

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОБИОТИКО-ТЕРАПИИ

В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании микробиоты человека как экосистемы, выполняющей функции отдельного органа в макроорганизме. Все больше появляется данных по микробиому – совокупности генов микроорганизмов, присутствующих в организме человека. Ухудшение экологии, изменение технологий производства пищевых продуктов, широкое использование антибиотиков приводят к серьезным нарушениям микробиоты человека, чаще всего в виде кишечного дисбиоза различной степени тяжести. Критерием успеха терапии дисбиоза является установление его причины и правильный выбор пробиотика, содержащего идентифицированные микроорганизмы с указанием рода, вида, штамма и их количественного состава.

Целью данной статьи является обсуждение критериев рациональной пробиотической терапии и профилактики кишечного дисбиоза и ассоциированных с ним заболеваний.

Необходимо учитывать, что лечение заболеваний, сопровождающихся дисбиозом, должно быть комплексным и включать в себя устранение причины заболевания, коррекцию питания, освобождение желудочно-кишечного тракта от патогенных возбудителей и их токсинов, а также восстановление состава и функциональной активности микробиоты. В восстановлении состава и функциональной активности микробиоты важную роль играют пробиотики. Согласно современным рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) важным критерием эффективности пробиотических препаратов является определенное количество бактерий (КОЕ микроорганизмов), необходимое для достижения положительного эффекта.

Ключевые слова: микробиота, кишечный дисбиоз, антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики (син. эубиотики), международные рекомендации.

A.A. MASHAROVA, N.N. DANILEVSKAYA

S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital S.I. of the Moscow Department of Health

CRITERIA FOR SELECTION OF PROBIOTICS FOR EFFECTIVE THERAPY OF GUT MICROBIOTA DISORDERS

Recently, the substantial progress has been made toward understanding the human microbiota as an ecosystem that functions as a separate organ in a macro-organism. More and more data on the microbiome as the aggregate of microorganism genes that reside on or within the human body appear. Deterioration of the environment, changes in food production technologies, widespread use of antibiotics result in serious human microbiota disorders, most often in the form of gut dysbiosis of varying severity. The investigation into the causes and the correct choice of a probiotic containing the identified microorganisms with the indication of genus, species, strain and their quantitative composition is the criterion for the success of dysbiosis therapy.

The purpose of this article is to discuss the criteria for rational probiotic therapy and prevention of gut dysbiosis and associated diseases.

It should be considered that the treatment of diseases accompanied by dysbiosis should be comprehensive and include the elimination of the cause of the disease, the correction of nutrition, the elimination of pathogenic agents and their toxins in the gastrointestinal tract, as well as the restoration of the microbiota composition and functional activity. Probiotics play an important role in restoring the composition and functional activity of microbiota. According to the current guidelines of the World Gastroenterological Organization (WGO), a certain quantity of bacteria (KOE of microorganisms) that is necessary to achieve a positive effect is an important criterion for the efficacy of probiotic drugs.

Keywords: microbiota, gut dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, probiotics (syn. eubiotics), international guidelines.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисбиоз (дисбактериоз) – это изменение состава и количественных соотношений нормальной микрофлоры – микроорганизмов, которые заселяют человеческий организм. Терминологические споры в литературе продолжают, считается, что наиболее точен термин «дисбиоз», т. к. состав кишечной микробиоты не ограничивается только бактериями, в нее также входят дрожжеподобные грибы, включая грибы рода *Candida*, и несколько видов энтеровирусов (ротавирус, астровирус и др.).

Возникнуть дисбиоз может в любой системе: дыхательной (дисбиоз носоглотки), пищеварительной (дисбиоз кишечника), мочеполовой (дисбиоз влагалища), дисбиоз полости рта и т. д. Дисбиоз кишечника в практике встречается и диагностируется намного чаще, чем все другие варианты вместе взятые. Потому, употребляя слова «дисбиоз», в данной статье мы будем подразумевать дисбиоз кишечника.

Причиной развития дисбиоза кишечника могут быть перенесенные кишечные инфекции, использование антибиотиков, изменение характера питания с низким коли-

чеством балластных веществ (недостаток растительной клетчатки), избыток легкоусвояемых углеводов, злоупотребление алкогольными напитками, заболевания желудочно-кишечного тракта, хирургические операции, вредные воздействия окружающей среды и т. д.

При этом клиническая картина заболевания может выглядеть самым различным образом. Но самые частые проявления при дисбиозе кишечника – это нарушения стула (поносы и запоры) и различные аллергические состояния. Кроме того, существуют компенсированные формы заболевания, когда внешние проявления заболевания отсутствуют и выявить нарушения микрофлоры можно только при помощи лабораторных методов (анализ кала на дисбактериоз). Опасностью таких форм является эффект «мины замедленного действия», поскольку применение антибиотиков у данной категории больных чревато развитием антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), не редко с развитием грозного осложнения в виде псевдомембранозного колита, являющегося в настоящее время все более растущей проблемой как стационаров, так и амбулаторного звена здравоохранения.

