

УДК 616.33/.34-008.87-085.331

Место пробиотиков в терапии инфекций желудочно-кишечного тракта у человека

А. Салливан, К. Норд

Отделение микробиологии, патологии и иммунологии, Каролинский институт, Университетский госпиталь Хаддинга, Стокгольм, Швеция

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции «International Journal of Antimicrobial Agents» 2002; 20:313-9.

Проведено множество исследований эффективности различных пробиотиков в лечении и профилактике инфекций желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто с этой целью используются микроорганизмы-продуценты молочной кислоты, такие, как лакто- и бифидобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры кишечника человека. В исследованиях *in vitro* и экспериментах на животных показано, что микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, препятствуют колонизации желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori* и различными энтеропатогенами. Продемонстрирована эффективность пробиотиков в лечении

ротавирусной инфекции, а также препаратов, содержащих *Saccharomyces boulardii*, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи. Показано, что некоторые штаммы, содержащиеся в препаратах пробиотиков, предотвращают развитие рецидивов воспалительных заболеваний кишечника. Раскрытие механизмов действия и установление истинного клинического значения пробиотиков требует проведения дополнительных стандартизованных и хорошо организованных клинических исследований.

Ключевые слова: пробиотики, инфекции желудочно-кишечного тракта, диарея.

The Place of Probiotics in Human Intestinal Infections

A. Sullivan, C.E. Nord

Department of Microbiology, Pathology and Immunology, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

Reprinted from «International Journal of Antimicrobial Agents» 2002; 20:313-9 – with permission from Elsevier. (The translation has not been reviewed by Elsevier prior to printing).

A number of studies have been carried out on the effect of several probiotic species on treatment and prevention of intestinal infections. The most commonly used microorganisms are lactic-acid producing bacteria such as lactobacilli and bifidobacteria belonging to the human normal microflora. *In vitro* and animal studies have shown that probiotic microorganisms interfere with the colonization of

Helicobacter pylori and of enteropathogenic microorganisms. In humans the significance is more uncertain. Clinically significant benefits of probiotics have been demonstrated in the treatment of rotavirus induced diarrhoea and of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. In patient suffering from inflammatory bowel disease, several probiotic strains have been shown to be as effective as traditional medication in preventing relapses. Standardised and well performed studies are needed to elucidate further the mechanisms of action and the clinical significance of probiotics.

Key words: probiotics, intestinal infections, diarrhoea.

Контактный адрес:

Carl E. Nord

Тел.: +46-8-585-87838

Факс: +46-8-711-3918

Эл. почта: carl.eric.nord@impi.ki.se

Введение

В 70-х годах прошлого века пробиотики использовались в качестве пищевых добавок для стимуляции роста животных. Определение пробиотиков как «содержащей живые микроорганизмы пищевой добавки, которая благотворно влияет на организм животных путем нормализации баланса кишечной микрофлоры», было сформулировано R. Fuller значительно позже [1].

В последующем указанное определение было пересмотрено, и пробиотики стали рассматриваться как «препараты, содержащие штаммы одного или нескольких микроорганизмов, которые при применении у животных или человека благотворно действуют на макроорганизм путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [2].

Однако еще в начале прошлого века микробиолог и иммунолог И.И. Мечников высказал предположение, что различия между этническими группами по продолжительности жизни обусловлены различным уровнем потребления кисломолочных продуктов. Он утверждал, что микроорганизмы, содержащиеся в этих продуктах, поддерживают равновесие между непатогенными микроорганизмами – бактериями, получающими энергию за счет ферментативного расщепления углеводов, и патогенными или гнилостными микроорганизмами – бактериями, расщепляющими белки с образованием конечных токсических продуктов, повреждающих макроорганизм [3].

В последние десятилетия проведен ряд исследований, целью которых было изучение эффективности пробиотиков в лечении и профилактике различных болезней. Наиболее часто с этой целью используются микроорганизмы-продуценты молочной кислоты, такие, как лакто- и бифидобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры человека. Некоторые штаммы продуцируют наряду с молочной кислотой вещества, называемые бактериоцинами.

Например, в исследованиях *in vitro* показано, что штамм *Lactobacillus acidophilus* La1 вырабатывает соединение с антимикробной активностью, которое снижает жизнеспособность *Helicobacter pylori* (см. таблицу) [4]. Штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG продуцирует вещество, вызывающее ингибирующий эффект на ряд грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов [5].

