

Пробиотики: доказательная медицина говорит...

Во всем мире ученых привлекает тема нарушений кишечной микрофлоры, которые связывают с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и сердечно-сосудистой системы, а также с ожирением, сахарным диабетом (СД), аллергическими, аутоиммунными болезнями и др. Исследования последних десятилетий, в которых использовались современные методы диагностики, дали более глубокое понимание патогенеза многих патологических состояний и позволили изучить состав и функции микроорганизмов на генетическом уровне. На научно-практической конференции «VIII Украинская гастроэнтерологическая неделя», которая проходила 24-25 сентября в г. Днепропетровске, роль кишечной микрофлоры при заболеваниях ЖКТ стала одним из наиболее обсуждаемых вопросов. Эксперты в области гастроэнтерологии рассмотрели данные доказательной медицины и проанализировали возможности коррекции нарушений микрофлоры кишечника.



О нарушениях микробиоты кишечника при коморбидной патологии и о том, как оптимизировать медикаментозную терапию, рассказал директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепропетровск), заведующий кафедрой гастроэнтерологии и терапии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор **Юрий Миронович Степанов**.

— В эпоху коморбидности метаболические нарушения, СД, изменение моторики кишечника, заболевания печени, поджелудочной железы, изменения кишечной микробиоты не рассматриваются как локальное проявление того или иного патологического процесса. В настоящее время известны тонкие механизмы, которые объединяют гастроэнтерологическую патологию с эндокринной, изменениями метаболизма и др., а также влияют на течение заболевания.

К примеру, СД может сочетаться с вторичным хроническим панкреатитом: инсулинопения приводит к снижению внешнесекреторной функции поджелудочной железы, а диабетическая ангиопатия — к формированию острой и хронической ишемии поджелудочной железы. Помимо этого, при СД наблюдаются нарушения желчеобразовательной и желчевыведительной функций печени, гипотония и гипокинезия желчного пузыря, что создает условия для развития хронического холецистита и желчно-каменной болезни. В паренхиме печени при этом наблюдаются значительные метаболические изменения: уменьшаются запасы гликогена, в гепатоциты поступает избыточное количество жирных кислот и нейтрального жира, в результате чего формируются жировая инфильтрация и, как следствие, неалкогольная жировая болезнь печени. Поражение кишечника отмечается практически у половины больных СД. У 20-44% пациентов с СД имеют место запоры вследствие нейрональной дисфункции толстой кишки, диарея наблюдается у 4-22% больных. Основными причинами диареи при СД являются нарушение моторики кишечника, ухудшение желчеотделения и ферментативной функции поджелудочной железы, а также дисбиотические расстройства. Нарушение моторной функции кишечника создает условия для формирования синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (рис. 1).

Таким образом, формирование коморбидной патологии является сложным многофакторным процессом, при котором возникает порочный круг, когда нарушение работы одного из органов пищеварения ведет к ряду изменений в другом. Большое значение в формировании

патологических изменений имеет кишечная микрофлора, восстановление которой необходимо уже на ранних этапах развития гастроэнтерологической патологии.

Сегодня с этой целью самым перспективным направлением признано применение пробиотиков, которые доказали эффективность в коррекции дисбиотических нарушений. Среди разнообразия пробиотиков у врача есть возможность выбрать препарат с высочайшим уровнем эффективности на основе клинических доказательств — Энтерол®. Энтерол® содержит лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Эффективность этого штамма доказана качественными штамм-специфичными клиническими исследованиями, метаанализами, именно он зарегистрирован в Институте Пастера в г. Париже (Франция).

