

Е.А. Корниенко, профессор, Е.А. Ломакина, Н.К. Залетова, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;
С.А. Фади́на, детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, г. Санкт-Петербург

Пробиотики в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – согласно тревожной статистике становятся все более распространенной патологией как среди взрослых, так и среди детей. Этиология этих заболеваний не ясна, но большинство специалистов, занимающихся данной проблемой, сходятся во мнении, что в основе ВЗК лежит нарушение взаимодействия иммунной системы кишечника с кишечной микрофлорой в результате потери иммунологической толерантности. Дисбиотические изменения просветной и мембранной микрофлоры обнаружены у всех пациентов с ВЗК, причем количество микробов, как правило, увеличено, а их состав изменен.

Роль кишечной микрофлоры в развитии ВЗК доказана в эксперименте на интерлейкин-10-дефицитных мышцах, у которых экспериментальный колит не возникал в стерильных условиях, но развивался при обычном микробном окружении. Понимание роли кишечной микрофлоры в генезе ВЗК послужило поводом для предположения о возможности профилактики и лечения этой патологии с помощью пробиотиков.

Согласно определению рабочей группы ВОЗ пробиотики – это живые микроорганизмы, при применении в адекватных количествах вызывающие улучшение состояния здоровья организма-хозяина. Большинство пробиотиков относится к роду бифидобактерий или лактобацилл, некоторые содержат аэробные виды: энтеро-, стрептококки и кишечные палочки. Наиболее часто применяемым при различных заболеваниях небактериальным пробиотиком являются дрожжевые грибки *Saccharomyces boulardii*. Хотя *S. boulardii* не относятся к микрофлоре кишечника человека и имеют растительное происхождение, многолетний опыт их применения в разных клинических ситуациях и многочисленные исследования механизмов действия показали, что они обладают всеми свойствами пробиотиков, а по эффективности превосходят многие из них.

Использование пробиотиков в лечении ВЗК имеет пока что короткую историю и в большей степени касается поучита – воспаления культуры подвздошной кишки, которая образуется и играет роль резервуара после колэктомии по поводу ЯК и наложения илеоанального анастомоза. Недавние исследования показали, что причиной поучита является усиленный рост условно-патогенной микрофлоры, который сопровождается уменьшением количества облигатных лакто- и бифидобактерий. Применение антибиотиков при поучите дает временный эффект, а после их отмены процесс возобновляется.

Недавнее исследование P. Gionchetti и соавт. продемонстрировало эффективность комплексного пробиотического препарата, которого пока нет на российском фармацевтическом рынке, – VCL#3,

представляющего собой коктейль из четырех штаммов лактобацилл (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*), трех штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*) и одного штамма стрептококка (*Streptococcus thermophilus*). В исследовании участвовали 40 пациентов с поучитом, рандомизированных в две группы, одна из которых получала пробиотик, другая – плацебо. Результаты были оценены через 9 месяцев. В группе, получавшей плацебо, спустя 9 месяцев обострение наступило у всех 20 больных, а в группе, получавшей пробиотик, – только у 3, но и у них не во время лечения пробиотиком, а в течение 4 месяцев после его отмены.

Второе независимое исследование также подтвердило эффективность VCL#3 при поучите: ремиссия была достигнута у 17 из 20 больных, получавших пробиотик, и лишь у 1 из 16, получавших плацебо. В противоположность этому *L. rhamnosus GG* (LGG) оказались неэффективными в лечении поучита. J. Kuisma и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности LGG, назначенных на 3 месяца. Результаты не имели достоверных отличий от плацебо. Также не были получены доказательства эффективности комбинации *L. acidophilus* и *V. lactis*, то есть пробиотики существенно различались по своей эффективности, что следует учитывать при их выборе. Каждый штамм и вид микробов, каждый препарат должны иметь доказательства возможности их применения при конкретной патологии, особенно когда речь идет о таких тяжелых заболеваниях, как ВЗК.

Два исследования были посвящены оценке эффективности пробиотиков в профилактике поучита. В обоих из них показано, что применение пробиотиков сразу после операции способно отсрочить развитие этой патологии. В одном из них спустя год после операции поучит развился у 2 (10%) из 20 больных, получавших VCL#3, и у 8 (40%) из 20 пациентов, получавших плацебо.