Установлено, что штамм *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 не только синтезирует вещества с антимикробной активностью, но и в экспериментах *in vitro* препятствует адгезии некоторых энтеропатогенов человека к эпителиоцитам кишечника [6]. Та-

кой микроорганизм, как *Streptococcus thermophilus*, относящийся к группе *Streptococcus salivarius*, используется в качестве пробиотика главным образом из-за его способности к ферментативному расщеплению лактозы.

Предполагается, что дополнительное количество фермента лактазы, продуцируемого введенной в кишечник бактериальной культурой, улучшает усвоение лактозы у пациентов с лактазной недостаточностью [7]. В настоящее время *S. thermophilus* используется также для производства сыров и йогуртов.

Некоторые штаммы *Enterococcus* spp., являющиеся частью нормальной микрофлоры кишечника, продуцируют бактериоцины, обладающие активностью в отношении *Listeria* spp. [8]. Однако в последнее время энтерококки все чаще являются возбудителями нозокомиальных инфекций. Более того, они обладают способностью к быстрому приобретению резистентности к антимикробным препаратам. В связи с этим обсуждается вопрос о безопасности клинического применения пробиотиков, в состав которых входят *Enterococcus* spp. [8, 9].

К другим микроорганизмам, менее часто используемым в качестве пробиотиков, относятся *Escherichia coli*, *Bacillus* spp. и *Saccharomyces* spp. В странах Центральной Европы изучалась эффективность применения культуры *E. coli* (штамм Nissle 1917) при лечении различных заболеваний кишечника. В экспериментах на свиньях было продемонстрировано, что одним из наиболее важных механизмов, обеспечивающих протективный эффект в отношении энтеропатогенов, является конкуренция за связывание с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности эпителия кишечника [10].

Широко распространенным в окружающей среде является *Bacillus subtilis* – сапрофитный спорообразующий анаэроб. Пробиотическая активность при применении спор данного микроорганизма точно не установлена. Более того, исследования коммерческих препаратов, содержащих *Bacillus* spp. и их споры, показали, что иногда пробиотики содержат неправильно идентифицированные штаммы. Некоторые, в частности *Bacillus cereus*, являются потенциально патогенными и обладают высоким уровнем лекарственной устойчивости [11].

Saccharomyces spp. представляют собой дрожжевые грибы, используемые в производстве пива и вина. Антибактериальные препараты не обладают активностью в отношении дрожжевых грибов, что может быть преимуществом последних при создании пробиотиков, используемых для профилактики нарушений биоценоза кишечника, вызываемых анти-

Результаты исследований эффективности пробиотиков при профилактике и лечении инфекций желудочно-кишечного тракта, опубликованные в последние 6 лет

Пробиотический штамм	Дизайн исследования	Количество пациентов	Критерии включения	Результаты	Источник данных
<i>L. gasseri</i>	Открытое	31	Инфекция <i>H. pylori</i>	Улучшение показателей уреазного дыхательного теста и содержания пепсиногена в сыворотке крови. По данным биопсии эрадикация <i>H. pylori</i> не достигается	[20]
<i>L. acidophilus</i> (продукты жизнедеятельности)	»	20	Инфекция <i>H. pylori</i>	Улучшение показателей уреазного дыхательного теста. По данным биопсии сохраняется персистенция <i>H. pylori</i>	[4]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	Двойное слепое плацебоконтролируемое	287	Дети с острой диареей	Уменьшение продолжительности диарей у детей с ротавирусной инфекцией. Не выявлено преимуществ применения у детей с воспалительной диареей	[29]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	81	Госпитализированные дети	Снижение риска развития нозокомиальной диарей (7% против 33%)	[38]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	204	Дети с недостаточным питанием	Преимущества применения выявлены только в одной из трех исследованных возрастных групп	[39]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	119	Госпитализированные дети, получающие антимикробные препараты	Снижение частоты развития антибиотикоассоциированной диарей (5% против 16%)	[44]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	188	Дети, получающие антимикробные препараты в амбулаторных условиях	Снижение частоты развития диарей (8% против 26%)	[45]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	302	Госпитализированные взрослые пациенты, получающие антимикробные препараты	Не выявлено влияния на частоту развития диарей (29% против 30%)	[46]
<i>S. boulardii</i>	»	170	Рецидивирующее течение <i>C. difficile</i> -ассоциированной диарей	Снижение частоты рецидивов в комбинации с ванкомицином в высокой дозе	[49]
<i>E. coli</i> (штамм Nissle 1917)	»	116	Неспецифический язвенный колит в стадии обострения	Сходная с месалазином эффективность использования для профилактики рецидивов после курса терапии гентамицином	[57]
<i>E. coli</i> (штамм Nissle 1917)	»	120	Неспецифический язвенный колит в стадии обострения	Не выявлено различий в частоте развития рецидивов при лечении пробиотическим штаммом <i>E. coli</i> и месалазином	[58]
<i>E. coli</i> (штамм Nissle 1917)	Пилотное	28	Болезнь Крона толстой кишки	Снижение частоты развития рецидивов у пациентов, получавших пробиотический штамм <i>E. coli</i> и преднизолон	[59]
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. salivarius thermophilus</i> (препарат VSL#3)	Открытое	20	Неспецифический язвенный колит в стадии ремиссии	Сохранение ремиссии у 75% пациентов	[60]
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. salivarius thermophilus</i> (препарат VSL#3)	Двойное слепое плацебоконтролируемое	40	Хронический резервуарный илеит (после операции тотальной колэктомии) в стадии ремиссии	Предотвращение развития рецидивов (15% против 100%)	[61]
<i>S. boulardii</i> + месаламин	»	32	Болезнь Крона в стадии ремиссии	Предотвращение развития рецидивов (6% против 38%)	[63]