В ежедневной практике мы широко используем Энтерол® для профилактики и коррекции нарушений кишечной микробиоты, так как он обладает особенными, хорошо изученными механизмами действия, которые подтверждены клиническими и экспериментальными данными. Так, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745:

- защищает и восстанавливает энтероциты (повышение синтеза полиаминов, дисахаридаз, короткоцепочечных жирных кислот);
- восстанавливает слизистую оболочку кишечника (нормализация проницаемости слизистой оболочки кишечника, сохранение плотных контактов);
- предупреждает рост, инвазию, способствует выведению широкого спектра условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые наиболее часто вызывают нарушения микрофлоры кишечника;
- улучшает иммунную защиту и оказывает противовоспалительный эффект (повышает уровень IgA, снижает уровень провоспалительных цитокинов, регулирует сигнальные пути провоспалительного ответа).

Таким образом, очевидно, что Энтерол® обладает универсальными механизмами воздействия на кишечную микрофлору, которые важны для пациента уже на ранних стадиях дисбиотических изменений при заболеваниях ЖКТ и коморбидной патологии.

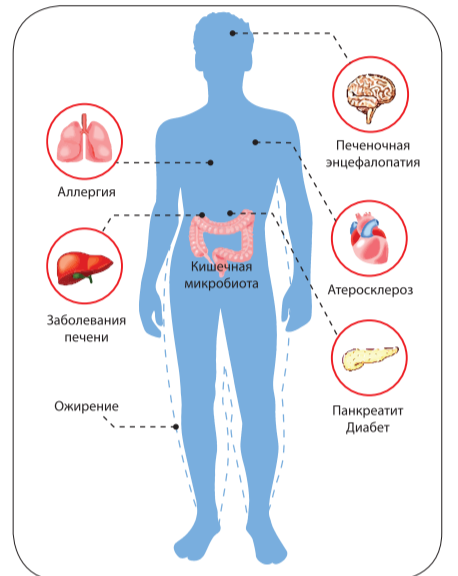


Рис. 1. Коморбидность у пациента с СД



Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев) **Андрей Эдуардович Дорюфеев** представил данные об изменениях микробиоценоза кишечника и возможностях его коррекции с использованием пробиотиков у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

— К сожалению, во всем мире растет распространенность функциональных заболеваний кишечника, среди которых лидирующие позиции занимает СРК. Мировая медицинская общественность уделяет много внимания изучению этой проблемы. Понимание патогенеза, клиники, диагностики СРК переходит на новый этап: установлено наличие микровоспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника у больных с СРК (Akiho et al., 2010); на последней гастроэнтерологической неделе в США обновлены

Римские критерии IV, которые будут опубликованы в 2016 г.; появились актуальные данные об изменении микробиома у пациентов с этой патологией.

Факторами, предрасполагающими к развитию СРК, являются стресс, кишечные инфекции, низкая физическая активность, курение, психоневрологические расстройства, прием некоторых медикаментов, хронические заболевания мочеполовой системы. Сегодня в литературе описаны постинфекционный, стресс-индуцированный и алиментарный варианты СРК (WGO, 2009). В патогенезе СРК на первый план выходят пять основных компонентов (F.G. Meakin, F. Manrique, 2010): психосоматические нарушения; висцеральная гиперчувствительность; дисрегуляция кишечной моторики; микровоспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника; изменение количественного и качественного состава микрофлоры.

Изменения в составе микрофлоры являются важным патогенетическим звеном заболеваний кишечника. Кишечная микрофлора выполняет метаболическую, защитную и алиментарную функции, а именно: влияет на клеточный рост и дифференциацию, синтез биологически активных веществ, переваривание пищи. При этом микробиота находится в непрерывном взаимодействии с энтероцитами, обеспечивая барьерную функцию, способствуя заживлению эрозивных дефектов и цитопротекции, осуществляя транспорт питательных веществ, электролитов и воды. У пациентов с СРК отмечаются изменение количественного и качественного состава, метаболической активности кишечной микрофлоры, а также СИБР. При этом интенсивность СИБР коррелирует с выраженностью симптомов СРК. В клинической картине на первое место выходит абдоминальный болевой синдром; наблюдаются метеоризм, расстройства стула, эмоциональная лабильность. Микробный пейзаж у таких больных патологически изменен: часто преобладает *E. coli* с нормоферментными свойствами, повышается количество грибов рода *Candida* на фоне снижения общего количества лакто- и бифидобактерий. СИБР выявляется у 62% пациентов с СРК, чаще у больных с диареей. Эти данные являются основанием для того, чтобы рекомендовать пробиотики с целью коррекции дисбиоза в комплексном лечении СРК.