Как правило, псевдомембранозный колит развивается при длительной антибиотикотерапии, однако описаны случаи возникновения заболевания через две недели после отмены антибиотиков.

К тому же псевдомембранозный колит может развиваться остро, после однократного применения антибиотика, сопровождается высокой смертностью – до 30%.

МИКРОБИОТА ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время накоплено множество данных [1, 2] о том, что биологическая среда человека изменчива и представлена различными типами микроорганизмов, заселяющих все экологические ниши организма. Даже легкие и плацента, ранее считавшиеся стерильными, предполагают определенную колонизационную активность, что было показано в результате изучения микросред у здорового человека [3].

Микробиота – это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем макроорганизма, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории [4].

Функциями микробиоты кишечника являются:

- Формирование колонизационной резистентности [5].
- Регуляция газового состава, редокс-потенциала кишечника и других полостей организма хозяина [6].
- Продукция ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, а также улучшение пищеварения и усиление перистальтики кишечника [7].
- Участие в водно-солевом, в т. ч. кальциевом, обмене [5].
- Участие в обеспечении эукариотических клеток энергией [8].
- Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций [5].

- Продукция биологически активных соединений (аминокислоты, пептиды, гормоны, жирные кислоты, витамины) [5,9].

- Иммуногенная функция [5].

- Морфокинетическое действие (влияние на структуру кожи, слизистой оболочки кишечника, поддержание морфологического и функционального состояния желез, эпителиальных клеток) [5].

- Мутагенная или антимутагенная роль [5].

- Участие в канцеролитических реакциях (способность индигенных представителей нормальной микрофлоры нейтрализовать вещества, индуцирующие канцерогенез) [10].

- Обсуждается роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками [42].

- Рассматривается современная модель патогенеза ожирения и ассоциированных заболеваний на фоне нарушений кишечного микробиома [44].

Важнейшей ролью нормальной микрофлоры кишечника является ее участие в создании колонизационной резистентности (сопротивляемости, устойчивости к заселению посторонней микрофлорой), которая обеспечивается рядом механизмов: в первую очередь способностью некоторых представителей нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки кишечника, образуя на ней пристеночный слой и тем самым препятствуя прикреплению патогенных и условно-патогенных возбудителей инфекционных заболеваний. Другой механизм создания колонизационной резистентности связан с синтезом микроорганизмами ряда веществ (органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций), подавляющих рост и размножение патогенов. Также имеет значение конкуренция за источники питания между представителями нормальной микрофлоры и патогенными микроорганизмами.

Дисбиоз кишечника в практике встречается и диагностируется намного чаще, чем все другие варианты вместе взятые. Потому, употребляя слова «дисбиоз», в данной статье мы будем подразумевать дисбиоз кишечника

Состав микрофлоры и размножение ее представителей контролируются макроорганизмом с помощью следующих механизмов:

- механические – элиминация микробов секретами и т. д.;
- химические – соляная кислота желудочного сока, действие панкреатических энзимов и желчных кислот в тонкой кишке,
- иммунологические – действие бактерицидных секретов слизистых оболочек и кожи, в т. ч. подавление адгезии бактерий на слизистых оболочках секреторными антителами класса IgA.

Состав и численность кишечной микробиоты разнятся в различных отделах пищеварительного тракта. Если ранее считалось, что в организме здорового человека бактериальное содержимое тонкой кишки практически

отсутствует, поскольку микроорганизмы инактивируются энзимами пищеварительных секретов (лизоцим, протеазы, липазы, ДНКазы, РНКазы), а также агентами кишечной иммунной системы (антитела, лимфоциты и макрофаги) [11], то в настоящее время уже в желудке нередко обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*.

В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов составляет до 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами.

В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7 – 10^8 на 1 мл – в подвздошной.

Микробиота толстой кишки является самой многочисленной, составляя 60% всей микробиоты организма, и представлена 17 семействами, 45 родами и более чем 1000 видов бактерий. Она представлена преимущественно анаэробными бактериями – общее их количество достигает огромных значений: 10^{13} – 10^{14} , что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстой кишке [12], благодаря которым обеспечивается колониальная резистентность биотопа.

Различные представители микробиоты распределены в толстой кишке неравномерно: бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку; лактобактерии – все отделы толстой кишки, за исключением прямой; кишечная палочка – все отделы толстой кишки; условно-патогенные штаммы – нисходящую ободочную и сигмовидную кишку; стрептококки обнаружены во всех отделах толстой кишки, но их особенно много в поперечно-ободочной и прямой кишке [13].