микробными препаратами. Показано, что *Saccharomyces boulardii* синтезирует протеолитический фермент, который в экспериментах на крысах препятствует реализации эффектов токсина А, продуцируемого *Clostridium difficile* [12].

Инфекции желудочно-кишечного тракта

Инфекция *Helicobacter pylori*

H. pylori представляет собой грамтрицательную микроаэрофильную палочку спиралевидной формы, обладающую способностью колонизировать слизистую оболочку желудка человека. Заболеваниями, ассоциированными с геликобактером, считаются хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка.

Одно из наиболее важных соединений, продуцируемых *H. pylori*, – фермент уреазы. Под действием уреазы происходит гидролиз мочевины с образованием аммония, что приводит к увеличению рН в желудке. Это, в свою очередь, создает благоприятные условия для колонизации слизистой оболочки желудка геликобактером.

Для лечения инфекции *H. pylori* применяются ингибиторы протонного насоса в комбинации с антимикробными препаратами [13]. Однако появляются сообщения о том, что эрадикационная терапия *H. pylori* приводит к нарушению экологического равновесия, заключающемуся в подавлении роста нормальной микрофлоры ротоглотки и кишечника и приводящему к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [14].

В последние годы проведено несколько *in vitro* и *in vivo* исследований роли пробиотиков в лечении инфекции, вызванной *H. pylori* [15]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что пробиотические штаммы лакто- и бифидобактерий, *B. subtilis* подавляют размножение *H. pylori* и нарушают его адгезию [16–18].

В экспериментах на мышах применение *Lactobacillus salivarius* препятствовало колонизации слизистой оболочки желудка геликобактером. Такой же эффект наблюдался после введения культуры *L. salivarius* уже после инокуляции *H. pylori* в слизистую оболочку желудка [19]. Тем не менее результаты исследований у людей оказываются не такими однозначными.

Так, показано, что штаммы *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) и *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 снижали содержание ¹³C в выдыхаемом воздухе, определяемого при проведении дыхательных уреазных тестов, уменьшали активность воспаления слизистой оболочки желудка (штамм LG21), однако исследование биопсийного материала

(штамм La1) не подтверждало эрадикацию *H. pylori* [4, 20]. В то же время в других исследованиях продемонстрирована более высокая частота эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших пробиотики, содержащие *L. acidophilus* [15].

Энтеропатогенные микроорганизмы

Пробиотические штаммы различных микроорганизмов неоднократно исследовались с целью установления возможностей их использования для профилактики или лечения инфекционных диарей, вызванных энтеропатогенными микроорганизмами, такими, как энтеротоксигенные штаммы *E. coli*, *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. Эти возбудители являются основными этиологическими агентами острых диарей у туристов. На их долю приходится около 80% от числа всех случаев диареи с установленной этиологией [21]. По различным оценкам, острая диарея развивается у 10–60% путешественников и в большинстве случаев проходит самостоятельно без лечения [22].