Следовательно, учитывая современные представления о патогенезе заболевания, наибольшую эффективность можно ожидать от препарата Энтерол®, который позитивно влияет на ряд изменений микробно-тканевого комплекса:

- улучшает выработку короткоцепочечных жирных кислот (альтернативный источник энергии для энтероцитов);

- корригирует дисбаланс между нормальной и условно-патогенной микрофлорой;
- нормализует проницаемость слизистой оболочки кишечника;
- уменьшает воспаление слизистой оболочки кишечника;
- повышает локальный иммунитет.

В недавней публикации в «Журнале клинической и экспериментальной гастроэнтерологии» (M.I. More, A. Swidsinski, 2015) авторы объяснили высокую эффективность Энтерола в профилактике и лечении нарушений микробиоценоза кишечника тем, что *Saccharomyces boulardii* создает оптимальные условия для собственной кишечной микрофлоры, защищая ее от влияния патогенов и их токсинов (рис. 2).

Важной особенностью Энтерола, в отличие от некоторых пробиотиков на основе бактерий, является то, что сахаромицеты не переносят генетическую информацию, включая устойчивость к антибактериальным средствам.

Эксперты авторитетных медицинских организаций считают, что эффективность пробиотических препаратов напрямую зависит от входящих в их состав бактериальных штаммов. Подавляющее большинство клинических исследований выполнено именно с *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (Энтерол®) и демонстрируют эффективность и безопасность у пациентов с различной патологией ЖКТ.

Отличия Энтерола

Предупреждает рост и угнетает размножение широкого спектра патогенов, которые наиболее часто вызывают нарушения микрофлоры кишечника

Спектр влияния Энтерола:

Clostridium difficile, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а также *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*



Рис. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 T Meyheuc - MIMAK2, INRA Micals, France.

Рис. 2. Спектр влияния Энтерола

В условиях повседневной клинической практики диагностировать качественно-количественные изменения микробиоты кишечника достаточно сложно. Поэтому в повседневной клинической практике при выборе пробиотика врач может опираться на значимые доказанные, а не предполагаемые механизмы действия и клинические исследования конкретного пробиотического штамма. Энтерол® — обоснованный выбор с позиции доказательной медицины и клинической эффективности.



Доклад заведуючого кафедрой госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Геннадия Александровича Леженко был посвящен значению пробиотической поддержки антихеликобактерной терапии.

– Этиопатогенетическая роль *H. pylori* в формировании ряда заболеваний пищеварительного тракта известна уже не первое десятилетие, однако эффективная эрадикация данного возбудителя до сих пор является значимой проблемой. Результаты сотен клинических исследований и опыт практического применения антихеликобактерной терапии говорят о том, что ни одна схема лечения, которая включает два антибиотика, на сегодняшний день не гарантирует успешной эрадикации возбудителя. С чем это связано?

Причины неэффективности эрадикационной терапии различны. К ним следует отнести индивидуальные особенности микроорганизма (резистентность штамма к антибактериальным препаратам и вариабельность его вирулентности), гиперсекреторные состояния, непредсказуемость индивидуального иммунного ответа макроорганизма, некорректное назначение антибактериальных схем, низкую приверженность пациента к назначенному лечению.

Одной из самых значимых проблем при назначении традиционных схем антихеликобактерной терапии является переносимость лечения. Именно побочные эффекты, такие как диарея, тошнота, рвота, метеоризм, могут служить причиной прекращения курса лечения, нарушения режима приема медикаментов, уменьшения их дозировки.

Могут ли пробиотики улучшить переносимость терапии и повысить комплаенс?

