

Рациональное использование пробиотических препаратов с позиции доказательной медицины

За последнее десятилетие в клинических исследованиях получена достаточная доказательная база эффективности отдельных пробиотических агентов в профилактике и лечении некоторых желудочно-кишечных заболеваний. В соответствии с действующим руководством (2008) Всемирной организации гастроэнтерологов (ВГО) «Probiotics and prebiotics» под пробиотиками понимают продукты, содержащие живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах вызывает улучшение здоровья организма-хозяина; в то время как пребиотики – неперевариваемые вещества, которые обеспечивают достижение полезного физиологического эффекта для организма хозяина путем селективной стимуляции роста или жизнедеятельности бактерий-комменсалов.

Пробиотики (живые микроорганизмы) могут содержаться в различных веществах – продуктах питания, лекарственных средствах, диетических добавках. Пребиотики – пищевые субстанции (преимущественно содержащие полисахариды и олигосахариды некрахмального происхождения, практически неперевариваемые ферментами человеческого организма), которые поддерживают рост и жизнедеятельность полезных бактерий, населяющих кишечник. В отличие от пробиотиков пребиотики используются в качестве компонентов пищи – в булочках, кашах, шоколаде, джемах, диетических продуктах. Наиболее распространенными из пребиотиков являются олигофруктоза, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, олигосахариды грудного молока.

Рассмотрим физиологические характеристики микрофлоры человеческого организма (рис. 1).

Микрофлора пищевода и желудка у здоровых лиц не постоянна, поскольку зависит от характера пищи. Микробный спектр желудка беден, так как просветная микрофлора, попадающая в желудок в составе пищевого комка,

локализуется преимущественно пристеночно. Такие факторы, как кислое желудочное содержимое, желчь и ферменты поджелудочной железы, подавляют рост большинства микроорганизмов, а пропульсивная моторная активность препятствует развитию стабильной колонизации микроорганизмов в этом отделе пищеварительной трубки.

В микрофлоре дистального отдела подвздошной кишки просветная микрофлора превалирует над пристеночной. Количество аэробных и анаэробных бактерий (энтерококки, кишечная палочка, бактероиды, бифидобактерии) приблизительно одинаково.

Баугиновая заслонка пропускает содержимое кишечника только в одном направлении, что обуславливает различия в биоценозе тонкой и толстой кишок.

Биотопом с высокой степенью микробного разнообразия (более четырехсот видов микроорганизмов) является толстая кишка. Количество обсеменяющих каждый отдел толстой кишки микроорганизмов увеличивается. Так, если в проксимальном участке восходящей ободочной кишки общее число

аспекты действия, пребиотикам – метаболические и иммунологические эффекты.

Пробиотические препараты воздействуют на кишечную микрофлору путем стимуляции иммунных механизмов слизистой тонкого кишечника и активации неиммунных механизмов вследствие антагонизма/конкуренции с потенциальными патогенными микроорганизмами (рис. 2). Пребиотики воздействуют на состав кишечной микрофлоры вследствие увеличения численности анаэробной микрофлоры и уменьшения популяции патогенных микроорганизмов.

Взаимодействие нормальной микрофлоры организма хозяина и пробиотиков обеспечивает стимуляцию иммунных сил и поддержание метаболической активности, а также предотвращает возможность колонизации оппортунистическими и патогенными микроорганизмами.

Безопасность пробиотических препаратов

Ранее бытовало мнение о том, что применение пробиотических препара-

тов может сопровождаться появлением непредвиденных побочных эффектов, таких как развитие интеркуррентного заболевания вследствие воздействия токсинов, вырабатываемых пробиотиками, или возникновением инфекционного заболевания, вызванного самим микроорганизмом. В настоящее время убедительно показано, что штаммы лакто- и бифидобактерий, входящие в состав пробиотических препаратов, являются представителями нормальной микрофлоры кишечника и не имеют инвазивной способности или токсичности. Молочнокислые бактерии,

которые традиционно участвуют в процессах брожения и ферментации пищи, являются абсолютно безопасными для перорального употребления в качестве пищевых добавок.

Перед появлением нового пробиотика на фармацевтическом рынке он должен подтвердить свою эффективность и безопасность в ходе клинических исследований.