В открытом исследовании с трехлетним катамнезом поучит развился у 7% больных, получавших LGG, и у 29% пациентов, не получавших пробиотики. Возможным объяснением рецидивирующего течения поучита и эффективности пробиотиков, а также их сочетания с антибиотиками является предполагаемое участие в развитии данного осложнения *Clostridium difficile*. Поскольку среди всех пробиотиков *S. boulardii* обладают наиболее доказанным подавляющим действием в отношении *C. difficile*, препараты, содержащие *S. boulardii* (Энтерол), являются предпочтительными как для профилактики, так и для лечения поучита.

Применению пробиотиков в лечении обострения ЯК было посвящено несколько исследований. Так, R. Bibiloni и соавт. оценили эффективность VSL#3 у 34 больных ЯК легкой и средней степеней тяжести. К концу 6-недельного курса лечения ремиссия была достигнута у 53% пациентов, принимавших пробиотики. В исследовании B.J. Rembacken и соавт. 116 больным ЯК, не ответившим на терапию месалазином, был назначен препарат *Escherichia coli* Nissle 1917. После достижения ремиссии пациенты были рандомизированы в две группы и получали в качестве поддерживающей терапии либо месалазин, либо тот же пробиотик в течение года. Эффект терапии оказался равным в обеих группах, ремиссия в течение года наблюдалась у 25% больных, получавших месалазин, и у 26% пациентов, получавших пробиотик. Попытка использовать *V. longum* в лечении неспецифического ЯК не увенчалась успехом. В противоположность другим пробиотикам оценка эффективности *S. boulardii* в лечении неспецифического ЯК, проведенная M. Guslandi и соавт. в пилотном исследовании, показала обнадеживающие результаты. На фоне применения *S. boulardii* в течение 4 недель ремиссия

была достигнута у 17 (68%) из 25 больных. Это наиболее высокий результат среди всех применявшихся пробиотических препаратов.

Ценность некоторых пробиотиков была также изучена в поддержании ремиссии ЯК. W. Kruis и соавт. в двух исследованиях сравнили эффективность месалазина и *E. coli* Nissle 1917. В первом из них, включившем 103 пациента, через 3 месяца приема препаратов 89% больных, получавших месалазин, и 84% – пробиотик, оставались в ремиссии. Во втором исследовании 116 пациентов получали лечение либо месалазином в низкой дозе (1,2 г/сут), либо *E. coli* Nissle 1917 в течение года. Обострение за этот период отмечено у 73% больных, получавших месалазин, и у 67% пациентов, получавших *E. coli* Nissle, то есть результат был сравнимым в обеих группах, но достаточно высокий процент рецидивов не позволил сделать выводы об эффективности данного пробиотика. Эти пациенты стали участниками еще более крупного исследования, в которое вошли 327 пациентов, в течение года получавших те же препараты. К концу года в группе месалазина обострение наблюдалось у 33,9% пациентов, а в группе *E. coli* Nissle – у 36,4%. Таким образом, данный пробиотик при увеличении объема исследования оказался несколько менее эффективным, чем месалазин.

H. Ishikawa и соавт. рандомизировали в две группы 21 пациента; обследуемые больные получали либо плацебо, либо кисломолочный продукт Yakult, обогащенный смесью пробиотических культур *B. breve*, *B. bifidum* и *L. acidophilus* в течение года. Клинически ремиссия в течение года поддерживалась у 73% больных, получавших Yakult, и лишь у 10% пациентов, получавших плацебо. Однако эндоскопическое исследование, проведенное у этих больных через год, не подтвердило успеха применения кисломолочного продукта с пробиотиками, что ставит под сомнение возможность оценки результативности лечения ЯК только по клиническим данным. Как известно, клинические симптомы при этом заболевании не всегда полностью соответствуют эндоскопической активности, поэтому выводы могут быть сделаны только с учетом эндоскопической картины. Открытое пилотное исследование A. Venturi и соавт., в котором изучалась эффективность пробиотика VSL#3 в поддержании ремиссии ЯК, достигнутой на фоне глюкокортикостероидов, после их отмены показало, что в течение года ремиссия сохранялась у 15 (75%) из 20 больных.

Лечению БК с использованием пробиотиков посвящены лишь единичные работы с очень малыми объемами исследований. В них изучалась способность пробиотиков индуцировать ремиссию при обострении БК и поддерживать ее после достижения. Первоначально в пилотном исследовании у детей были получены обнадеживающие результаты применения LGG. Однако позднее в более крупных рандомизированных двойных слепых исследованиях препараты, содержащие LGG, не подтвердили никакого значимого преимущества при применении их после курса глюкокортикостероидов или на фоне месалазина.