Проведены *in vitro* исследования способности некоторых пробиотических штаммов предотвращать колонизацию кишечника патогенными бактериями. Так, на культуре клеток кишечного эпителия Сасо-2 штамм *L. casei rhamnosus* Lcr35 предотвращал колонизацию различными энтеропатогенами [6]. На другой модели, в качестве которой использовались выделенные из кала кишечные гликопротеины, изучалась способность пробиотиков препятствовать адгезии патогенных штаммов *E. coli* и сальмонелл [23].

Пробиотические штаммы *Lactobacillus* GG и *L. rhamnosus* LC-705 незначительно снижали опосредованную фимбриями S типа адгезию *E. coli*. В то же время адгезия *Salmonella typhimurium* значительно подавлялась такими пробиотическими штаммами, как *L. johnsonii* LJ1 и *L. casei* Shirota. Штамм *Lactobacillus* GG, наоборот, способствовал повышению адгезии *S. typhimurium*. В другом исследовании штамм *Lactobacillus* GG не вызывал ингибирующего эффекта на адгезию *S. typhimurium* к монослою клеток Сасо-2 при нейтральном значении рН среды [24].

Использование культуры бифидобактерий в экспериментах на мышах повышало устойчивость макроорганизма к инфекции, вызванной *S. typhimurium*. Более того, исследователи предположили, что важная роль в этом принадлежит метаболической активности пробиотических штаммов [25].

В эксперименте на мышах, имеющих ген, связанный с дефицитом ИЛ-10, установлено прямое влияние на барьерную функцию кишечного эпителия пробиотика VSL#3, содержащего три штамма

Bifidobacterium spp., четыре штамма *Lactobacillus* spp. и штамм *S. salivarius thermophilus*. Растворимый белковый фактор, синтезируемый бактериями, входящими в состав препарата, изменял проницаемость эпителия и таким образом защищал его от инвазии сальмонеллами [26].

Исследования клинической эффективности пробиотиков у пациентов с инфекционной диареей демонстрируют неоднозначные результаты. В нескольких исследованиях пробиотики не предотвращали развития «диареи путешественников», в то время как в других, несмотря на статистически значимые различия между группой, получавшей лечение, и группой плацебо, клиническая эффективность была расценена как сомнительная [27].

Тем не менее в одном исследовании, где использовались 4 пробиотических штамма *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* и *S. thermophilus*, наблюдалась более низкая частота эпизодов диареи в группе, получавшей пробиотики, по сравнению с таковой в группе плацебо (43% против 71%). Однако вызывает некоторые сомнения дизайн исследования [28].

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у детей в подгруппе пациентов с диареями, вызванными инвазивными микроорганизмами (возбудители – *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Entamoeba* spp.), не выявлено преимуществ использования раствора для оральной регидратации. Не установлено статистически значимых различий и в длительности диареи в группе детей, получавших раствор для оральной регидратации в комбинации с культурой *Lactobacillus* GG, и группе, в которой проводилась только оральная регидратация. В то же время у детей с ротавирусным гастроэнтеритом, получавших указанный пробиотик, зарегистрировано уменьшение продолжительности эпизодов диареи [29].

Исследования некоторых штаммов энтерококков и *S. boulardii* также продемонстрировали ограниченную клиническую эффективность лечения «диареи путешественников» [27, 30]. Важно учитывать при оценке результатов клинической эффективности пробиотиков при инфекциях, вызванных энтеропатогенными микроорганизмами, что в большинстве исследований не идентифицировались возбудители и не устанавливалась этиология диареи.

Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция – одна из основных причин тяжелой диареи у грудных детей и детей раннего возраста как в экономически развитых, так

и в развивающихся странах [31]. Острая диарея вносит значительный «вклад», особенно выраженный в развивающихся странах, в показатель летальности детей грудного возраста.

Результаты исследований в последние годы указывают на то, что в патогенезе ротавирусной инфекции участвуют различные механизмы. Некоторые из них являются общими для вирусных и бактериальных инфекций кишечника [31]. Клинически при ротавирусном энтерите наблюдаются частичное повреждение слизистой оболочки кишечника и нарушение состава нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, что приводит к диарее, в патогенезе которой можно выделить два этапа [32]: первый заключается в развитии осмотической диареи, второй связан с интенсивным ростом и размножением специфических бактерий, продуцирующих уреазу.

Лечение ротавирусного гастроэнтерита заключается в пероральной регидратации. Результаты последних исследований показывают, что сочетание ее с назначением пробиотиков уменьшает продолжительность диареи. Конкретные механизмы действия пробиотических микроорганизмов остаются неизвестными, однако в исследованиях продемонстрировано, что, например, штамм *Lactobacillus* GG изменяет характер иммунного ответа макроорганизма на инфекцию [33].

