

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведуюча кафедрою гастроентерології
Харьковської медичної академії післядипломної освіти; А.И. Чернобай

Воспалительные заболевания кишечника и микробиота: возможности пробиотической терапии

Микробиом каждого существа «уникален, как снежинка»
Доктор Том Бейн, президент Академии
функциональной медицины в Европе



Т.Д. Звягинцева

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — патология индустриально развитых стран, главным образом городского населения. Заболевания поражают преимущественно молодых людей (средний возраст заболевших — 20–40 лет), но могут начинаться в любом возрасте.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению впервые выявленного неспецифического язвенного колита (НЯК) среди лиц старшей возрастной группы (после 60 лет), а также в молодом возрасте (18–40 лет), часто уже с тотальным поражением толстого кишечника [2, 4, 12].

Взаимодействие генетической предрасположенности, факторов внешней среды, иммунорегуляторных механизмов и кишечная микрофлора функционально интегрированы в патогенез ВЗК.

Принципиальными факторами риска развития ВЗК являются лекарства (особенно нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), семейная предрасположенность к воспалительным заболеваниям кишечника, социальные и географические факторы, стресс, повышенная кишечная проницаемость, применение оральных контрацептивов, ожирение, диета с повышенным содержанием углеводов, эндогенная бактериальная флора, проведение профилактических прививок, курение и аппендэктомия [18].

В последнее время стали глубже понимать роль факторов микросреды, и в особенности микрофлоры кишечника, а также генетических и иммунных факторов в патогенезе язвенного колита.

С потерей мутации гена *NOD2* связаны нарушение регуляции микрофлоры в подвздошной кишке и снижение продукции антимикробных пептидов, таких как дефенсины. Вследствие этого возможно усиление восприимчивости к болезни за счет изменения взаимодействия микробиоты подвздошной кишки и иммунитета слизистой. При болезни Крона (БК) с дефектами гена *NOD2* нарушается способность к распознаванию и обработке бактериальных продуктов, что может привести к необоснованно продолжительному иммунному ответу [17].

Предложено три теории участия микрофлоры в этиопатогенезе ВЗК: первая связана с участием персистирующего возбудителя, вторая — с аномальной проницаемостью слизистой оболочки (СО), ведущей к чрезмерной бактериальной транслокации, третья — с нарушением равновесной защиты от патогенных бактерий.

В свете этих представлений патогенез ВЗК может быть обусловлен транслокацией микрофлоры из просвета кишечника в лимфу и системный кровоток, что нарушает барьерную функцию кишечника, приводит к формированию воспалительного ответа с продукцией цитокинов и других провоспалительных медиаторов, нарушению регуляции иммунного ответа с развитием в дальнейшем системного хронического иммуновоспалительного процесса [17].

Давнее представление об аутоиммунном характере ВЗК в последнее время получило новое развитие благодаря сведениям о том, что комменсальная микрофлора и продукты ее жизнедеятельности служат в качестве аутоантигенов, а развитие воспаления происходит за счет потери толерантности к веществам нормальной кишечной флоры, которые обычно безвредны.

Важной составляющей патогенеза ВЗК является дисрегуляция иммунного ответа к эндогенным бактериям желудочно-кишечного тракта. Известно, что взаимодействие между энтерocyтами и микроорганизмами индигенной микрофлоры приводит к формированию на поверхности СО кишечника защитного биослоя. При ВЗК барьерная функция СО нарушается за счет изменения межклеточных соединений и снижения продукции слизи (антигены проникают в собственную пластинку СО).

Современные клинические и экспериментальные исследования подтверждают важную роль интестинальной микрофлоры в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

ВЗК можно рассматривать как гетерогенный синдром, вызванный дисрегуляцией иммунного ответа на нормальную флору.

Кишечная микрофлора выполняет ряд важных функций: обеспечивает метаболизм пищевых компонентов и холестерина, участвует в кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот, синтезе витаминов, моторике кишечника, модуляции иммунной системы, поэтому сохранение эубиоза важно для поддержания целостности эпителия кишечника. Нормальная флора кишечника является необходимым условием формирования адекватного иммунного ответа, создает энергетическую и сырьевую

базу для полноценного функционирования колоноцитов, представляя собой «трофический гомеостаз».

Наиболее общим признаком нарушений кишечной микрофлоры является сдвиг в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes*: отмечается увеличение относительного количества представителей *Firmicutes* с одновременным уменьшением *Bacteroidetes*. Сдвиг баланса кишечной микрофлоры в пользу *Firmicutes* сопровождается уменьшением функционального разнообразия кишечной микробиоты, преобладанием в метаболических циклах высокого содержания ферментов для ферментации неразлагаемых полисахаридов, что приводит к увеличению калорийности пищи и повышению липогенеза [10].

Изменение структуры микробного сообщества также связано с повышенной экспрессией СВ1 — одного из рецепторов эндоканнабиноидной системы, что сопровождается изменениями в экспрессии, распределении и локализации белков плотных контактов и способствует увеличению проницаемости кишечной стенки. Повышение проницаемости кишечной стенки приводит к транслокации патоген-ассоциированного молекулярного паттерна, содержащего липополисахариды, пептидогликан, флагеллин и т.д., и активации циркулирующих эффекторных клеток.

Исследования последних лет вскрыли возможность существования бактерий в форме сложноорганизованных сообществ, что качественно изменило взгляды на патогенез, терапию и профилактику ВЗК. Многие бактерии способны к надклеточной организации, которая повышает их резистентность ко многим повреждающим факторам, таким как антибиотики и дезинфектанты, фагоцитоз. Самой сложной формой надклеточной организации патогенных бактерий является биопленка — такое микробное сообщество, при котором бактерии локализованы на какой-либо поверхности внутри сложноорганизованного внеклеточного матрикса, имеющего белковую либо полисахаридную природу.

Некоторые бактерии (чаще кокки) могут образовывать более простые по сравнению с биопленкой надклеточные структуры — кластеры. Иногда в качестве синонима термина «кластеры» употребляются слова «агрегаты», «конгломераты» или энтеротипы. Наиболее известным кластером является скопление стафилококков, похожее, по определению основоположников микробиологии, на гроздь винограда.