В руководстве «Probiotics and prebiotics» (2008) специально указывается, что побочные эффекты одного и того же пробиотического продукта, выпущенного различными производителями, будут сильно различаться в зависимости от используемого штамма. Высока вероятность того, что пробиотики, которые не подтвердили своей безопасности в ходе клинических исследований, будут иметь совершенно иной уровень эффективности и безопасности.

Эксперты ВГО подчеркивают, что полученные данные о специфичности и уникальности, эффективности и безопасности одного пробиотика не могут быть экстраполированы на другие штаммы или виды бактерий, применяющихся в качестве других пробиотиков, так как даже изменение состава дополнительных веществ, содержащихся в продукте (наполнители, балластные вещества, состав оболочки) может существенно изменить фармакологические свойства пробиотика и снизить его эффективность.

Большой резонанс в научной среде вызвало появление пробиотических штаммов, искусственно наделенных свойством полирезистентности к антибактериальным препаратам, что должно было позволить им выжить в условиях одновременного приема антибиотиков. Однако при этом возникло опасение о возможности переноса генов резистентности от пробиотика к патогенным для человека микроорганизмам как непосредственно, так и опосредованно через комменсальную микрофлору. Активное изучение вероятности переноса гена антибиотикорезистентности было проведено на примере штаммов *Bacillus clausii* (O/C, N/R, T и SIN). В ходе лабораторных исследований антибиотикорезистентных штаммов *Bacillus clausii* SIN все попытки передать ген резистентности

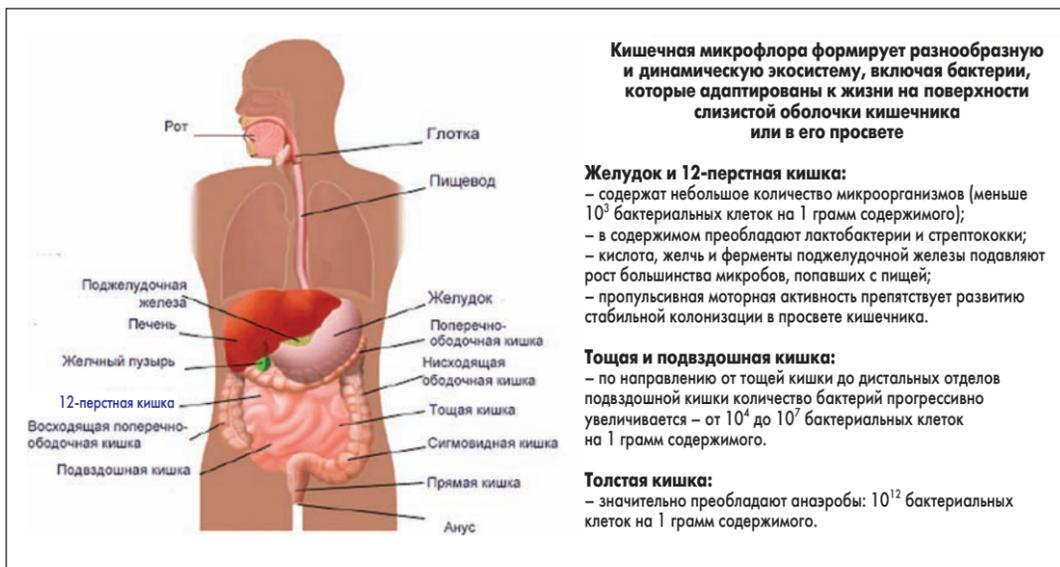


Рис. 1. Характеристика микрофлоры человека (адаптировано по F. Guarner, «Probiotics and prebiotics», 2008)

погибает в течение 30 мин под воздействием высокобактерицидного желудочного сока. Микробный спектр желудка может быть представлен кислотоустойчивыми лактобациллами, стрептококками, стафилококками, микрококками, хеликобактерами и устойчивыми к кислоте дрожжеподобными грибами, располагающимися в толще желудочной слизи.

В двенадцатиперстной, тощей и проксимальном отделе подвздошной кишки встречаются стрептококки и лактобациллы, здесь отсутствуют облигатно-анаэробные бактерии и представители семейства энтеробактерий. В этом отделе кишечника микроорганизмы

бактериальных клеток составляет 10^8 – 10^9 в 1 г, то в прямой кишке этот показатель оказывается равным 10^{11} – 10^{12} бактериальных клеток, причем доминирование просветной микрофлоры над пристеночной в дистальном направлении становится все более выраженным.

