial / B.J. Rembacken, A.M. Snelling, P.M. Hawkey [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 635–639.
20. *Shanahan, F.* Probiotics in inflammatory bowel disease / F. Shanahan // *Gut.* – 2001. – № 48. – P. 609–611.
21. Jewell, D.P. Challenges in Inflammatory Bowel Disease. / D.P. Jewell, N.J. Mortensen [et al.]. – Blackwell Publishing, UK. – 2006. – 400 p.
22. *Rolfe, V.E.* Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease *Cochrane Rev Abstract* 2006.
23. *Sheu, B.S.* Pretreatment with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy / B.S. Sheu, H.C. Cheng, A.W. Kao [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – № 83(4). – P. 864–869.
24. *de Bortoli N.* *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Prospective Study of Triple Therapy Versus Triple Therapy Plus Lactoferrin and Probiotics / N. de Bortoli, G. Leonardi, E. Ciancia [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2007.
25. *Cremonini, F.* Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea / F. Cremonini, S. Di Caro, E.C. Nista [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – № 16. – P. 1461–1467.
26. *McFarland, L.V.* Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. / L.V. McFarland // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – № 101(4). – P. 812–822.
27. *Szajewska, H.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Ruszczynski, A. Radzikowski // *J Pediatr.* – 2006. – № 149. – P. 367–372.
28. *Николаева, Т.Н.* Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника / Т.Н. Николаева, В.В. Зорина, В.М. Бондаренко // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* – 2004. – № 4. – С. 39–43.

В.И. Симаненков

e-mail: visimanenkov@mail.ru

О.И. Соловьева

тел.: 8-921-631-23-59