В настоящее время выделены кластеры бактериальных генов, которые переключаются определенным образом, регулируя выработку биологически активных молекул. Проведен систематический анализ генома микробиомных видов и получены данные об активности генов из человеческих образцов. Это помогло выявить 3118 различных кластеров бактериальных генов. Кластеры генов кодируют определенные ферменты, которые служат в качестве молекулярных «заводов» для производства конкретных «лекарств» [26]. Одна из молекул дает начало собственному антибиотику лактоциллину, который наряду с пересадкой кишечной микробиоты может явиться приоритетным направлением в терапии ВЗК [10, 17, 27].

Типы кишечных микробных сообществ (кишечных кластеров) характеризуются индивидуальной изменчивостью и относительно высоким содержанием определенного рода микроорганизмов. Обнаружены три основных типа таких сообществ — энтеротипов или кластеров: особенностью энтеротипа I является увеличение числа *Bacteroides*, энтеротипа II — обогащение рода *Prevotella*, для энтеротипа III характерно высокое содержание *Ruminococcus*.

Энтеротип I обогащен представителями тесно связанных родов *Bacteroides* и *Parabacteroides*, получающих энергию преимущественно за счет ферментации углеводов и белков. Эти микроорганизмы обладают мощным сахаролитическим потенциалом — их геном обогащен генами галактозидаз, гексаминидаз и протеаз, а также генами ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути окисления глюкозы.

Энтеротип II обогащен видами, относящимися к родам *Prevotella* и *Desulfovibrio*, которые способны синергично деградировать гликопротеины муцина слизи кишечника. Роды *Prevotella* и *Bacteroides* сосуществуют, как правило, только если в составе микробиоты кишечника преобладают *Firmicutes*. Если же доминантным типом выступают *Bacteroidetes*, то эти два грамотрицательных рода, по сути, являются взаимоисключающими. Возможно, это правило распространяется только на микробиоту городских жителей индустриальных стран.

Энтеротип III обогащен прежде всего представителями порядка *Clostridiales* (тип *Firmicutes*) родов *Ruminococcus* (семейство *Ruminococcaceae*) и *Blautia* (семейство *Lachnospiraceae*).

Формирование энтеротипов не зависит от возраста, пола, этнической принадлежности или массы тела, но во многом зависит от состава долгосрочной определенной диеты [10, 31].

Несмотря на то что энтеротипы не связаны с указанными свойствами (признаками) организма человека, принадлежность к тому или иному энтеротипу может определяться сложным сочетанием функциональных параметров организма-хозяина, реактивностью его иммунной системы, физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта (время транзита, уровень внутрипросветного pH и др.).

Существует потенциальная возможность использования энтеротипов в качестве диагностических и прогностических инструментов, например, при колоректальном раке и различных метаболических расстройствах (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология), а также для идентификации в популяции групп, по-разному реагирующих на диету или лекарственных препараты [10].

S.M. Huse et al. (2012) в исследовании, проведенном в рамках международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), показали, что четкая категоризация (кластеризация) микробиоты фактически невозможна и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ [10].

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как целостная экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных метаболитов (основные из которых короткоцепочечные жирные кислоты — КЦЖК: бутират, пропионат, ацетат). КЦЖК играют особую роль в регуляции кишечного биоценоза и поддержании гомеостаза организма. Распад КЦЖК обеспечивает кишечный эпителий дополнительной автономной энергией и способствует всасыванию магния, кальция, железа, является важным фактором регуляции пролиферации и дифференцировки колоноцитов.

Иммуномодулирующий эффект бутирата реализуется локально в кишечнике. Бутират является основным источником энергии для эпителиоцитов толстой кишки. Эта КЦЖК снижает риск развития рака толстой кишки путем ингибирования гистондеацетилазы. Кроме того, бутират индуцирует активацию PPAR γ (рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом), который эффективно ингибирует воспаление, поэтому использование бутирата считается перспективным компонентом терапии воспалительных заболеваний кишечника.

КЦЖК, которые производятся в кишечнике в качестве продукта метаболизма пробиотических микроорганизмов, стимулируют васкуляризацию стенки кишечника, пролиферацию и функциональную зрелость эпителиоцитов, что необходимо для репаративных процессов. В результате это снижает риск злокачественной трансформации этих клеток.

При НЯК по результатам изучения КЦЖК выявлено усиление активности анаэробных микроорганизмов, при этом преобладают роды клостридий, фузобактерий, зубактерий, но именно штаммы, обладающие гемолитической активностью [3]. Изменение качественного состава КЦЖК находится в четкой зависимости от локализации воспаления, активности патологического процесса и степени тяжести НЯК. Это связано с тем, что в разных отделах толстой кишки доминируют различные популяции микроорганизмов, утилизация и абсорбция КЦЖК в различных отделах толстой кишки происходит по-разному, а с повышением кровоточивости отмечается нарастание активности гемолитической флоры [32, 36, 38].

Соотношение между бактероидами и бутират-продуцирующими бактериями, косвенно отражающее общее количество микробных генов, может быть использовано для оценки выраженности хронического воспаления в кишечнике, для контроля эффективности проводимой терапии, а также может служить эффективным биомаркером дисбиотических состояний, определяющих развитие ВЗК [10].

Роль кишечной микрофлоры заключается в синтезе необходимого количества КЦЖК в нужной пропорции, поэтому содержание и соотношение этих кислот являются важными параметрами кишечного гомеостаза.

Функции микробиоты реализуются путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных (через «сигнальные молекулы») и контактных (через органораспознающие рецепторы) взаимодействий. Нормальная микрофлора подавляет воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз. Нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры является облигатным спутником НЯК. При НЯК почти всегда выявляется синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, который коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Однако остается неясным, является дисбиоз кишечника причиной или следствием воспаления СО [17].