Механизмы действия пробиотических препаратов

Механизмы, благодаря которым пробиотические препараты способствуют ряду физиологических эффектов в организме хозяина, весьма разнообразны. В настоящее время известно, что пробиотическим препаратам свойственны иммунологические и неиммунологические

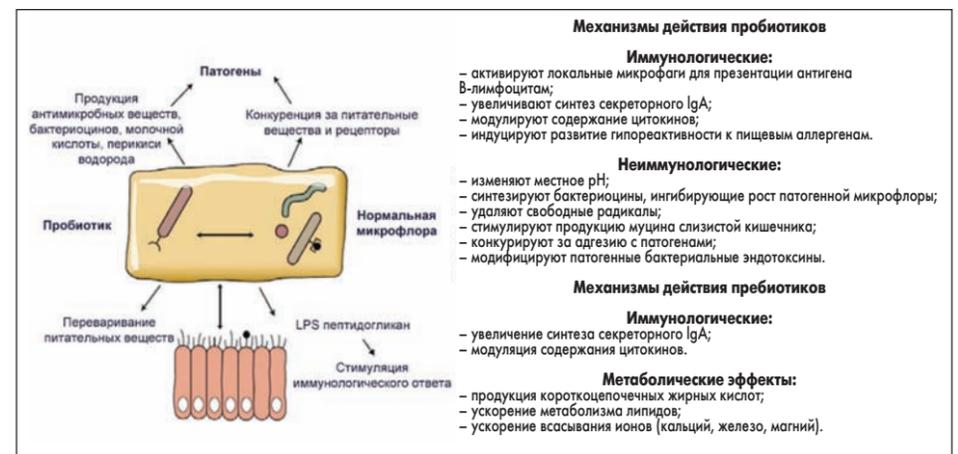


Рис. 2. Механизмы действия пробиотиков и пребиотиков (адаптировано по F. Guarner, «Probiotics and prebiotics», 2008)

таким микроорганизмам, как *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, которые являются представителями нормальной кишечной микрофлоры, или *Bacillus subtilis*, являющегося филогенетически родственным видом, оказались неудачными. В настоящее время считается, что риск переноса гена антибиотикорезистентности от штаммов *Bacillus clausii* к другим микроорганизмам является минимальным.

Всемирная гастроэнтерологическая организация перечислила ряд фирм-производителей, которые подтвердили безопасность и эффективность выпускаемых ими пробиотических продуктов в ходе клинических рандомизированных исследований.

В соответствии с требованиями ВГО («Probiotics and prebiotics», 2008) пробиотиком может называться только тот продукт, который отвечает следующим минимальным критериям:

- микроорганизмы, входящие в состав препарата, должны быть живыми;
- содержание микроорганизмов в препарате должно находиться примерно в одинаковой концентрации на протяжении всего срока годности, минимально варьироваться в различных партиях препарата;
- препарат должен подтвердить свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях у людей.

На этикетке пробиотического продукта должны быть указаны следующие данные:

- род, вид используемых микроорганизмов с обязательным указанием их спецификации, полным научным названием штаммов бактерий;
- количество содержащихся в препарате микроорганизмов;
- количество жизнеспособных штаммов к моменту окончания срока годности препарата;
- рекомендуемые условия хранения;
- безопасность препарата в условиях рекомендуемого хранения;
- рекомендуемая доза, необходимая для достижения желаемого физиологического эффекта;
- точное описание физиологического эффекта, которого можно достичь при приеме препарата при соблюдении всех рекомендаций;
- контактная информация фирмы-производителя для проведения постмаркетинговых исследований.

Клиническое применение

Штамм *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (синонимы: *Lactobacillus GG* и *LGG*) был выделен из кишечника здорового человека в 1983 и запатентован в 1985 году Шервудом Горбачом (Sherwood Gorbach) и Барри Голдином (Barry Goldin). Символы «GG» в наименовании штамма взяты от первых букв их фамилий. В своем патенте, а также в позднейших публикациях Горбач и Голдин отмечают, что данный штамм является устойчивым к воздействию кислоты желудочного сока и солей желчных кислот, что обеспечивает возможность доставки живых микроорганизмов в просвет толстой кишки.

В ходе клинических исследований была доказана эффективность *L. rhamnosus GG* в лечении острой инфекционной и антибиотикоассоциированной диареи у детей и взрослых в дозе 10^{10} - 10^{11} КОЕ два раза в день, а также в комплексной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в дозе 6×10^{10} КОЕ

два раза в сутки, в купировании выраженности диспепсического синдрома у больных с синдромом раздраженного кишечника в дозе 6×10^{10} КОЕ два раза в сутки.