На этот вопрос ответили эксперты Европейской группы по изучению *H. pylori* в последних рекомендациях по лечению хеликобактерной инфекции – Маастрихт IV. Проанализировав данные с позиций доказательной медицины, ученые пришли к выводу, что только определенные пробиотики демонстрируют многообещающие результаты в качестве адьювантной терапии для уменьшения побочных эффектов антихеликобактерной терапии.

Какой пробиотик наиболее эффективен с позиций доказательной медицины?

В IV Маастрихтском консенсусе положительная рекомендация дана в отношении использования именно *Saccharomyces boulardii* (в Украине – Энтерол®) (рис. 3). Метаанализ 5 РКИ, который включил 1307 пациентов, в том числе детей, продемонстрировал впечатляющие результаты эффективности *Saccharomyces boulardii*. Добавление *Saccharomyces boulardii* к антихеликобактерной терапии позволило повысить частоту эрадикации *H. pylori* на 13% и уменьшить частоту побочных эффектов во время лечения на 53-54% (Szajewska, 2010).

Чем объясняется высокая эффективность Энтерола при использовании с антибактериальной терапией? Энтерол® имеет преимущества, которые важны при назначении антибактериальных препаратов:

- *Saccharomyces boulardii* генетически устойчив и не разрушается под действием антибиотиков, поэтому Энтерол® используется с 1-го дня антибактериальной терапии;
- *Saccharomyces boulardii* не переносит генетическую информацию, включая устойчивость к антибактериальным препаратам;
- *Saccharomyces boulardii* способствует росту собственных бифидо- и лактобактерий, родственных индивидуальному набору штаммов человека.

Эти свойства Энтерола позволяют повысить уровень эрадикации и уменьшить количество побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии.

Таким образом, в консенсусе Маастрихт IV для эффективной адьювантной терапии рассматривается только конкретный пробиотический штамм. При этом доказанная эффективность определенного штамма пробиотика не экстраполируется на пробиотики в целом.

На сегодняшний день некорректно считать, что все пробиотики несомненно полезны, т. к. полезными могут быть только отдельные, причем немногочисленные штаммы. Чтобы оценить эффективность и безопасность пробиотика, следует обратить внимание на обязательные требования к пробиотику.

1. Идентификация штамма. Благоприятное действие пробиотика является штамм-специфичным и не может быть применимо к другим штаммам. Причем использование даже другого вспомогательного вещества в лекарственном препарате может привести к тому, что некоторые эффекты не воспроизведутся, например, за счет уменьшения жизнеспособности штамма (WGO, 2011). Так, в Маастрихте IV проанализированы результаты метаанализов исследований, в которых использовались лактобациллы. Ученые не смогли сделать вывод об их эффективности из-за того, что данные разнородны, а в исследованиях перемешаны разные виды и штаммы лактобацилл.

2. Безопасность. Не рекомендуется использовать штаммы, которые не показали эффективность и безопасность в клинических исследованиях. К примеру, в позиционном документе Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN, 2014) указан штамм, который имеет сильную негативную рекомендацию, – *Enterococcus faecium* SF68. Оказалось, что пробиотики с этим штаммом нельзя использовать из-за проблем безопасности, он может переносить ванкомицинрезистентные гены.

3. Доказательства клинической эффективности. Исследования пробиотиков должны быть штамм-специфичными, с четко обозначенной дозировкой и длительностью лечения.

Поликомпонентные пробиотические препараты должны иметь доказательства эффективности именно этой смеси, а не отдельно каждого штамма, так как взаимодействие нескольких штаммов может изменить эффективность штаммов, исследованных по отдельности. К примеру, по данным ESPGHAN (2014), монокомпонентный препарат *Saccharomyces boulardii* имеет наивысшую позитивную рекомендацию – 1А – при использовании 250-750 мг/сут в течение 5-7 дней в лечении острого гастроэнтерита. В то же время смесь *Saccharomyces boulardii* с *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *B. longum* рассматривается экспертами ESPGHAN как пробиотический препарат с недостаточными данными для рекомендаций.