Факторами, посредством которых развившийся дисбиоз утяжеляет течение НЯК и создает условия для прерывания ремиссии, являются влияние бактериальных эндотоксинов и продуктов метаболизма микроорганизмов, микробная сенсибилизация, нарушение синтеза секреторного иммуноглобулина А, стимуляция образования провоспалительных цитокинов.

У больных с ВЗК потеряна иммунологическая толерантность к бактериям, населяющим желудочно-кишечный тракт [2, 5]. Изменение нормальных соотношений в составе кишечного микробиоценоза снижает его защитную и витаминсинтезирующую функции, сказывается на ферментативных процессах, приводит к увеличению объема нежелательных продуктов метаболизма условно-патогенных видов. Все это, помимо дисфункции желудочно-кишечного тракта, приводит к деструктивным изменениям кишечной стенки, расстройствам электролитного обмена, блокаде и извращению иммунологических реакций, нарушению мембранного транспорта, изменению окислительного фосфорилирования [1, 3].

Неэффективный бактериальный клиренс приводит к чрезмерной стимуляции Toll-подобных рецепторов (TLR), секреции провоспалительных цитокинов и активации врожденных и Т-клеточно-опосредованных иммунных реакций. При нарушении механизме толерантности эпителиальных клеток развившийся дисбиоз индуцирует воспаление кишечника комменсальными бактериями и патогенными микроорганизмами [38].

Установлено, что изменение микробных популяций в кишечных биотопах у лиц с генетической предрасположенностью вызывает срыв регуляторных механизмов, сдерживающих иммунные реакции на кишечные бактерии. В результате при воспалительных заболеваниях кишечника формируется aberrантный иммунный ответ на внутрипросветные антигены, например, на резидентные кишечные бактерии с потерей толерантности макроорганизма к нормальной кишечной флоре. Об иммунологических нарушениях при язвенном колите свидетельствуют высокие титры антител к кишечным бактериям и белкам кишечного эпителия, что при условии потери толерантности к нормальной микрофлоре может способствовать развитию аутоиммунной ответной реакции, направленной против СО кишечника.

Патогенез ВЗК можно представить в виде следующей цепочки: транслокация микрофлоры кишечника — нарушение барьерной функции — формирование воспалительного ответа — нарушение регуляции иммунного ответа — формирование системного хронического иммуновоспалительного процесса.

Микробный дисбаланс может быть триггером ряда механизмов, определяющих низкие внутрипросветные уровни бутирата, сниженной регуляции экспрессии протеина плотных эпителиальных контактов и увеличенной эпителиальной проницаемости. Дисфункция эпителиального барьера увеличивает бактериальную транслокацию через *lamina propria*, что усугубляется снижением уровня IgA и дефензина. Процесс уничтожения бактерий, через «дырявый» эпителий достигающих *lamina propria*, ослабляется генетическим дефектом макрофагального фагоцитоза [17].

В настоящее время появилась новая доказательная база о значительной роли кишечной микробиоты в патогенезе ВЗК, основанная на следующих результатах:

- у «стерильной» линии мышей в эксперименте не развивается язвенный колит;
- наиболее представительной заселенной бактериями зоной является подвздошная кишка и толстый кишечник;
- высокая частота рецидивов у резецированных пациентов и пациентов с паучитами по поводу БК при сохраненном фекальном транзите;
- *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Adenovirus*, *Mycoplasma* могут играть роль триггерного фактора в развитии БК, а *Fusobacterium varium* — в развитии НЯК [18];
- уменьшение доминирующих бактериальных кластеров *Firmicutes* (в частности, *Clostridium IX* и *IV*), *Bacteroides*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*.

Одним из возбудителей хронического воспалительного процесса в кишечнике считается *Mycobacterium avium* подкласса *paratuberculosis* (MAP) — патоген хронического гранулематозного энтероколита жвачных животных, рассматривающийся в качестве возможного этиологического агента БК. Распространенность MAP при БК в диапазоне от 0 до 100%. Ряд исследований подтверждают гипотезу о MAP-инфекции — важном патогенетическом факторе в патогенезе БК у детей. Однако неудача «тройной» антиминобактериальной терапии заставляет сомневаться в участии этого возбудителя [17].

В патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника предполагается участие *Clostridium difficile*, токсин А которого может индуцировать обострение хронического воспаления. В польском ретроспективном исследовании частота инфекции *Clostridium difficile* у 123 педиатрических пациентов с ВЗК составила 8,1%, что намного выше общепопуляционной. Другие исследования показали низкую частоту инфекции *Clostridium difficile* в педиатрической когорте [17].

Недавно обнаружено уменьшение бактериального разнообразия микрофлоры ротовой полости пациентов с БК, чего не наблюдалось у здоровых или больных НЯК. Исследования биоптатов слизистой взрослых при обострении и в ремиссии язвенного колита продемонстрировали уменьшение бактериального разнообразия. Фенотипы болезни связаны, в первую очередь, с вовлечением в патологический процесс толстой кишки, часто с периаанальной и оральной локализацией, а также с более быстрым и прогрессирующим течением заболевания [17].

Исследования позволили предположить, что нефизиологическое соотношение полезных и агрессивных видов бактерий — дисбиоз — является ключевой характеристикой хронических воспалительных заболеваний кишечника [17].

Метагеномика (исследования в области молекулярной экологии микроорганизмов) проанализировала микробные композиции при ВЗК, поскольку предполагалось не только снижение пула комменсальных бактерий, но и изменение качества и состава микрофлоры по мере уменьшения числа штаммов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Сообщалось, что у больных ВЗК по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, наблюдается аномальная колонизация слизистой подвздошной кишки инвазивной *Escherichia coli* (AIEC), а также снижение *Faecalibacterium prausnitzii* — представителя *Clostridium* подкласса IV. Это состояние может быть связано с тяжестью болезни и являться предиктором высокого риска ранней реактивации БК в подвздошной кишке [17].