Штаммы *Lactobacillus casei* в норме присутствуют в желудочно-кишечном тракте человека начиная от слизистой оболочки рта и заканчивая прямой кишкой. *L. casei* DN-114 001 вместе с *L. bulgaricus* + *S. thermophilus* продемонстрировал свою эффективность в профилактике антибиотикоассоциированной диареи у взрослых, профилактике диареи, ассоциированной с *C. difficile* и в комплексной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в дозе 10^{10} КОЕ два раза в день.

Штаммы *Lactobacillus acidophilus* являются нормальной микрофлорой в полости рта, толстой кишке и влагалище. В желудке и тонкой кишке эти лактобактерии практически отсутствуют. Ацидофильные лактобактерии вызывают молочнокислое брожение и благодаря этому качеству широко используются при изготовлении молочнокислых продуктов.

Штаммы *Lactobacillus reuteri* обитают в тонком кишечнике, они устойчивы к воздействию желудочного сока и солей желчных кислот. *Lactobacillus reuteri* способствуют расщеплению лактозы, при этом они продуцируют молочную и уксусную кислоты, которые способствуют образованию вещества реутерин и других субстанций, имеющих антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Использование *Lactobacillus reuteri* в дозе 10^{11} - 10^{12} КОЕ два раза в день эффективно при лечении острой инфекционной диареи у детей, в дозе 10^9 КОЕ два раза в день – с целью профилактики внутрибольничной диареи у детей.

Штаммы *Enterococcus faecium* – вид энтерококков, входящий в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека и колонизирующий преимущественно тонкую кишку. Эти штаммы обладают высокой ферментативной активностью, выраженным антагонизмом по отношению к условно-патогенным микробам (вырабатывают энтероцины), устойчивы к воздействию солей желчных кислот. *Enterococcus faecium* также является условно-патогенным микробом. С одной стороны, он является микроорганизмом, необходимым человеку, но, с другой – может быть причиной внутрибольничной инфекции. Выведен отличающийся высоким уровнем антибиотикорезистентности и непатогенности штамм *Enterococcus faecium* SF68. В геноме этого штамма отсутствуют известные для патогенных клинических изолятов энтерококков гены вирулентности: *gelE* (gelatinize), *sprE* (serine protease), *esp* (extracellular surface protein), *fsrB* (virulence factor regulator), *asa1* (aggregation substance). В ходе клинических исследований было показано, что использование штаммов *Enterococcus faecium* в дозе 10^8 КОЕ два раза в день способствует выздоровлению в условиях острой инфекционной диареи, а также они могут быть использованы в качестве профилактического средства для профилактики антибиотикоассоциированной диареи.

Бифидобактерии – важнейший представитель микрофлоры человека как в количественном отношении (их удельный вес в составе микробиоценозов

составляет от 85% до 98%), так и в качественном, учитывая их роль в поддержании гомеостаза организма человека. Наиболее часто в качестве пробиотических штаммов используют *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*.

Целый ряд штаммов *Bifidobacterium animalis* входит в состав пробиотиков, где они часто по традиции называются «*Bifidobacterium lactis*» и «*Bifidobacterium animalis*». Применение *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 вместе с *L. bulgaricus* + *S. thermophilus* может быть обосновано использовано в качестве эффективного метода коррекции проявлений синдрома раздраженного кишечника в дозе 10^{10} КОЕ два раза в день.

Штаммы *Bifidobacterium longum* включены в состав многих лекарственных препаратов.

Штаммы *Bifidobacterium bifidum* обладают выраженными антагонистическими свойствами по отношению к широкому спектру патогенных (шигеллы, сальмонеллы, золотистый стафилококк) и условно патогенных микроорганизмов (протеи, клебсиеллы). Именно поэтому *Bifidobacterium bifidum* называют «антидиарейными» штаммами. Данные доказательной медицины свидетельствуют об эффективности применения штаммов *Bifidobacterium bifidum* в профилактике диареи, вызванной *C. difficile*, при условии применения в дозе 2×10^{10} КОЕ один раз в день.