4. Регистрация пробиотика как лекарственного препарата. Эксперты ESPGHAN пришли к выводу, что качество пробиотиков, которые зарегистрированы как лекарства, выше, чем пробиотических пищевых добавок.

Знание общемировых подходов к выбору пробиотика, объективных данных доказательной медицины дает возможность практикующему врачу беспристрастно оценить множество пробиотических препаратов и сделать правильный выбор. Энтерол® содержит штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, имеет уровень клинических доказательств А, подтвержденную специфичность штамма, доказанную эффективность по данным клинических исследований и метаанализов (L. McFarland, 2010).

Подготовила Мария Маковецкая

Guidelines



По данным рекомендаций Европейской группы по изучению *H. pylori* (EHSO)

Маастрихт IV

Лечение инфекции *H. pylori*

Применение *Saccharomyces boulardii* в качестве адьювантной к антихеликобактерной терапии показало многообещающие результаты в снижении побочных эффектов и возможности повышения уровня эрадикации

Выход сделан по данным публикации Peter Malfertheiner et al. The European Helicobacter Study Group (EHSO) Management of Helicobacter pylori infection: the Maastriht IV Florence Consensus Report Gut 2012;61:844-854. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084.

Рис. 3. Рекомендации Маастрихт IV в отношении применения *Saccharomyces boulardii*

Энтерол® - пробиотик, що лікує*

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

ЕНТЕРОЛ® 250 капсули/порошок, МДЗ України №UA/6295/02/01 від 08.06.2012 №429. ЕНТЕРОЛ® 250 порошок для орального застосування РП, МДЗ України №UA/6295/01/01 від 08.06.2012 №429. Діюча речовина: 1 капсула/1 пакетик містить Сахароміцети буларді (іофізовані клітини) 250 мг; Лікарська форма: Капсули/ Порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група: Антибіотичні мікробні препарати. Код АТС: A07A07. БІОКОДЕКС. Виробничий адрес: 7 авеню Гальєрі, 94250, Жантілі – Франція/7, авеню Гальєрі, 94250 Сентілі – Франція. Адреса виробництва: 1 Авеню Блез Паскаля, 60000 Бове, Франція/1 Avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. Показання для застосування: гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; діарея мандрівника; профілактика та лікування колітів та діарей, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; синдром подразненого кишечника; псевдомембранозний коліт та заворовання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довготривалим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчувствливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні ефекти. В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, метеоризм, дискомфорт в епігастрії. Спосіб застосування і дози: Энтерол 250 капсули: дорослим та дітям старше 6 років - по 1-2 капсули 1-2 рази на день. Максимальна доза - 4 капсули. Гостра діарея: 3-5 діб. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї та псевдомембранозного коліту: Энтерол 250 по 2 капсули 2 рази на добу з першого дня застосування антибіотиків. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі на день, протягом усієї подорожі. Препарат слід застосовувати кожній ранок натще. Максимальна доза - 4 капсули. Діти до 6 років - 1 пакетик 1-2 рази на день, протягом усієї подорожі. Діти старше 6 років - по 1-2 пакетика 1-2 рази на день. Гостра діарея: 3-5 діб; лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб; профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї та псевдомембранозного коліту - Энтерол 250 по 2 пакетика 2 рази на добу з першого дня застосування антибіотиків; діарея мандрівника: - за 5 днів до прибуття по 1 пакетик на день протягом усієї подорожі. Препарат слід застосовувати кожній ранок натще. Максимальна доза застосування - 30 діб. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія відпуску. Без рецепта.

Детальна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних ефектів, особливі застереження наведені в інструкції для медичного застосування препарату Энтерол® 250.

* Інструкція до медичного застосування препарату Энтерол®

1. IMS - Data продаж *S. boulardii* CNCM I-745 у грошах, дані за 2014 р.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА» вул. Богдана Хмельницького, 52А, Київ, Україна, 01030. Тел./факс: +38044 2377784

BIOCODEX
переконана та щира турбота про здоров'я