В двух недавно опубликованных обзорах авторы сделали заключение, что пробиотики, в частности штаммы *Lactobacillus* spp., обладают клинически значимыми преимуществами при лечении ротавирусного гастроэнтерита [34, 35]. Анализ восьми клинических исследований выявил, что многие пробиотики характеризуются дозозависимым эффектом [35]. В большинстве клинических исследований эффективности пробиотиков при лечении ротавирусной инфекции основными наблюдаемыми результатами были уменьшение длительности и частоты диареи [34, 35].

Недавно проведено исследование, в котором изучалась эффективность пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 при лечении диареи у отнятых от свиноматки поросят-сосунков. У поросят, получавших пробиотик, снижалась тяжесть проявлений диареи, вызванной как ротавирусом, так и *E. coli*, что, вероятно, связано с активацией опосредованных иммунной системой защитных механизмов [36].

Еще в 1994 г. изучалась способность штаммов *B. bifidum* и *S. thermophilus* предотвращать развитие нозокомиальной диареи у госпитализированных детей. При использовании препаратов, содержащих оба указанных микроорганизма, снижалась

частота развития острой диареи и выделения из кишечника ротавирусов [37].

В двух других плацебоконтролируемых клинических исследованиях для профилактики диареи использовался штамм *Lactobacillus GG*. В первом исследовании были включены госпитализированные дети грудного возраста, в другое – дети с недостаточным питанием [38, 39]. Профилактический прием культуры *Lactobacillus GG* снижал риск развития нозокомиального ротавирусного гастроэнтерита [38]. Во втором исследовании протективный эффект пробиотика наблюдался главным образом у детей в возрасте старше 17 мес, находившихся на искусственном вскармливании. При этом снижался риск развития как бактериальных, так и вирусных диарей [39].

Антибиотикоассоциированные диареи и инфекция *Clostridium difficile*

Наиболее распространенная нежелательная реакция при применении антимикробных препаратов – *антибиотикоассоциированная диарея* (ААД), частота которой составляет 5–25% [40].

Антибиотики нарушают экологическое равновесие микрофлоры кишечника, что может приводить к размножению в нем таких микроорганизмов, как *C. difficile* и развитию диареи. Клинические проявления инфекции *C. difficile* варьируют от легкой диареи до жизнеугрожающих состояний, таких, как *псевдомембранозный колит* (ПМК) [41].

C. difficile выделяется из кала у 15–25% пациентов с ААД и у 95–100% пациентов с ПМК [41]. У 15–35% пациентов после первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной диареи наблюдаются рецидивы инфекции, которые связаны с длительным персистированием в кишечнике спор возбудителя или с реинфекцией новым штаммом [42]. Исследования показывают, что восприимчивость к этой инфекции определяется характером иммунного ответа макроорганизма на токсины, продуцируемые *C. difficile* [43].

Недавно опубликовано несколько обзоров клинических исследований эффективности живых пробиотических микроорганизмов при лечении и профилактике ААД [27, 40]. Авторы подчеркивают, что препараты, содержащие *S. boulardii*, предотвращают развитие нежелательных явлений, связанных с назначением антибиотиков. Однако требуются дополнительные хорошо организованные исследования, чтобы выяснить конкретные механизмы действия и истинное клиническое значение этих препаратов.

Проведен ряд клинических исследований возможности использования штамма *Lactobacillus GG*

для профилактики ААД у детей, получавших различные антимикробные препараты. В одном исследовании у госпитализированных детей с инфекциями дыхательных путей, получавших антибиотики, частота эпизодов диареи оказалась ниже в группе, получавшей *Lactobacillus GG* (5%), по сравнению с таковой в группе плацебо (16%) [44]. В другом исследовании у детей, получавших антибактериальную терапию по поводу острых инфекций, частота эпизодов диареи в группе, получавшей пробиотик, составила 8%, а в группе плацебо – 26% [45].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование у госпитализированных взрослых пациентов не продемонстрировало преимуществ использования штамма *Lactobacillus GG* с точки зрения его влияния на частоту развития острой диареи [46]. Так, диарея развилась у 29% пациентов, получавших *Lactobacillus GG*, и у 30% – в группе плацебо. Различий в частоте диареи у пациентов, получавших β -лактамы и леченных антибиотиками других групп, не выявлено.