Микроорганизмы *Saccharomyces boulardii*, выделенные из оболочек тропических растений, представляют собой непатогенные дрожжи, обладающие естественной устойчивостью к антибиотикам, устойчивые к действию соляной кислоты желудочного сока. Сахаромиды обладают способностью связывать и выводить из кишечника патогенные бактерии, разрушать бактериальные токсины, препятствовать гиперсекреции в кишечнике, а также повышать активность секреторного IgA, обеспечивая местную иммунную защиту. В ходе многочисленных клинических исследований *Saccharomyces boulardii* доказали свою эффективность в профилактике антибиотикоассоциированной диареи у взрослых (1 г или 3×10^{10} КОЕ в сутки), в профилактике диареи, ассоциированной с *C. difficile* (2×10^{10} КОЕ в сутки), в комплексе мер по эрадикации *Helicobacter pylori* (1 г или 5×10^{10} КОЕ в сутки).

Спорообразующие штаммы *Bacillus clausii* устойчивы к воздействию желудочного сока и желчных кислот, что обеспечивает их доставку в кишечник, где происходит трансформация спор в вегетативные формы. *Bacillus clausii*, превращаясь в вегетативные формы, адгезируется к локусам энтероцитов, где продуцирует каталазу и дипиколиную кислоту (субстанции, ингибирующие рост условно-патогенной и патогенной флоры), предотвращает адгезию микроорганизмов. Особенностью антибиотикорезистентных штаммов *Bacillus clausii* (O/C, N/R, T и SIN) является способность продуцировать субстанции, обладающие антимикробными свойствами в отношении некоторых грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*, а также ротавирусов. Транзитное персистирование штаммов *Bacillus clausii* в кишечнике обеспечивает невозможность колонизации этими микроорганизмами пищеварительного тракта человека. Применение штаммов

Bacillus clausii особенно эффективно для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у взрослых в дозе 2×10^9 спор три раза в день, а также при проведении эрадикационной терапии в отношении *Helicobacter pylori* в дозе 2×10^9 спор три раза в день. Как свидетельствуют результаты пилотного исследования эффективности 3-месячного приема пробиотических штаммов *Bacillus clausii* с целью профилактики рекуррентных респираторных инфекций у детей, они продемонстрировали меньшую частоту реинфицирования пациентов, а в случае развития заболевания – уменьшение длительности медикаментозного лечения с 14,37 дня до 11,7 дня, а также подтвердили безопасность и хорошую переносимость препарата.

Лактулоза – пребиотик, представляющий собой синтетический дисахарид, не распадается в тонком кишечнике по причине отсутствия соответствующих ферментов в организме человека. В толстой кишке под действием сахаролитической микрофлоры лактулоза распадается на фруктозу и галактозу, которые являются питательным материалом для сахаролитических бактерий и ацидофильных лактобацилл. Лактулоза превращается в летучие жирные кислоты (преимущественно молочную и уксусную), которые, с одной стороны, подкисляют среду, угнетают рост протеолитической флоры и дают возможность приживаться нормальной микрофлоре кишки (штаммы коли-, лакто-, бифидум-бактерий). С другой – лактулоза обезвреживает аммиак, переводя его в ион аммония, а при сопутствующем поражении печени способствует выведению аммиака в кишечник, где последний также связывается с летучими жирными кислотами. Использование этого пребиотика эффективно при терапии печеночной энцефалопатии (суточная доза 45-90 г), запоров различной этиологии (суточная доза 20-40 г).

Такой пребиотик, как олигофруктоза, является природным полисахаридом, который не подвергается перевариванию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, подвергается ферментации в толстом кишечнике, что сопровождается увеличением количества бифидобактерий, повышением абсорбции кальция, снижением уровня липидов в плазме крови, уменьшением времени фекального транзита, увеличением объема фекальных масс. В ходе исследования SynCap изучалось влияние олигофруктозы и двух пробиотических препаратов у пациентов, имевших высокий риск развития рака толстого кишечника. Результаты исследования продемонстрировали, что назначение синбиотического препарата способствует уменьшению уровня экспрессии биомаркеров рака толстого кишечника.

В настоящее время нет однозначных данных об эффективности пробиотиков и/или пребиотиков с целью профилактики или снижения риска возникновения сердечно-сосудистой патологии, профилактики пищевой аллергии и неалкогольной жировой болезни печени.

Применение пробиотиков и пребиотиков с учетом приведенных данных доказательной медицины позволит активно и эффективно использовать эту группу лекарственных средств в профилактике и лечении многих заболеваний.

Список литературы находится в редакции.