Кишечный дисбиоз при отсутствии коррекции может приводить к синдрому нарушенного всасывания (мальабсорбции). Под синдромом мальабсорбции понимается ряд состояний и симптомов, возникших в результате нарушенного всасывания: диарея, стеаторея, боли в животе, гиповитаминоз, похудание, астеновегетативный синдром, нарушение электролитного обмена, анемия

Бактериями, присутствующими в избытке в кишечнике здорового взрослого человека, являются кишечная палочка, бифидобактерии, лактобациллы, клостридии и бактероиды. Большая часть данных бактерий способствует «питанию хозяина»: разрушая некоторые типы волокон, образуют короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая и масляная кислоты), которые служат важными источниками энергии для энтероцитов. Другие бактерии участвуют в выработке витамина К [11]. Было отмечено, что у российского населения преобладают такие виды, как *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* и др. [14].

Помимо географических различий и разного образа жизни, на микробиоту кишечника человека влияет возраст. Микробиота младенца формируется внутриутробно. Современные методики позволили обнаружить наличие микробов в амниотической жидкости (без разрыва оболочки плодного пузыря) [15]. Отмечается, что в первые месяцы жизни микробиота неустойчива, в ней преобладают бифидобактерии, причём их количество коррелирует с количеством таковых у матери и зависит от способа кормления (грудное или искусственное вскармливание), а также способа родоразрешения.

Исследования показали, что дети, рожденные путем кесарева сечения, подвержены большему риску развития астмы и атопии, главным образом потому, что в составе их микробиоты кишечника имеет место более низкое содержание *Bacteroidetes* и низкое их видовое разнообразие. Следовательно, отсутствие разнообразия микробиоты в целом предшествует развитию аллергических проявлений [16]. Существует мнение, что эпидемический рост аллергических заболеваний за последние десятилетия совпал с прогрессивной вестернизацией и урбанизацией (улучшение гигиенических условий, маленькие семьи, диетические изменения и чрезмерное использование антибиотиков). Даже возникла гипотеза, предполагающая, что микробные воздействия в детстве имеют решающее значение для нормального иммунологического развития.

Эта гипотеза была позже названа «гипотезой кишечной микробной депривации», которая подразумевает, что наблюдаемые изменения в ранние периоды развития кишечника в течение последних десятилетий в западных странах привели к неспособности организма поддерживать необходимый уровень иммунологической толерантности. Появляются новые свидетельства того, что состав микробиоты у детей в критические периоды развития может влиять на риск развития болезни со стороны окружающей среды, включая аллергические заболевания. Примерно к 3–6 годам микрофлора кишечника стабилизируется и приобретает состав как у взрослого человека.

Кроме возраста, на состав кишечной микробиоты человека оказывают влияние: образ жизни, характер питания, физическая активность, соблюдение гигиенических норм, однако наиболее важную роль играет наличие патологических изменений в пищеварительном тракте. Так, даже функциональные расстройства кишечника при СРК, как с диареей, так и с запором, сопровождаются нарушениями микробиоты кишечника, требующими их коррекции.

Кишечный дисбиоз при отсутствии коррекции может приводить к синдрому нарушенного всасывания (мальабсорбции). Под синдромом мальабсорбции понимается ряд состояний и симптомов, возникших в результате нарушенного всасывания: диарея, стеаторея, боли в животе, гиповитаминоз, похудание, астеновегетативный синдром, нарушение электролитного обмена, анемия.

В целом накопленный опыт и исследования последних лет с применением новых технологий геномного анализа демонстрируют взаимосвязь нарушений кишеч-

ной микробиоты и патогенеза ожирения, пищевой аллергии, синдрома раздраженного кишечника. Более того, практически у 90% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями найдена корреляция изменений в системном воспалительном ответе с кишечным дисбиозом и транслокацией метаболитов грамотрицательной микробиоты [17, 18].

Пробиотики представляют собой «пищевых помощников», цель применения которых – поддержать гомеостаз микробной экосистемы кишечника для сохранения здоровья и долголетия организма хозяина

При этом прослеживается формирование порочного круга: кишечный дисбиоз повышает риск развития и/или ухудшения различных заболеваний ЖКТ, а заболевания препятствуют восстановлению нормальной микробиоты.

Безусловно, это требует комплексного подхода к терапии с обязательным учетом патогенетического и симптоматического компонентов.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА

Если говорить о коррекции уже имеющихся дисбиотических нарушений, то начинать следует с устранения их причины. Обсуждая вопросы лечения кишечного дисбиоза, следует отметить, что коррекция состава кишечной микробиоты и ее функционального состояния вполне возможна с помощью средств, изменяющих внутреннюю среду в кишке, создающих благоприятные условия для самовосстановления микробиоценоза. С этой целью назначаются пре- и пробиотики в составе лекарственных препаратов [19].