В ряде исследований доказана способность некоторых пробиотических микроорганизмов, особенно *S. boulardii*, предотвращать развитие рецидивов *C. difficile*-ассоциированной диареи. Проведено несколько исследований, имевших целью изучить эффективность штамма *Lactobacillus GG* у пациентов с рецидивирующим течением инфекции *C. difficile*, однако по дизайну они не были рандомизированными, двойными слепыми и плацебоконтролируемыми.

Ряд исследований на крысах и людях позволил предположить, что *S. boulardii* препятствует реализации эффектов токсинов, продуцируемых *C. difficile*, путем их ферментативного расщепления с помощью сериновой протеазы [12, 47]. У пациентов с рецидивирующим течением *C. difficile*-ассоциированной диареи, получавших традиционную антибактериальную терапию (ванкомицин и/или метронидазол) в сочетании с культурой *S. boulardii*, отмечалась более низкая частота рецидивов (26%) по сравнению с таковой у пациентов, получавших только антибиотик(и), – 45% [48]. В то же время не выявлено преимуществ использования *S. boulardii* у пациентов с первым эпизодом инфекции *C. difficile*.

В 2000 г. проведено исследование, целью которого являлись стандартизация дозы и длительности антимикробной терапии у пациентов с рецидивирующим течением *C. difficile*-ассоциированной диареи. Показано, что частота рецидивов снижается только при сочетании препаратов *S. boulardii* с высокой дозой ванкомицина (2 г/сут), в то время как применение *S. boulardii* в комбинации с низки-

ми дозами ванкомицина (0,5 г/сут) или метронидазола (1 г/сут) оказывается неэффективным [49].

Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это хронические рецидивирующие воспалительные процессы, поражающие преимущественно толстую или тонкую кишку, включающие такие нозологические формы, как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона [50].

Этиология ВЗК неизвестна, хотя имеются доказательства того, что главную роль играет неадекватная реакция иммунной системы на бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры кишечника.

Патогенез ВЗК состоит из *трех* взаимосвязанных звеньев:

- 1) наследственной предрасположенности;
- 2) микрофлоры кишечника, выступающей в качестве внутрикишечных антигенов и инициирующей развитие аутоиммунного процесса;
- 3) опосредованного иммунной системой повреждения тканей [51].

Лечение ВЗК, как правило, направлено на изменение иммунологической реактивности макроорганизма [52]. Влияние на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта путем использования пробиотиков рассматривается в качестве возможной терапевтической альтернативы [51–53].

В экспериментах на мышах, дефицитных по гену *интерлейкина-10* (IL-10), показано, что искусственное заселение просвета толстой кишки лактобактериями восстанавливает нормальные адгезивные свойства слизистой оболочки, предотвращая тем самым развитие колита [54].

Однако использование монокультуры *Lactobacillus* spp. уже на фоне развившегося колита продемонстрировало значительно более низкую эффективность. Показано, что у дефицитных по гену IL-10 мышей с язвенным колитом комбинированный пробиотик VSL#3, содержащий три штамма *Bifidobacterium* spp., четыре штамма *Lactobacillus* spp. и штамм *S. salivarius thermophilus*, может быть эффективно использован в качестве основной терапии [26].

Установлено, что указанный препарат непосредственно влияет на барьерную функцию кишечного эпителия. Кроме того, высказано предположение, что при лечении ВЗК клинически эффективным может стать созданный с помощью генной инженерии штамм *L. lactis*, синтезирующий IL-10 в просвет кишечника [55].

В исследовании у детей продемонстрирован иммуностимулирующий эффект штамма *Lactobacillus* GG, проявляющийся исключительно при болезни Крона, который может иметь значение для терапии,

так как восстанавливает местный иммунологический барьер слизистой оболочки кишечника [56].

В двух клинических исследованиях у пациентов с неспецифическим язвенным колитом в стадии обострения лечение пробиотическим штаммом *E. coli* (Nissle 1917) оказалось таким же эффективным, как и поддерживающая терапия месалазином [57, 58]. Этот же штамм прошел пилотное исследование у пациентов с болезнью Крона, при этом лечение снижало риск развития рецидивов и необходимость использования глюкокортикоидов [59].