Недавно у больных с ВЗК в активной стадии был выделен в аномальных концентрациях молекулярный подкласс *Bacteroides fragilis* — энтеротоксигенный *Bacteroides fragilis*. Наблюдались различия в составе микробиоты воспаленной и здоровой слизистой: при воспалении отмечалось снижение функции антибактериальных пептидов, таких как дефензины клетками Панета. Доказано, что при БК продукция альфа-дефензина в подвздошной кишке снижена, в то время как в толстой кишке уменьшена экспрессия антибактериального пептида. Эти изменения вызывают потерю толерантности к комменсальной флоре, что способствует усилению и поддержанию воспалительной реакции на кишечные патогены [17].

В фекалиях пациентов с ВЗК отмечалось снижение количества КЦЖК, продуцируемых в основном за счет *Clostridium* и *Bacteroides*, что способствовало пролонгации воспалительного процесса в кишечнике, уменьшению выработки муцина и снижению энергетических процессов в колоноцитах [18].

В исследовании, проведенном Н. Sokol et al. (2008), авторы наблюдали снижение *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с БК, особенно у тех, кто подвергался повторному лечению в течение 6 мес после резекции илеум. Установлено, что *Faecalibacterium prausnitzii* показала противовоспалительную активность в экспериментальных исследованиях на животной модели колита [39].

Joossens et al. (2011) анализировали состав фекальной микробиоты у 68 пациентов с БК и у 84 здоровых родственников этих пациентов, а также у 55 здоровых контрольных лиц. У больных БК отмечалось снижение *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Dialister invisus* и неизвестного вида *Clostridium* группы XIV на фоне увеличения *Ruminococcus gnavus*.

В этом исследовании впервые проанализировали состав микробиоты достаточного количества больных с ВЗК, сравнивали не только контрольных лиц, но и здоровых родственников этих пациентов. У родственников был выявлен дисбиоз с преобладанием бактерии, способной расщеплять муцин. Даже пациенты с паучитом имели разнообразную бактериальную микрофлору в сравнении с контролем. И хотя никаких патогенных бактериальных видов не было выявлено, некоторые исследования показали снижение *Bacteroides* и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличение *Proteobacteria* [23].

При ВЗК возникает дисбаланс кишечной бактериальной флоры, что предполагает:

- дисфункцию кишечного барьера;
- транслокацию бактериальной флоры в *lamina propria* кишки;
- стимуляцию иммунного ответа, включая активацию Toll-like-рецепторов (TLRs) и NF-kB, ответственных за транскрипцию различных провоспалительных цитокинов и хемокинов. Этот процесс снижает врожденный иммунный ответ, что, в свою очередь, предопределяет усиление транслокации бактериальной флоры через кишечную мембрану.

Прогрессирование ВЗК обусловлено дефектом иммунной регуляции и иммунологической толерантности в ответ на первоначальную воспалительную реакцию [18].

Патогенез ВЗК — процесс сложный и комплексного взаимодействия различных патофизиологических механизмов аутоиммунного воспаления, развивающегося на фоне генетической предрасположенности к неадекватному иммунному ответу как со стороны иммунной системы организма в целом, так и со стороны локальной иммунной системы и пищеварительного тракта в частности.

Общепризнано, что в патогенезе НЯК ведущая роль принадлежит нарушению иммунологических механизмов — дисбалансу цитокинов (гиперпродукция которых зависит от тяжести течения болезни), способствующему развитию дальнейших патологических состояний и хронизации заболевания.

Под влиянием генетических и повреждающих факторов развивается иммунологический дисбаланс, который приводит к усиленному выделению медиаторов воспаления и деструкции СО кишечника. Повреждение эпителия, вызванного образованием иммунных комплексов в очаге воспаления, сопровождается продукцией новых антигенов, высвобождением новых порций медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов), что приводит к прогрессированию аутоиммунных изменений и способствует появлению внекишечных осложнений заболевания.

При язвенном колите происходит потеря барьерной функции СО кишечника из-за нарушения гликозилирования муцинов, после чего микробы без препятствий проникают сквозь слизистый слой и, воздействуя на клетки толстого кишечника, изменяют их антигенные свойства. Все это приводит к активации иммунных механизмов, хроническому воспалению (появляются миелиодные инфильтраты, криптовые абсцессы) и последующему формированию заболевания [2].

У пациентов с ВЗК обнаружено наличие антител против эндогенной бактериальной флоры, таких как *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *anti-flagellin*. У этих пациентов отмечалось снижение уровня супрессорных цитокинов, Th2 (с продуцированием IL-5, IL-13) и Th17 (с продуцированием TGF-β, IL-6, IL-21, IL-23, IL-17). В то же время при БК преобладает Th17 и Th1-ответ (с продуцированием IL-2, IFN-γ, TNF-β) [18, 19].

Учитывая патогенетически значимую роль кишечной микрофлоры в патогенезе ВЗК, актуальным является устранение избыточного бактериального обсеменения кишечника условно-патогенной микрофлорой, восстановление нормальной микрофлоры кишечника, повышение реактивности организма.

Медикаментозная коррекция нарушенного микробиоценоза включает: соблюдение диеты и употребление продуктов функционального питания, при наличии показаний — проведение курсов антибактериальной терапии под прикрытием пробиотиков, синбиотиков, эубиотиков; ферментные препараты, энтеросорбенты, антиастенотические средства на фоне базисной терапии ВЗК (препараты месалазина, антицитокиновая терапия, топическая гормональная терапия и др.).

Сочетание стандартной базисной терапии с пробиотиками позволяет удерживать медикаментозно индуцируемую ремиссию ВЗК.

Доказано, что пробиотики при ВЗК способны модулировать проницаемость эпителиальных барьеров, изменять воспалительный потенциал эпителиальных клеток, конкурировать с патогенами для слизистой колонизации или непосредственно модифицировать активность иммунных клеток, улучшать иммунологический барьер СО толстой кишки преимущественно за счет увеличения синтеза секреторного иммуноглобулина А, снижать продукцию IL-4, являющегося маркером иммунологической реакции Th2-типа, гиперактивность которой имеется при НЯК, снижать уровень экспрессии провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-8, изменять внутрипросветный кишечный метаболизм и тем самым снижать уровень канцерогенов, сульфидов и свободных радикалов, которые потенциально апоптогенны для колоноцитов, увеличивать частоту индукции ответа и ремиссии, снижать частоту обострений, улучшать эндоскопическую картину заболевания, однако доказательная база этих положительных эффектов пробиотиков в настоящее время немногочисленна, что требует проведения дальнейших мультицентровых исследований [23, 29, 31].