Пробиотики представляют собой «пищевых помощников», цель применения которых – поддержать гомеостаз микробной экосистемы кишечника для сохранения здоровья и долголетия организма хозяина [20, 21]. В популяции пожилых пациентов изучалось влияние пробиотиков на состояние различных систем органов и развитие заболеваний (например, на иммунную систему, ЖКТ, заболевания нервной, сердечно-сосудистой системы, нарушения метаболизма, злокачественные образования) [22, 23].

Влияние пробиотиков на микробиоту кишечника заключается в стимуляции роста полезных анаэробных бактерий и подавлении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за счет продукции антибактериальных компонентов, конкуренции за источники питания и рецепторы адгезии.

Пробиотики оптимизируют кишечную экосистему, воздействуя на иммунные механизмы слизистой оболочки кишечника, в т. ч. посредством стимулирования синтеза цитокинов, секреции IgA, фагоцитоза и производства веществ, оказывающих ингибирующее влияние на все факторы бактериальной агрессии. Эти механизмы способствуют подавлению воспаления и улучшению иммун-

ного ответа. Пробиотики также оказывают трофическое воздействие на слизистую оболочку кишечника путем стимулирования пролиферации нормального эпителия, который поддерживает слизистый барьер кишечника. Основные механизмы взаимодействия пробиотиков и организма человека представлены в *таблице 1* [16].

Для оказания полноценного эффекта бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать:

- устойчивостью к низкому рН желудочного сока и желчным кислотам;
- сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт; обладать адгезивностью к кишечному эпителию;
- быстро размножаться и колонизировать кишечник;
- обладать способностью к оптимальному росту в кишечнике и самоэлиминации; иметь естественное происхождение и быть безопасными при применении у человека; обладать антагонизмом к условно-патогенной и патогенной микробиоте;
- оказывать клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [24].

Очень важно учитывать, что каждый пробиотический штамм обладает специфическими свойствами и обозначается по роду, виду, подвиду (если имеется) и буквенно-цифровому обозначению, которое идентифицирует каждый конкретный штамм. В научном сообществе существует согласованная номенклатура для микроорганизмов, например *Enterococcus faecium* SF 68, *Bifidobacterium longum* 35624.

Согласно руководящим принципам ВОЗ, производители пробиотиков должны регистрировать свои штаммы в международном депозитории микроорганизмов, который присваивает им дополнительные обозначения. Бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными методами, а их пробиотические свойства и безопасность должны быть доказаны

Таблица 1. Механизмы взаимодействия пробиотиков и организма человека

Иммунологические эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • Активация локальных макрофагов и стимуляция продукции IgA как локально, так и системно • Модулирование цитокинового ответа • Индукция толерантности к пищевым антигенам
Неиммунологические эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • Участие в переваривании пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенными бактериями • Изменение местного уровня кислотности (рН) с созданием неблагоприятной среды для патогенных микроорганизмов • Продукция бактериоцинов для подавления роста патогенных бактерий • Удаление супероксидных радикалов • Стимуляция продукции эпителиальных муцинов • Повышение функции кишечного барьера • Конкуренция с патогенными микробами за рецепторы адгезии • Модификация токсинов, продуцируемых патогенными микроорганизмами

экспериментами на лабораторных животных и подтверждены клиническими испытаниями. В *таблице 2* приведено несколько примеров штаммов и присвоенных им названий [16].

Таблица 2. Номенклатура пробиотических микроорганизмов

Род	Вид	Обозначение штамма	Обозначение в международном депозитарии штаммов
Enterococcus	faecium	SF 68	DSM 15958
Bifidobacterium	longum	BB-46	DSM 15955

Использование точных названий пробиотических штаммов имеет большое значение при проведении научных исследований относительно их эффективности и представлении их результатов, т. к. позволяет связать выявляемые в исследовании преимущества с конкретными штаммами или комбинациями штаммов пробиотиков в эффективной дозе.

Результаты исследований по одним штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности других штаммов, так же как исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в меньшей дозе.

Таким образом, накоплено достаточно большое количество данных, подтверждающих, что эффекты от применения пробиотиков зависят от штамма бактерий, входящих в его состав, поэтому биологические и клинические свойства определенного штамма нельзя экстраполировать на другие микроорганизмы [22].

В качестве пробиотиков чаще всего используются виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (*B. Longum*), *Enterococcus faecium*, также применяются дрожжи *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *E. Coli*, *Bacillus* и др.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Доказательная база применения пробиотиков в гастроэнтерологии периодически пересматривается: анализируется, обобщается и представляется в виде практических рекомендаций ВГО. В феврале 2017 г. ВГО опубликовала обновленные практические рекомендации по пробиотиками и пребиотикам [16]), которые были основаны на результатах клинических исследований, с указанием уровня доказательности в соответствии с критериями Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах [25]

В издании приводятся сведения о клиническом применении различных пробиотиков в гастроэнтерологии. Спектр заболеваний, при которых доказано эффективное применение пробиотиков, широк и включает целую палитру заболеваний и состояний. Ниже рассмотрим положе-

ния из последних рекомендаций ВГО (2017) в части клинического применения пробиотиков [16].