В поддержании ремиссии БК A. Vovsvaros и соавт. показали небольшое преимущество LGG (31%) по сравнению с плацебо (17%). Два исследования по изучению риска послеоперационного рецидива БК также не подтвердили значимого эффекта пробиотической терапии. В одном из них 45 взрослых пациентов после операции по поводу БК были рандомизированы в две группы, одна из которых получала LGG, а вторая – плацебо в течение года. При контрольном эндоскопическом исследовании, несмотря на клиническую ремиссию, обострение было констатировано у 60% пациентов, получавших LGG, и у 35%, получавших плацебо. При оценке эффективности другого штамма лактобацилл – *L. johnsonii* LA1 – обострение через 6 месяцев было диагностировано у 43% больных, получавших пробиотик, и у 64%, получавших плацебо.

Однако неудачные попытки применения одних пробиотиков не исключают возможного успеха использования других. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании K. Plein и соавт. оценили эффективность *S. boulardii* в поддержании ремиссии БК. Двадцать пациентов, получавших

ЭНТЕРОЛ® 250
ФОРМАЦИЯ

ПРОБИОТИК
№1 Probiotic Drug Worldwide
№1 в МИРЕ
S. boulardii Biocodex

№1 по уровню доказательности
№1 по количеству назначенных доз
№1 в многолетнем опыте
№1 по глобальному охвату стран
№1 в мире продаж пробиотиков

Рекомендован
Европейской Ассоциацией
Педиатров (ESPGHAN)
и институтом NICE

Доказанная эффективность в лечении и профилактике диареи.
Доказанная безопасность.

Brupharmexport
BIOCODEX

www.brupharm.eu

в течение 7 недель *S. boulardii*, продемонстрировали ослабление симптомов болезни: уменьшение частоты стула и индекса активности. У такого же количества больных группы сравнения, получавших плацебо, клиническая картина не изменилась. В другом исследовании прием *S. boulardii* в ремиссии БК сопровождался снижением частоты обострений с 37,5 в группе месалазина до 6,25% в группе, получавшей комбинацию месалазина и *S. boulardii*. То есть, как и в случае с лечением ЯК, эффект пробиотической терапии зависел прежде всего от вида используемого пробиотика: штаммы лактобацилл оказались неэффективными, в то время как *S. boulardii* продемонстрировали обнадеживающие результаты.

К сожалению, абсолютное большинство исследований эффективности пробиотиков при ВЗК проводилось у взрослых пациентов; относительно их использования у детей имеются лишь единичные сообщения. В связи с этим мы провели пилотное исследование, целью которого стала оценка эффективности применения *S. boulardii* (Энтерола) в поддержании ремиссии БК у детей.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 24 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет с установленным диагнозом БК. У всех пациентов заболевание протекало с поражением дистального отдела подвздошной кишки и участков толстой кишки, имело слабую или умеренную активность. Ремиссия была достигнута у 8 пациентов после применения месалазина и у 16 – после преднизолона. К моменту исследования все больные находились в клинической ремиссии, индекс Беста у всех составлял менее 150 баллов. Перед исследованием у всех пациентов определили уровень кальпротектина в кале. Пациенты были рандомизированы в две равные группы по 12 человек. Больные первой группы продолжали получать месалазин в суточной дозе 50 мг/кг, во второй к этой терапии был добавлен Энтерол в дозе 500 мг (по 1 капсуле 2 раза в сутки). Продолжительность курса лечения Энтеролом составила 3 месяца, затем препарат был отменен, и больные обеих групп получали одинаковую терапию месалазином

еще в течение 3 месяцев. Заключительная оценка была проведена через 6 месяцев и включала клинический осмотр, контроль клинических и биохимических анализов крови и оценку кальпротектина в кале.