Выбор пробиотика при лечении дисбиоза толстой кишки должен осуществляться с учетом определенных критериев, основным из которых является наличие в его составе штаммов микроорганизмов с доказанной эффективностью, обладающих колонизационным потенциалом и кислотоустойчивостью.

Получены клинические доказательства о том, что *мегаспоры являются самыми мощными и эффективными пробиотиками на фармацевтическом рынке* [12, 14, 17].

Этим требованиям отвечает пробиотик спорового типа, отличающийся высокой концентрацией *Bacillus clausii* (2×10⁹), — Энтерожермина®.

Энтерожермина® применяется в Италии в виде споровой суспензии около 50 лет. За это время были тщательно изучены пробиотические свойства входящих в препарат штаммов *Bacillus clausii*, полученные результаты подтверждены клиническими испытаниями. В настоящее время этот препарат доступен к применению и в других странах.

Энтерожермина® относится к группе биоэнтеросептиков и представляет собой спорообразующий самоэлиминирующий пробиотик с генетически детерминированной мультиантибактериальной резистентностью.

Биоэнтеросептики — живые микроорганизмы, не встречающиеся в составе облигатной микрофлоры человека, но способные к элиминации оппортунистической инфекции. Анализ последовательности гена 16SrRNA доказал наличие *Bacillus clausii* у 20% здоровых людей [10].

Продолжение на стр. 38

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведуюча кафедрой гастроэнтерологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования; А.И. Чернобай

Воспалительные заболевания кишечника и микробиота: возможности пробиотической терапии

Продолжение. Начало на стр. 36

В одной питьевой ампуле препарата Энтерожермина® содержится 2 млрд антибиотикорезистентных спор *Bacillus clausii*. В состав препарата входит 4 антибиотикорезистентных штамма *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN). Штаммам *Bacillus clausii* было искусственно придано свойство устойчивости к антибиотикам вследствие включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, который позволяет им сохранять все свои пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами.

При приеме препарата внутрь в течение 2 ч споры остаются невредимыми даже при pH 2-7. В кишечнике споры превращаются в вегетативные формы, которые могут развиваться в присутствии желчи и в условиях сниженного количества кислорода.

Особенностью препарата Энтерожермина® является транзитное персистирование (в кишечнике *Bacillus clausii* присутствуют не более 1 мес) и неспособность бактерии к передаче генетического материала патогенным бактериям.

Данные экспериментальных и клинических исследований однозначно демонстрируют пробиотическое действие *Bacillus clausii*.

В более ранних исследованиях было показано иммуномодулирующее действие *Bacillus clausii* (выработка секреторных IgA у человека, увеличение содержания Т-лимфоцитов, активация иммунного ответа, опосредованного Th1, стимуляция пролиферации CD4 Т-клеток, индуцирование продукции TNF-α в моноцитах), антибиотикорезистентное (профилактика нарушений микрофлоры кишечника, вызванных селективным действием антибиотиков), антимикробное действие (дипиколиновая кислота, продукция клаузина — лантибиотика типа А, вызывающего лизис патогенов), интерферонотропное действие (вегетативные формы *Bacillus clausii* способны индуцировать активность синтетазы NOS II, усиливать синтез интерферона-γ), устойчивость к действию агрессивного содержимого желудка (соляной кислоте, пепсину, желчным кислотам), антиаггезивные свойства (способность блокировать специфические локусы на поверхности кишечного эпителия), витаминотропное действие (биотин, В₂), метаболическая активность, отсутствие риска переноса антибиотикорезистентности [3, 6, 10, 11, 39].

Проведенные в последние годы клинические исследования пробиотической активности *Bacillus clausii* позволили опубликовать новые данные о физиологических, генетических, иммунологических свойствах этих штаммов, а также привести доказательства, подтверждающие высокую пробиотическую и клиническую эффективность *Bacillus clausii* [17, 18, 34, 37].

Так, E. Ghelardi et al. (2015) сообщают о результатах рандомизированного открытого перекрестного исследования, в котором два пробиотических препарата, содержащие споры из четырех устойчивых к антибиотикам *Bacillus clausii* штаммов (O/C, N/R, SIN, T), были даны в виде однократной дозы во лонгтерам. Количество единиц каждого штамма *Bacillus clausii* в фекалиях было подсчитано на селективных средах; полученные данные были экстраполированы на общий вес эвакуированных фекалий. Идентификация *Bacillus clausii* была проведена методом гард-ПЦР-типирования. Акцентируется внимание на том, что бактерия *Bacillus clausii* сохраняла жизнеспособность в фекалиях до 12 дней.

Авторы подтвердили полученные ранее данные о том, что споры *Bacillus clausii* выживают во время транзита по желудочно-кишечному тракту человека, при этом они могут прорасти, нарастать и размножаться как вегетативные формы, что свидетельствует об их высокой пробиотической ценности.

Новые данные о генетических свойствах *Bacillus clausii* свидетельствуют, что у бактерии был обнаружен двойной РНК-регулятор перед началом кодирующей области гена *metE*. Этот ген кодирует фермент, синтезирующий аминокислоту метионин из гомоцистеина. Метионин затем используется для синтеза S-аденозилметионина (*SAMe*). Помимо гена *metE*, у бактерии есть еще один ген, работающий более эффективно и кодирующий другой фермент с той же функцией — *metH*. Генетические аспекты *Bacillus clausii* продолжают изучаться [32].

Bacillus clausii повышают выработку дефензина β-126 в 4,3 раза (дефензины — это собственные антибиотики организма, имеющие существенное значение в иммунологической реакции защиты от вторжения патогенов и усиливающие пищеварительный барьер) [10].