Лечение и профилактика острой диареи

Тяжелая диарея приводит к обезвоживанию организма и может представлять угрозу для жизни, особенно у детей раннего возраста и людей, страдающих от недостаточности питания или имеющих ослабленный иммунитет. Пероральная регидратация не устраняет причину обезвоживания: не уменьшает частоту дефекаций и не сокращает продолжительность диареи [26]. Поэтому, помимо пероральной или внутривенной регидратации, при диарее применяют различные лечебные средства (сорбенты, антими-кробные препараты), в т. ч. пробиотики [27, 28].

Доказательства эффективности некоторых пробиотических штаммов при их использовании для профилактики острой диареи как у взрослых, так и у детей представлены в одном из метаанализов, где было показано, что у детей прием пробиотиков приводил к снижению риска диареи на 57%, а у взрослых – на 26% [28].

В другом исследовании было показано сокращение продолжительности диареи в группе взрослых, получавших штамм *E. faecium* SF 68. На второй день лечения диарея присутствовала у 61% пациентов, получавших SF 68, и 96% в группе плацебо ($p < 0,01$) [29].

Наряду с этиотропной терапией клостридиальной инфекции, эффективными препаратами для профилактики и лечения ААД являются пробиотики. Имеются данные, подтверждающие повышение эффективности пробиотикотерапии при использовании в комбинации штаммов с *E. faecium* SF 68 для лечения ААД

Точкой приложения использования пробиотиков с профилактической целью является т. н. диарея путешественников. Это достаточно распространенное явление. Речь идет о клиническом синдроме, характеризующемся жидким стулом не менее 3 раз в сутки у взрослых и детей, оказавшихся в иной климатической зоне.

Внимание к этой проблеме в последнее десятилетие увеличилось вслед за ростом числа людей, совершающих туристические и деловые поездки, и увеличением случаев диареи у этой группы населения.

Сегодня с диареей путешественника борются, используя антими-кробные препараты и пробиотики. Эффективным является применение пробиотиков профилактически, в течение недели перед отъездом, подготавливая микробиоту кишечника к новым климатическим условиям. Пробиотики эффективно поддерживают баланс микробиоты кишечника [30, 31].

ААД

Необходимо отметить, что без применения антибиотиков современная медицина немыслима. Однако глобально их широкое использование, к сожалению, не привело к снижению распространенности инфекционных

заболеваний в мире. При этом на повестку дня все чаще выходит проблема, связанная с их использованием, – ААД, которая, как указывалось выше, приводит к серьезным медицинским и социальным последствиям.

В настоящее время имеются убедительные доказательства эффективности пробиотиков в профилактике ААД [32].

Современное применение пробиотиков в клинической практике требует учета количества КОЕ микроорганизмов, входящих в состав препарата

Так, в работе Wunderlich P.F. с соавт. представлены результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, показавшего эффективность использования перорального приема препарата, содержащего *Enterococcus SF 68*, как для уменьшения развития диареи в период приема антибиотиков, так и в лечении острой диареи (рис.) [32]. Было показано *in vitro*, что *Enterococcus SF 68* является антагонистом энтеропатических микроорганизмов и устойчив ко многим антибиотикам. Его прием в течение антибиотикотерапии предотвращает повреждение кишечной микрофлоры, профилируя тем самым развитие ААД.

Профилактика диареи, вызываемой инфекцией *Clostridium difficile*

Наряду с легкими идиопатическими формами, в практике врача встречаются и тяжелые формы ААД. Основной возбудитель тяжелых форм – это бактерия *Clostridium difficile*.

Инфекция *Clostridium difficile* (CD-инфекция, CD-ассоциированная диарея) является наиболее распространенной причиной диареи, связанной с применением антибиотиков.

Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до fulminантного колита. Существует несколько вариантов течения заболевания: легкая субклиническая форма, более тяжелая (сегментарный геморрагический колит) и тяжелая (псевдомембранозный колит, ПМК).

ПМК – это глубокое повреждение кишечной стенки, этиологическим фактором которого является только *Clostridium difficile* с формированием особого морфологического субстрата заболевания – псевдомембран из фибрина, напластовавшегося на некротизированные участки кишечного эпителия. Возможны такие осложнения, как перфорация кишки, перитонит, нарушение электролитного баланса, токсический мегаколон. Летальность составляет около 30% [33]. Терапия ПМК – комплексная с использованием ванкомицина и/или метронидазола на фоне симптоматической инфузионной терапии.