Пробиотик VSL#3 изучался в открытом клиническом исследовании у пациентов с неспецифическим язвенным колитом. Обнаружено, что микроорганизмы, содержащиеся в препарате, колонизируют различные отделы кишечника, в связи с чем предполагается, что этот пробиотик может быть эффективно использован как средство поддерживающей терапии у пациентов с аллергией на препараты 5-аминосалициловой кислоты [60].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 40 пациентов с хроническим резервуарным илеитом (после операции тотальной колэктомии с наложением илеоанального анастомоза) в стадии клинико-эндоскопической ремиссии получали поддерживающую терапию препаратом VSL#3 в течение 9 мес [61]. У 3 пациентов из группы, получавшей пробиотик (15%), и у всех 20 пациентов из группы плацебо (100%) в период наблюдения возникли рецидивы заболевания.

Той же исследовательской группой при изучении сравнительной эффективности VSL#3 и месаламина в качестве препаратов для профилактики рецидивов у пациентов, оперированных по поводу болезни Крона, получены многообещающие результаты, однако только некоторые из них были подтверждены [62].

В другом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности поддерживающей терапии месаламином и комбинацией месаламин + *S. boulardii* у пациентов с болезнью Крона в стадии ремиссии [63].

В течение 6 мес наблюдения рецидивы заболевания развились у 6 из 16 пациентов, получавших стандартную терапию, и всего у 1 из 16 пациентов, получавших месаламин в комбинации с *S. boulardii*. Назначение пробиотика не только предотвращало развитие рецидивов, но и улучшало другие клинические показатели.

Заключение

Клиническая значимость и механизмы действия пробиотиков с точки зрения возможностей их использования для профилактики и лечения кишеч-

ных инфекций остаются недостаточно изученными.

Получены многообещающие результаты опытов *in vitro* и на животных. Однако часто они не согласуются с данными исследований у людей. Одним из объяснений этого обстоятельства может быть то, что при поиске клинически эффективных биотерапевтических препаратов использовались различные виды и штаммы микроорганизмов.

Многочисленные исследования эффективности препаратов, содержащих *Lactobacillus GG*, также дали противоречивые результаты. Отсутствие стандартизации протоколов исследования с точки зрения использованных концентраций микроорганизмов и длительности терапии также можно отнести к факторам, препятствующим получению достоверных данных.

Наиболее обнадеживающие результаты, полученные на сегодняшний день, касаются использования пробиотиков для лечения острого гастроэнтерита у детей, в частности ротавирусной инфекции, а также применения *S. boulardii* для профилактики ААД. Как правило, в перечисленных исследованиях не изучались показатели фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, их безопасность и не оценивался риск развития резистентности к антимикробным препаратам.

В настоящее время требуются проведение хорошо организованных адекватных клинических исследований и дальнейшее подтверждение результатов уже выполненных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований.

Литература

- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66:365-78.
- Havenaar R., Huis in't Veld J.H.J. Probiotics: a general view. In: Wood B.J.B., editor. *The lactic acid bacteria in health and disease*. Amsterdam: Elsevier; 1992.p.1-200.
- Metchnikoff E. *The prolongation of life*. New York: GP Putnam's Sons; 1907.
- Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H., et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus (johnsonii)* La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999;60:203-9.
- Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1231-3.
- Forestier C., De Champs C., Vatoux C., Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus: in vitro* adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol* 2001;152:167-73.
- Sanders M.E. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *J Nutr* 2000;130:384S-90S.
- Franz C.M., Holzapfel W.H., Slites M.E. Enterococci at the crossroads of food safety. *Int J Food Microbiol* 1999;47:1-24.
- Lund B., Edlund C. Probiotic *Enterococcus faecium* strain is a possible recipient of the *vanA* gene cluster. *Clin Infect Dis* 2001;32:1384-5.
- Davidson J.N., Hirsch D.C. Bacterial competition as a means of preventing diarrhoea in pigs. *Infect Immunol* 1976;13:1773-4.
- Hoа N.T., Baccigalupi L., Huxham A., et al. Characterization of *Bacillus* species used for oral bacteriotherapy and bacteriophylaxis of gastrointestinal disorders. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:5241-7.
- Castagliuolo I., Qiu B.S., Lamont J.T., Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996;64:5225-32.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2 – consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;16:167-80.
- Adamsson I., Edlund C., Nord C.E. Microbial ecology and treatment of *Helicobacter pylori* infections: review. *J Chemother* 2000;12:5-16.
- Cremonini F., Canducci F., Di Caro S., et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role for probiotics. *Digest Dis* 2001;19:144-7.
- Midolo P.D., Lambert J.R., Hull R., Luo F., Grayson M.L. *In vitro* inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995;79:475-9.
- Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Otori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;32:105-10.
- Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B., et al. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3156-61.
- Kabir A.M., Aiba Y., Takagi A., Kamiya S., Miwa T., Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997;41:49-55.
- Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K., Takagi A., Miwa T., Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:709-10.
- Adachi J.A., Ostrosky-Zeichner L., DuPont H.L., Ericsson C.D. Empirical antimicrobial therapy for traveller's diarrhoea. *Clin Infect Dis* 2000;31:1079-83.
- Sanders J.W., Tribble D.R. Diarrhoea in the returned traveler. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:304-14.
- Tuomola E.M., Owehand A.C., Salminen S.J. The effect of probiotic bacteria on adhesion of pathogens to human intestinal mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:137-42.