Bacillus clausii, превращаясь в вегетативные формы, адгезируются к локусам энтероцитов и выполняют следующие функции [6, 14, 40]:

- не являясь патогенными микроорганизмами, распространены повсеместно;
- таксономически идентифицированы;
- геном *Bacillus clausii* полностью изучен и опубликован (март 2005 г.);

— в процессе трансформации спор в вегетативные формы происходит интенсивная продукция ряда физиологически активных веществ — лизоцима, аминокислот, витаминов, протеолитических ферментов, что обеспечивает оптимизацию пищеварения;

— продуцируют дипиколиновую кислоту, которая обладает бактерицидной активностью относительно грамположительных бактерий, в частности *Staph. aureus*, *Clostridium difficile*;

— предотвращают адгезию микроорганизмов благодаря блокаде общих локусов и входят в состав мукозальной, а затем просветной микрофлоры;

— обладают тропностью к пейеровым бляшкам и мезентериальным лимфатическим узлам; эти бактерии предлагалось использовать в качестве транспортного средства для пероральных вакцин [34];

— обладают иммуномодулирующими свойствами: стимулируют иммунокомпетентные клетки кишечника (в частности, CD4⁺ Т-клеток и макрофаги), которые способствуют повышению продукции интерферонов и цитокинов, а также активности секреторного IgA. Иммуномодулирующее действие *Bacillus clausii* проявляется значительным снижением уровней IL-4 и увеличением IFN-γ, TGF-β и IL-10, что подтверждает способность бактерии *Bacillus clausii* обнаруживать иммуномодулирующую активность, воздействуя на цитокиновый паттерн [34], поэтому препарат Энтерожермина® можно рассматривать как энтеросептик и иммунобиотик.

Основные терапевтические эффекты *Bacillus clausii*:

- повышает уровень бифидо- и лактобактерий — важнейших компонентов нормальной микрофлоры кишечника;
- доказана эффективность в профилактике и лечении кишечного дисбиоза, антибиотикоассоциированной диареи (антибактериальное вещество, вырабатываемое штаммом *Bacillus clausii* O/C, проявляет активность в отношении штаммов *Clostridium difficile*);

— продемонстрировал хороший профиль безопасности, подтвержденный многолетним клиническим опытом;

— обладает полиантибиотикорезистентностью, что позволяет применять препарат одновременно с антибиотиками, в частности при проведении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*;

— оказывает позитивное влияние на общее состояние больных, страдающих дисбиозом толстой кишки, улучшает качество жизни пациентов путем купирования диспептических проявлений.

Препарат Энтерожермина® назначается по 1 флакону или 1 капсуле 2-3 раза в день. Препарат начинает действовать уже через 2 ч после приема.

Продолжительность лечения осуществляется до наступления отчетливого клинического эффекта, но не менее 14 дней.

Подтвержденная безопасность приема *Bacillus clausii* — препарата Энтерожермина® — основана на том, что *Bacillus clausii* не колонизируют СО кишечника и самоэлиминируются (выводятся из пищеварительного тракта), признаны безопасными EFSA (European Food Safety Authority), можно использовать у беременных и кормящих женщин и у детей с 28 дня жизни.

Современные данные свидетельствуют о том, что пробиотики, содержащие *Bacillus clausii*, оказывают многогранное действие на организм, в том числе производят значительный объем биотина и менахинона (витамин К₂ участвует в метаболизме остеокальцина и синтезе протромбина в печени), так как скорость поглощения этих витаминов в кишечнике является высокой, облегчают переваривание устойчивых крахмалов и некрахмальных полисахаридов, нормализуют количественный и качественный состав КЦЖК.

Более глубокое понимание молекулярных механизмов, модулирующих врожденный иммунный ответ на бактерии и антигены в кишечнике, важно для выяснения патогенеза ВЗК [1, 17].

В лечении ВЗК на фоне базисной терапии *Bacillus clausii* оказывают положительный модулирующий эффект на кишечную микробиоту и тем самым улучшают качество жизни пациентов. Модуляция микробиоты может стать новым терапевтическим подходом в терапии ВЗК.