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*, склонна к рецидивам. Наряду с этиотропной терапией клостридиальной инфекции, эффективными препаратами для профилактики и лечения ААД являются пробиотики. Имеются

данные, подтверждающие повышение эффективности пробиотикотерапии при использовании в комбинации штаммов с *E. faecium SF 68* для лечения ААД [33].

Штамм *E. faecium SF 68* изначально выделен из фекалий человека и не подвергался никаким генным модификациям [34], и его безопасность многократно подтверждалась в разных отечественных и международных исследованиях [39–42]. Рекомендован к применению в различных клинических ситуациях ВГО.

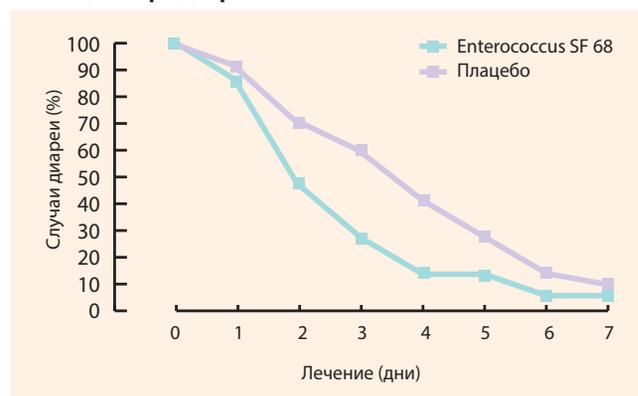
Для данного штамма определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) 12 антибиотиков, которые сравнивали с установленными EFSA (European Food Safety Authority) граничными значениями. Ни одна из МПК для *E. faecium SF 68* не превышала установленные EFSA контрольные значения, на основании чего данный штамм *E. faecium SF 68* считается чувствительным ко всем тестируемым антибиотикам, в частности к ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл на среде Мюллера – Хинтона при использовании Etest System от компании AB Biodisk, Швеция) [34].

Посредством экспериментов *in vitro* штамм *Enterococcus faecium SF 68* продемонстрировал сниженную перекрестную генорезистентность. Так, в 10-дневном эксперименте, осуществленном в рамках European project FAIR CT97–3078, было показано, что ванкомицинорезистентность была перенесена на штамм SF 68, когда он был сокультивирован с ванкомицинорезистентным конъюгированным донорским штаммом *E. faecium DSM13590*. Более того, в том же эксперименте штамм SF 68 был способен даже вытеснять штамм *E. faecium DSM13590*, уменьшая его концентрацию до уровней ниже пределов обнаружения [35]. Именно поэтому штамм *Enterococcus faecium SF 68* включен в рекомендации ВГО (2011) с уровнем доказательности 1b по лечению острой диареи у взрослых и по профилактике ААД [36].

Профилактика диареи при лучевой терапии

Радиационные поражения кишечника, возникающие в результате лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости и забрю-

Рисунок. Схематическое изображение результатов 7-дневного лечения *Enterococcus SF 68* в сравнении с плацебо при диарее



шинного пространства, часто приводят к атрофии слизистой оболочки кишечника, вызывая нарушение процессов всасывания и способствуя появлению диареи. Микробиота играет важную роль в защите и восстановлении нарушенных функций кишечника. В метаанализе 2013 г. сделан вывод о том, что пробиотики могут быть полезны в профилактике и, возможно, в лечении диареи, вызванной лучевой терапией [37].

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*

В пятом Маастрихтско-Флорентийском консенсусе (2016) по лечению инфекции *H. pylori* был сделан вывод о том, что пробиотики и пребиотики являются перспективными в снижении побочных эффектов лечения *H. pylori*.

Результаты метаанализа рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), опубликованного в 2014 г., указывают на то, что добавление пробиотиков к эрадикационной антихеликобактерной терапии может приводить к увеличению частоты успешной эрадикации и повышает эффективность лечения пациентов после неудачной ее попытки [38]. В работах отечественных авторов отмечено повышение эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* с применением пробиотиков (Бифиформ) как у детей, так и взрослых [39, 40].

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

Последние рекомендации по применению пробиотиков представлены в приложении документа «Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации – 2017». В нем приводится ряд заболеваний ЖКТ, по которым имеются данные по крайней мере одного хорошо спланированного РКИ, подтверждающие эффективность конкретного пробиотического штамма.

В данном приложении указаны показания, название пробиотиков, рекомендуемая доза, уровень доказательности и приведены ссылки на источники литературы. Также приведены дозы, которые использовались в соответствующих РКИ на основании принципов доказательной медицины с указанием уровня доказательности.