24. Lehto E.M., Salminen S.J. Inhibition of *Salmonella typhimurium* adhesion to Caco-2 cell cultures by *Lactobacillus* strain GG spent culture supernate: only a pH effect. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997;18:125-32.
25. Asahara T., Nomoto K., Shimizu K., Watanuki M., Tanaka R. Increased resistance of mice to *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* infection by symbiotic administration of bifidobacteria and transgalactosylated oligosaccharides. *J Appl Microbiol* 2001;91:985-96.
26. Madsen K., Cornish A., Soper P., et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580-91.
27. Lewis S.J., Freedman A.R. Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:807-22.
28. Black F.T., Anderson P.L., Orskov J., Gaarslev K., Laulund S. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhoea. *Travel Med* 1989;7:333-5.
29. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M., et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54-60.
30. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;7(Suppl):430S-6S.
31. Ciarlet M., Estes M.K. Interactions between rotavirus and gastrointestinal cells. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:435-41.
32. Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H., Ling W.H., Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Digest Dis Sci* 1994;39:2595-600.
33. Kaila M., Isolauri E., Soppi E., Virtanen E., Laine S., Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhoea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992;32:141-4.
34. Szajewska H., Mrukowicz J.Z. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhoea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(Suppl 2):S17-25.
35. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-84.
36. Shu Q., Qu F., Gill H.S. Probiotic treatment using *Bifidobacterium lactis* HN019 reduces weanling diarrhoea associated with rotavirus and *Escherichia coli* infection in a piglet model. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;3:171-7.
37. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A., Yolken R.H. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046-9.
38. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z., Armanaska M., Mikotajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhoea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361-5.
39. Oberhelman R.A., Gilman R.H., Sheen P., et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhoea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134:15-20.
40. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:521-6.
41. Barbut F., Petit J.C. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:405-10.
42. Barbut F., Richard A., Hamadi K., Chomette V., Burghoffer B., Petit J.C. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Clin Microbiol* 2000;38:2386-8.
43. Kyne L., Kelly C.P. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Gut* 2001;49:152-3.
44. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhoea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64.
45. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonsson D.L., et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr* 1999;135:564-8.
46. Thomas R.M., Litin S.C., Osmon D.R., et al. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhoea: a randomised, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76:883-9.
47. Castagliuolo I., Riegler M.F., Valenick L., Lamont J.T., Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999;67:302-7.
48. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al. A randomised placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *J Am Med Assoc* 1994;271:1913-8.
49. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-7.
50. Linskens R.K., Huijsdens X.W., Savelkoul P.H.M., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Meuwissen S.G.M. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(Suppl. 234):29-40.
51. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-9.
52. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnosics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001;120:622-35.
53. Mutlu E.A., Farhadi A., Keshavarzian A. New developments in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2002;11:365-85.
54. Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D., Tavernini M.M., Fedorak R.N. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999;116:1107-14.
55. Steidler L., Hans W., Schotte L., et al. Treatment of

- murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000;289:1352-5.
56. Malin M., Suomalainen H., Saxelin M., Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus* GG. *Ann Nutr Metab* 1996;40:137-45.
57. Rembecken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M., Chalmers D.M., Axon A.T.R. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.
58. Kruis W., Schutz E., Frick P., Fixa B., Judmaier G., Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853-8.
59. Malchow H.A. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653-8.
60. Venturi A., Gionchetti P., Rizzello F., et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
61. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
62. Campieri M., Rizzello F., Venturi A., et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs. mesalazine. *Gastroenterology* 2000;118:A4178.
63. Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M., Testoni P.A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digest Dis Sci* 2000;45:1462-4.