Литература

- Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Генетическая детерминированность изменения кишечного микробиома и его роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 6 (74). — С. 4-10.
- Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Дорофеева А.А. Изменения микрофлоры при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника и способы их коррекции // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1 (75). — С. 34-40.
- Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника: Руководство для врачей. — Донецк, 2010. — 532 с.
- Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Синдром избыточного бактериального роста: современные подходы к лечению // Сімейна медицина. — 2013. — № 4. — С. 7-12.
- Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Дисбиоз тонкого и толстого кишечника: возможности патогенетической коррекции // Therapia. Український медичний вісник. — 2013. — № 5 (80). — С. 60-64.
- Звягинцева Т.Д., Гриндьева С.В. Коррекция нарушений колонизационной резистентности кишечника // Здоров'я України. — 2009. — № 7 (212). — С. 62-63.
- Ивашкин В.Т. Сравнительная оценка патогенетических механизмов болезни Крона и неспецифического язвенного колита. NOD-рецепторы при ВЗК / XXVII Всероссийская образовательная интернет-сессия для врачей // www.internist.ru.
- Колесник М. Воспалительные заболевания кишечника: основы патогенеза, стандарты диагностики и лечения // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 11. — С. 12-17.
- Корниенко Е.А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника // Фарматека. — 2015. — № 2. — С. 8-14.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филотометрическое ядро микробиоты кишечника // Альманах клинической медицины. — 2015. — Август-сентябрь. — № 40. — С. 12-34.
- Харченко Н.В. Нарушения микробиоза кишечника: поиск оптимального пробиотика // Здоров'я України. — 2015. — № 2 (36). — С. 6-7.
- Abraham C., Medzhitov R. Interactions Between the Host Innate Immune System and Microbes in Inflammatory Bowel Diseases // Gastroenterology. — 2011, May. — Vol. 140, Issue 6. — P. 1729-1737.
- Bader J. Spore-forming bacteria and their utilisation as probiotics / J. Bader, A. Albin, U. Stahl // Benef. Microbes. — 2012. — Vol. 3 (1). — P. 67-75. doi: 10.3920/BM2011.0039.
- Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 2978-2990.
- Cenci G. Tolerance to challenges mimicking gastrointestinal transit by spores and vegetative cells of *Bacillus clausii* / G. Cenci // J. Appl. Microbiol. — 2006. — Vol. 101 (6). — P. 1208-1215.
- Chassaing B., Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 140 (6). — P. 1720-1728.
- Comito D., Cascio A., Romano C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease // Italian Journal of Pediatrics. — 2014. — Vol. 40. — P. 32-40.
- Gerardi V., Bruno G., Petito V., Scaldaferr F. Inflammatory Bowel Diseases In: The Gut Microbiota The 4th organ of the Digestive System. Roma, — 2013. — P. 18-21.
- Ghelardi E., Celandroni F., Salvetti S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation // Appl Microbiol. — 2015. Aug. 119 (2). — P. 552-559.
- Gionchetti P., Rizzello F., Morselli C. et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis // Dis. Colon. Rectum. — 2007. — Vol. 50. — P. 2075-2078.
- Gosselink M.P., Schouten W.R., van Lieshout L.M. et al. Ruseler-van Embden JG: Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG // Dis. Colon. Rectum. — 2004. — Vol. 47. — P. 876-884.
- Hotte N.S., Salim S.Y., Tso R.H. et al. Patients with inflammatory bowel disease exhibit dysregulated responses to microbial DNA // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (5).
- Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives // Gut. — 2011. — Vol. 60 (5). — P. 631-637.
- Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system // Nature insight. — 2011. — Vol. 474 (7351). — P. 327-336.
- Lewis J.D., Ruemmele F.M., Wu G.D. Nutrition, Gut Microbiota and Immunity: Therapeutic targets for IBD. Basel, Karger, 2014. — P. 165.
- Maeda S., Ohno K., Uchida K., Nakashima K. et al. Decreased immunoglobulin A concentrations in feces, duodenum, and peripheral blood mononuclear cells of dogs with inflammatory bowel disease // Journal of Veterinary Internal Medicine. — 2013 January/February. — Vol. 27, Issue 1. — P. 47-55.
- Mallon P., McCay D., Kirk S. et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007.
- Maloy K.J., Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease // Nature insight. — 2011. — Vol. 474 (7351). — P. 298-230.
- Meijer B.J., Dieleman L.A. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011 // J. Clin. Gastroenterol. — 2011. — № 45 (Suppl). — P. 139-144.
- Donia S.M., Cimermancic P., Schulze C.J. A Systematic Analysis of Biosynthetic Gene Clusters in the Human Microbiome Reveals a Common Family of Antibiotics // Cell. — 2014. — Vol. 158, Issue 6. — P. 1402-1414.
- Naidoo K., Gordon M., Fagbemi A.O. et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. — Vol. 12, CD007443.
- Narasimhan Sudarsan, Ming C. Hammond, Kirsten F. Block et al. Tandem Riboswitch Architectures Exhibit Complex Gene Control Functions // Science. — 2006. — Vol. 314. — P. 300-304.
- Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F., Mallardo S., Rossi P., Patrizi G., Cucchiara S., Stronati L. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 35. — P. 327-334.
- Otto S.J., Kucbacher T., Musfeldt M. et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: Alterations of composition and diversity Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43 (7). — P. 831-841.
- Sa'ad Y. Salim, Johan D. Soderholm. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases // Inflammatory Bowel Diseases. — 2011 January. — Vol. 17, Issue 1. — P. 362-381.
- Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel disease, role in pathogenesis and clinical implications // Kirsner's inflammatory bowel diseases. — 6th Ed. — 2004. — Section II. — P. 138-157.
- Scaldaferr F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis // Journal of Digestive Diseases. — 2007. — Vol. 8. — P. 171-178.
- Frosali S., Pagliari D., Gambassi G. et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology // J. Immun. Res. — 2015. — Article ID489821, 12 pages.
- Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — Vol. 105 (43). — P. 16731-16736.
- Urdaci Maria C. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities // Journal of Clinical Gastroenterology. — 2004. — Vol. 38 (6 Suppl). — P. 86-90.
- Vieira S., Pagovich O., Krieger M. Diet, microbiota and autoimmune diseases // Lupus. — 2014. — Vol. 23 (6). — P. 518-526.

«Если вы не уверены
в необходимости
добавления пробиотиков,
возможно, пришло время
слушать ваши кишки»

Доктор Том Бейн

Дайджест

Применение пробиотиков и синбиотиков для профилактики инфекций у пациентов, перенесших операцию на органах брюшной полости: данные метаанализа

Послеоперационные инфекции, в особенности инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), вносят весомый вклад в показатели заболеваемости и смертности пациентов хирургического профиля. Поскольку применение пробиотиков или синбиотиков в настоящее время рассматривается в качестве возможной стратегии профилактики послеоперационных инфекций, канадские ученые выполнили метаанализ 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ, n=1374 участника) с целью оценки эффективности пробиотиков/синбиотиков в снижении риска послеоперационных инфекций у пациентов, которые перенесли плановое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости. Поиск РКИ, в которых пробиотики/синбиотики у данной категории больных сравнивали с плацебо или стандартным лечением, осуществлялся по базам данных AMED, Central, CINAHL, Embase и Medline, а также в литературе, не индексируемой в медицинских базах данных. Первичным оценивавшимся исходом являлись ИОХВ; стандартными исходами были нежелательные явления, респираторные инфекции (РИ), инфекции мочевыводящих путей (ИМП), смешанные инфекции, длительность пребывания в стационаре и смертность. Используя метаанализы случайных эффектов, авторы оценили такие статистические показатели, как относительный риск (ОР) или среднее различие (СР), а также 95% доверительные интервалы (ДИ).