«Суперорганизм» – понятие, рассматривающее микробиоту и организм человека не только с позиции совместной слаженной работы ферментных систем, но и с позиции объединения их геномов

Согласно документу, современное применение пробиотиков в клинической практике требует учета количества КОЕ микроорганизмов, входящих в состав препарата. При этом на основе принципов доказательной медицины разработаны различные дозировки препаратов в различных клинических ситуациях.

Таким образом, критериями для использования штамма в качестве пробиотика являются следующие [37]:

- Микроорганизм должен быть полностью идентифицирован: род, вид и штамм.
- Должны отсутствовать патогенные эффекты и токсичность, микроорганизм не должен ассоциироваться с заболеванием или нести гены резистентности к антибиотикам.
- Он должен быть жизнеспособным и стабильным (по крайней мере в течение короткого времени) в желудочно-кишечном тракте и устойчивым к желчным кислотам и пищеварительным ферментам.
- Он должен прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и сохранять функциональные свойства в кишечнике (по крайней мере в течение короткого времени).
- Он должен быть стабильным во время производственного процесса, в процессе обработки, подготовки и хранения.
- Он должен иметь достаточное количество жизнеспособных клеток.
- Он должен быть исследован *in vitro* и *in vivo*, где должна быть доказана его клиническая эффективность, в т. ч. специальные эффекты.

Указанным критериям и требованиям ВГО соответствует препарат Бифиформ, в кишечнорастворимых капсулах которого содержатся штаммы *Enterococcus faecium* (не менее 1×10^7 КОЕ) и *Bifidobacterium longum* (не менее 1×10^7 КОЕ). Данное количество микроорганизмов способно обеспечить эффекты, которые подтверждаются данными клинических исследований и зарегистрированы в инструкции по медицинскому применению. Собственный многолетний клинический опыт применения данного препарата также позволяет рекомендовать его к назначению с лечебной и профилактической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши знания о видах, биологических свойствах нормальной кишечной микробиоты, а также о ее взаимоотношениях с макроорганизмом постоянно пополняются. Соответственно, совершенствуются и пробиотические средства, уточняются и расширяются показания, разрабатываются новые стратегии их назначения. В настоящее время пробиотики с известным количеством штаммов микроорганизмов в препарате, отвечающем отечественным и мировым рекомендациям, находят широкое применение в лечении и профилактике многих заболеваний.

Современные исследования микробиоценоза отдельных органов и систем, взаимоотношений внутри экологической ниши в конкретных временных и пространственных координатах способствовали появлению такого термина, как «суперорганизм».

«Суперорганизм» – понятие, рассматривающее микробиоту и организм человека не только с позиции совместной слаженной работы ферментных систем, но и с позиции объединения их геномов.

Таким образом, прогнозируемый терапевтический и профилактический эффект пробиотических препаратов определяется сроками, степенью стабилизации и спектром восстановления индивидуальных регуляторных функций макроорганизма, включая нормализацию микробиоценоза, иммунологических реакций, процессов

электролитного обмена, окислительного фосфорилирования и регенерации поврежденных клеток [43]. С клинической точки зрения весь накопленный научный и практический опыт должен быть направлен на одно условие – повышение эффективности и безопасности современных пробиотических средств для профилактики и лечения больных с дисбиозом различной этиологии как в моно-

терапии, так и в комплексном лечении широкого спектра ассоциированных с ним заболеваний.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

При поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации»