Результаты и их обсуждение

Из 12 больных, получавших Энтерол в сочетании с месалазином в течение первых трех месяцев, обострения не наблюдались ни у одного пациента. В течение последующих 3 месяцев после отмены Энтерола на фоне приема месалазина обострение возникло у одного пациента, то есть рецидивы в течение 6 месяцев в этой группе составили 8,3%. В контрольной группе, получавшей месалазин, за тот же период рецидивы отмечены у 3 (25%) из 12 больных. Средний уровень кальпротектина в кале в начале исследования не имел достоверных различий у пациентов обеих групп и составил в первой группе $198 \pm 48,3$ мг/л, во второй – $195 \pm 62,4$. Через 6 месяцев средний уровень кальпротектина в первой группе снизился незначительно ($p > 0,05$) и достиг $145 \pm 58,6$ мг/л, а в группе, получавшей Энтерол, достоверно снизился и составил $43,5 \pm 18,6$ мг/л, различия между показателями групп высокодостоверны ($p < 0,01$). Полученные нами результаты согласуются с данными исследований К. Plein и М. Guslandi, проведенных у взрослых, и подтверждают эффективность *S. boulardii* в поддержании ремиссии БК у детей.

Каков вероятный механизм действия пробиотиков, в частности Энтерола, при ВЗК? Недавние исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что пробиотики, в том числе *S. boulardii*, оказывают прямое воздействие на эпителиальный барьер, уменьшая его проницаемость за счет восстановления белка зонулина, обеспечивающего плотность межклеточных соединений. Более того, *S. boulardii* способны замедлять процессы апоптоза, усиливающиеся при воспалении, а также ослабляют провоспалительное действие токсинов многих бактерий, обладая как непосредственным нейтрализующим действием на них, так и опосредованным противовоспалительным действием, поскольку не стимулируют активацию ключевого внутриклеточного фактора воспаления – фактора

транскрипции NF- χ B – и снижают синтез провоспалительных цитокинов. Снижение уровней провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерферона γ) также способствует нормализации проницаемости кишечного эпителия. В ряде работ была доказана способность пробиотиков усиливать синтез секреторного иммуноглобулина А, что укрепляет защитные функции кишечного барьера. Доказано, что пробиотики способны влиять на функции дендритных клеток, модулируя дальнейшую дифференцировку Th-лимфоцитов и способствуя формированию иммунологической толерантности.

Таким образом, в настоящее время получены многочисленные доказательства того, что пробиотики способны регулировать и снижать воспаление за счет комплекса присущих им эффектов. Однако эти эффекты штаммоспецифичны, и способность различных пробиотиков к осуществлению этих функций отнюдь не равнозначна. Среди представленных сегодня на отечественном рынке пробиотиков *S. boulardii* (Энтерол) обладает богатой научной доказательной базой как наиболее мощный пробиотический препарат, способный оказывать реальное лечебное воздействие в разных клинических ситуациях. Однако следует признать, что, несмотря на полученные нами данные, применение пробиотиков, в том числе Энтерола, при ВЗК у детей изучено пока недостаточно, поэтому для разработки каких-либо определенных практических рекомендаций необходимы дальнейшие исследования. Первые работы, посвященные этой важной проблеме, дают обнадеживающие результаты. Тем не менее в настоящее время мы не можем ответить на вопросы: при каких формах ВЗК у детей, на какой срок и в каких дозах следует назначать пробиотики, насколько безопасно их применение в период обострения, возможно ли их сочетать со стандартной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапией? Чтобы получить ответы на эти вопросы, необходимы многоцентровые плацебо-контролируемые исследования.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении. «Фарматека», № 15, 2010 г.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2011 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2011 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ Перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-кому відділенні банку згідно таких реквізитів: р/р 26001301248382 у філії «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанк», МФО 322250, код ЄДРПОУ 36531603
- ◆ Надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників.
- ◆ Вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України», 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1.

Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ «МедПроект «Здоров'я України»			
	Платник:	філія «Київське міське відділення ПАТ «Промінвестбанк»			
Місце проживання:	Отримувач:				
	Код ЄДРПОУ:	Розрахунковий рахунок:		МФО банку:	
3 6 5 3 1 6 0 3		2 6 0 0 1 3 0 1 2 4 8 3 8 2		3 2 2 2 5 0	
Призначення та період платежу:		Контролер:		Касир:	
Платник:		Бухгалтер:			
Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ «МедПроект «Здоров'я України»			
Платник:	Отримувач:	філія «Київське міське відділення ПАТ «Промінвестбанк»			
Місце проживання:	Код ЄДРПОУ:	Розрахунковий рахунок:		МФО банку:	
3 6 5 3 1 6 0 3		2 6 0 0 1 3 0 1 2 4 8 3 8 2		3 2 2 2 5 0	
Призначення та період платежу:		Контролер:		Касир:	
Платник:		Бухгалтер:			
Повідомлення					
Квитанція					