Как показал анализ полученных результатов, пробиотики/синбиотики снижали частоту ИОХВ (ОР 0,63; 95% ДИ 0,41-0,98; n=15), ИМП (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15-0,57; n=11) и смешанных инфекций (ОР 0,49; 95% ДИ 0,35-0,70; n=18). Не было выявлено различий между группами по таким показателям, как частота нежелательных явлений (ОР 0,89; 95% ДИ 0,61-1,30; n=6), частота РИ (ОР 0,60; 95% ДИ 0,36-1,00; n=14), длительность пребывания в стационаре (СР -1,19; 95% ДИ от -2,94 до 0,56; n=12) или смертность (ОР 1,20; 95% ДИ 0,58-2,48; n=15). Таким образом, авторы продемонстрировали, что дополнительное применение пробиотиков/синбиотиков после операций на органах брюшной полости снижает частоту таких опасных осложнений, как ИОХВ и ИМП, в сравнении с плацебо или стандартным лечением; при этом не было выявлено доказательств наличия какого-либо риска в плане безопасности.

L. Lytvyn et al., J Hosp Infect. 2015 Oct 23.
[Epub ahead of print]

Типичные и атипичные симптомы ГЭРБ: какова роль сопутствующей хеликобактерной инфекции?

Недавно итальянские гастроэнтерологи провели клиническое исследование с участием 144 пациентов, в ходе которого проанализировали влияние хеликобактерной инфекции на качественные характеристики симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Всем участникам исследования проводился мониторинг внутрипищеводного pH. Затем у пациентов с верифицированным диагнозом ГЭРБ выполнялся уреазный дыхательный тест с целью оценки инфицированности *Helicobacter pylori* (Hr). В зависимости от клинической симптоматики пациенты с ГЭРБ были стратифицированы на группы с типичными симптомами (изжога и регургитация) и атипичными симптомами (со стороны органов дыхания, органа слуха, носовой полости и глотки). Пациентов с отрицательным результатом теста на наличие *Helicobacter pylori* просили указать, устанавливался ли им когда-либо ранее диагноз хеликобактерной инфекции. Если на этот вопрос был получен утвердительный ответ, то на основании периода времени, прошедшего после успешной эрадикации, пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с эрадикацией, достигнутой более чем 6 мес

назад, и пациенты с недавней эрадикацией, которые получали антихеликобактерную терапию в течение последних 6 мес.

По данным проведенного обследования диагноз ГЭРБ был подтвержден у 129 из 144 пациентов; из них у 44 больных была обнаружена хеликобактерная инфекция, а у 85 пациентов получен отрицательный результат исследования на *Helicobacter pylori* (41 – отрицательный результат при отсутствии инфекции в прошлом, 21 – недавняя эрадикация, 23 – эрадикация, достигнутая более 6 мес назад). Как показал анализ результатов исследования, не было выявлено взаимосвязи между хеликобактерным статусом пациента и количеством эпизодов рефлюкса (138±23 в сравнении с 146±36 соответственно, p=0,2, недостоверно) или процентом времени, в течение которого pH<4 (6,8±1,2 в сравнении с 7,4±2,1 соответственно, p=0,3, недостоверно). Распределение симптомов у участников исследования было следующим: 13 (30%) пациентов с типичными симптомами и 31 (70%) пациент с атипичными симптомами в подгруппе из 44 пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*; 44 (52%) пациента с типичными симптомами и 41 (48%) пациент с атипичными симптомами в подгруппе из 85 пациентов с отрицательным результатом исследования на наличие *Helicobacter pylori* (p=0,017

в сравнении с Hr(+); ОР 2,55, 95% ДИ 1,17-5,55). Интересно, что клинические признаки у пациентов с недавно достигнутой эрадикацией *Helicobacter pylori* были аналогичны таковым у инфицированных пациентов (p=0,49; ОР 1,46, 95% ДИ 0,49-4,37); в то же время у пациентов с эрадикацией, достигнутой более 6 мес назад, отмечалось такое же клиническое течение ГЭРБ, как и у больных без хеликобактерной инфекции (p=0,13; ОР 0,89, 95% ДИ 0,77-6,51), но оно отличалось по сравнению с группой инфицированных пациентов (p<0,05; ОР 3,71, 95% ДИ 0,83-16,47).

На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, атипичные симптомы ГЭРБ отмечаются чаще, чем у пациентов без хеликобактерной инфекции. Кроме того, отмечалась тенденция к ослаблению атипичной симптоматики после эрадикации *Helicobacter pylori*.

L. Grossi et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015 Nov 6; 6(4): 238-43.

Подготовила Елена Терещенко

Ентерожерміна® — пробіотик № 1 у світі*

Нова упаковка

2 години початок дії¹

Капсули²
Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу

Суспензія³
Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу
Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу

Завдяки подвійній дії ЕНТЕРОЖЕРМІНА® пригнічує патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника⁴

✓ **Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбіозом⁵ (протимікробна дія через 2 години)¹**

✓ **З першого дня прийому антибіотиків⁶ попереджує діарею, біль у животі та блювоту⁷**

✓ **Імуномодуюча активність допомагає прискорити одужання⁸**

*Згідно з даними продажів IMS Health MIDAS Retail A7F Anti-diarrheal Microorganism, 2013.

¹ Скрыпник И.Н. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов // Здоровье Украины. — 2009. — № 11. — С. 2. Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* можно считать время попадания в ЖКТ. В течение первых 2 часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B₆, около 200 антибиотиков, дипиколиновая кислота). ² Инструкция для медицинского застосування препарату Ентерожерміна® капсули. Наказ МОЗ України № 460 від 03.07.2014. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011. ³ Инструкция для медицинского застосування препарату Ентерожерміна® суспензия для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 554 від 01.09.2015. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01. ⁴ Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернубай А.І., Шаргород Л.І., Гаманенко Я.К. Диагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012. ⁵ Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169. ⁶ Звягінцева Т.Д., Чернубай А.І. Антибіотикоасоційована діарея: підходи до лікування // Здоровье Украины. Гастроентерология. — 2011.

⁷ M.Puddu, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. International pediatricians. ⁸ Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148–151.

Рекомендується лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.BCL.15.09.0285

SANOFI