ЛИТЕРАТУРА

- Daniel R. The soil metagenome rich resource for the discovery of novel natural products. *Curr Opin Biotechnol*, 2004, 15(3): 199-204.
- Qin J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomics sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65. doi:10.1038/nature08821.
- Schwartz A, Rusch V. Microbiota of the Human Body Implications in Health and Disease, 2016, Advances in Experimental Medicine and Biology, (eBook). doi:10.1007/978-3-319-31248-4.
- Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 2001, 292: 1115-1118.
- Panda S, Guarnier F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014, 14(4): 290-299.
- Pimentel M, Mathur R, Chang C. Gas and the microbiome. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 15(12): 356. doi:10.1007/s11894-013-0356-y.
- Giles K, Pluvinaige B, Boraston AB. Structure of a glycoside hydrolase family 50 enzyme from a subfamily that is enriched in human gut microbiome bacteroidetes. *Proteins*, 2017, 85(1): 182-187. doi:10.1002/prot.25189.
- Gloux K, Leclerc M, Iliozier H et al. Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell growth. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(11): 3734-3737.
- Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 177-194. doi:10.1007/978-1-4939-0897-4-8.
- Wolf A, Moissl-Eichinger C, Perras A et al. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5867. doi:10.1038/s41598-017-06361-2.
- Biagi P, Di Giulio A, Fiorilli A, Lorenzini A. Principi di nutrizione. Casa Editrice Ambrosia, 2014, p. 25.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*, 2016 Aug 19, 14(8): e1002533.
- Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с./ Zimmerman YaS. Unsolved and controversial problems of modern gastroenterology. Moscow: MEDpress-inform, 2013. 224 p.
- Gill SR et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006, 312: 1355-1359.
- Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., Потехина Т.В., Харитоновна Н.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушения детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*, 2017, 16(1): 29-38./ Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, Potekhina TV, Kharitonova NA. Ontogenesis and dysontogenesis of gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2017, 16 (1): 29-38.
- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2017.
- Binns N. Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota. ILSI Europe Concise Monographs Series. 2013. ILSI Europe, 32 p. ISBN: 9789078637394, ISSN: 2294-5490.
- Machado M, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 481.
- Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Современный взгляд на возможности коррекции кишечного микробиоценоза. *ПМЖ*, 2017, 10: 726-729./ Gasilina TV, Belmer SV. Modern view on the possibility of correction of gut microbiocenosis. *RMJ*, 2017, 10: 726-729.
- Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*, 2010, 9: 107-116.
- Toward R, Montandon S, Walton G, Gibson GR: Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes*, 2012, 3: 57-60.
- Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*, 2013, 75: 44-50.
- Russell WR, Duncan SH, Flint HJ. The gut microbial metabolome: modulation of cancer risk in obese individuals. *Proc Nutr Soc*, 2013, 72: 178-188.
- Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*, 2017 Jun-Jul, 40(6): 417-429.
- OCEBM Levels of Evidence. <https://www.cebm.net/2016/05/ocbem-levels-of-evidence/>
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. [European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2015, 53: 499-509.
- Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *BMJ Clin Evid*, 2011, 2011.
- Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: From evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharma-cother*, 2012, 13: 17-26.
- Buydens P, Debeuckelaere S. Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 1996 Sep, 31(9): 887-91.
- Аликеева Г.К., Ющук Н.Д., Сундуков А.В., Кожевникова Г.М. Диарея путешественников. <http://www.lvrach.ru/2010/10/15435052/>
- Аликеева Г.К., Ющук Н.Д., Сундуков А.В., Кожевникова Г.М. Travelers' diarrhea. <http://www.lvrach.ru/2010/10/15435052/>
- Black RE. Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis*, 1990. 12: S73-S79.
- Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, Lodi R, Politta G, Vonbank F, Zeltner L. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing Enterococcus SF 68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res*, 1989 Jul-Aug, 17(4): 333-8.
- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи: место пробиотиков. *Меди-*
- цинский совет, 2017, 11: 104-106./ Osipenko MF, Bikbulatova EA, Kholin SI. Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the place of probiotics. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 11: 104-106.
- Информационное письмо. Chr. Hansen A.S., Statement on safety of SF-68. / Information letter. Chr. Hansen AS, Statement on safety of SF-68.
- Verhopen F, Schori B, Haering G, Sanofi-Aventis (Suisse) SA, Vernier, Cerbios-Pharma SA, Barbengo/Lugano, Switzerland. *JPGN*, 2016 January, 62(1): 12.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. October, 2011.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*, 2013 Jun, 32(5): 353-60.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111030.
- Корниенко Е.А. с соавт. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации Helicobacter pylori у детей. *Детская гастроэнтерология и нутрициология*, 2005, 13(3): 38-39. Kornienko EA, et al. Probiotics as a way to increase the effectiveness of Helicobacter pylori eradication in children. *Detskaya Gastroenterologiya i Nutritsiologiya*, 2005, 13 (3): 38-39.
- Яковенко Э.П. с соавт. Влияние пробиотика Бифидорма на эффективность лечения инфекции Helicobacter pylori. *Терапевтический архив*, 2006, 78(2): 21-26. Yakovenko EP, et al. The effect of probiotic Bifiform on the effectiveness of treatment of Helicobacter pylori infection. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2006, 78 (2): 21-26.
- Валиева С.И. с соавт. Оценка эффективности пробиотической терапии у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом в условиях антибактериальной терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 8(4): 64-70. / Valieva SI, et al. Estimation of the effectiveness of probiotic therapy in patients with severe juvenile rheumatoid arthritis in the presence of antibacterial therapy. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2009, 8 (4): 64-70.
- Ручкина И.Н. с соавт. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. *Тер. Архив*, 2013, 2: 21-26. /Ruchkina IN, et al. The role of the small intestine microflora in the development of secondary lactase deficiency and the possibility of its treatment with probiotics. *Ter. Arkhiv*, 2013, 2: 21-26.
- Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиции научных технологий. *Фарматека*, 2016, 11: 21-33 /Bondarenko VM, Rybalchenko OV. Assessment of microbiota and probiotic strains from the standpoint of scientific technologies. *Farmateka*, 2016, 11: 21-33.
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив*, 2016, 88(9): 135-142. /Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity. Pathogenetic relationships and ways to normalize the gut microflora. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2016, 88 (9): 135-142.