

Терапевтический эффект пробиотиков

В.М. Бондаренко¹, О.В. Рыбальченко²

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, ²Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург

Общие положения

Пробиотические препараты принято подразделять на три основные группы: пробиотики, пребиотики и синбиотики [1–7]. Пробиотики – это живые микроорганизмы, оказывающие при естественном способе введения позитивное воздействие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры. Пребиотики – это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивное влияние на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника. В эту группу входят препараты, относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам, но обладающие общим свойством – стимулировать рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника. Синбиотики – это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков [7–9].

Основные механизмы позитивного воздействия на организм пробиотических штаммов связаны с конкуренцией симбиотических бактерий за питательные вещества и рецепторы адгезии на эпителии; с подавлением роста патогенных и условно патогенных микроорганизмов и развития их биопленок за счет синтеза различных антибиотикоподобных веществ, лизоцима, органических кислот, включая короткоцепочечные жирные кислоты; с ингибированием транслокации бактерий и их токсинов из просвета кишечника в лимфу и системный кровоток; с усилением функции врожденного иммунитета слизистой кишечника (адьювантный эффект, увеличение продукции IgA, стимуляция фагоцитоза и синтеза цитокинов); с увеличением непроницаемости кишечника в местах межклеточной стыковки; с регуляцией перистальтики кишечника и секреции слизи [1–9].

Наблюдаемое в настоящее время увеличение частоты и тяжести острых инфекционных заболеваний, торпидное течение и хронизация воспалительного процесса в ряде случаев связаны с развившимся дисбактериозом кишечника, сопровождающим основную болезнь. При дисбиотическом состоянии часто возникают дисфункции желудочно-кишечного тракта, которые могут сопровождаться признаками аллергии, возникновением аллергодерматозов и нейродермитов, степень выраженности которых в разных случаях различна [1, 2, 9]. Дисбактериоз кишечника – это клинко-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биоценоза, транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, а также метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами. При установлении диагноза желудочно-кишечной патологии с сопутствующими микробиологическими изменениями действие врача должно быть направлено на терапию основного заболевания и устранение факторов, вызывавших нарушение нормальной микрофлоры [2].

Цель настоящей работы – анализ данных о терапевтическом эффекте пробиотиков, зарегистрированных в качестве лекарственных средств.

Клинический эффект

Пробиотики широко применяются при различных заболеваниях. Основные пробиотические препараты хорошо известны. Это бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, пробифор (*B. bifidum*), бифилонг (*B. bifidum* и *B. longum*), бифилиз (*B. bifidum* с лизоцимом), бификол (*B. bifidum* и *E. coli*), лактобактерин (*L. plantarum* 8PA-3), флорин форте (*B. bifidum* и *L. plantarum*), бифиформ для взрослых (*B. longum* и *Enterococcus faecium*), линекс (*B. infantis*, *L. acidophilus* и *E. faecium*) [1–9, 15, 22, 28, 30].

В наблюдениях с производственными штаммами бифидобактерий в контролируемом двойном слепом исследовании на 18 практически здоровых добровольцах старческого возраста (старше 62 лет) изучено содержание бифидобактерий, вводимых в составе синбиотика, содержащего *B. bifidum* BB-02, *B. lactis* BL-01 и инулин. С помощью метода количественной Real-time ПЦР проводили исследование фекалий за 1 неделю до приема, в течение 3–5 недель во время приема и через 6 и 8 недель после окончания приема. Введенные бифидобактерии сохранялись в пробах фекалий в течение 3 недель после отмены, при этом отмечено значительное увеличение копий генов 16S рРНК *B. bifidum*, *B. lactis* и эндогенных бифидобактерий [14].

Производственные штаммы лактобацилл *L. plantarum* 8PA-3, *L. fermentum* 90-4C и *L. rhamnosus* GG продуцируют бактериоциноподобные вещества. Показано, что жизнеспособные бактерии *L. rhamnosus* GG и их антигены стимулируют синтез IgA, увеличивают на 30% рост *B. lactis* Bb-12 in vitro. В присутствии *L. rhamnosus* GG адгезия *B. lactis* Bb-12 к слизистой повышается с 31 до 39% у здоровых детей и с 26 до 44% у больных с ротавирусной диареей [3].

При использовании производственного штамма *L. plantarum* 299v в строго контролируемых клинических испытаниях на 40 больных была показана эффективность использования пробиотика при синдроме раздраженного кишечника. В результате лечения у всех больных отмечалось уменьшение абдоминальных болей в сравнении с получавшей плацебо группой. При этом наблюдали тенденцию к нормализации частоты стула у 6 из 10 страдающих запорами больных, принимающих пробиотик, по сравнению с контрольной группой (у 2 из 11 больных). В общем, у 95% пациентов, получающих пробиотик, было улучшение по всем симптомам, сопутствующим синдрому раздраженного кишечника, против 15% больных в контрольной группе. В других клинических испытаниях с этим же штаммом лактобацилл была проведена оценка пробиотикотерапии на 103 критически больных. Пациенты получали per os препарат, содержащий *L. plantarum* 299v, в дополнение к базовой терапии. Пробиотик не оказал видимого влияния на колонизацию кишечника условно патогенными энтеробактериями, проницаемость кишечной стенки и уровень эндотоксина (ЛПС)

в системном кровотоке критически больных, что определяло отсутствие существенных различий между этими группами в показателях смертности и септицемии. По-видимому, неэффективное применение пробиотика в данном случае связано с наличием у таких больных выраженного иммунодефицитного состояния [26].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании было оценено состояние больных, находившихся в палатах интенсивной терапии, при включении в комплексную терапию синбиотика, содержащего жизнеспособные бактерии *B. lactis* Bb 12, *L. acidophilus* La5, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* и пребиотик (олигофруктоза). Данные, полученные в общей сложности на 90 больных, распределенных на 2 группы по 45 человек в каждой (основную и плацебо), через 1 неделю терапии показали значительное снижение количества условно патогенных бактерий в назогастральных аспиратах основной группы больных, хотя показатели септических осложнений и летального исхода были практически без изменений [19].

В 25-коечном отделении интенсивного наблюдения в Бюливи был исследован профилактический эффект орального приема *B. infantis* и *L. acidophilus* в отношении развития у новорожденных некротизирующего энтероколита. Все 1237 новорожденных, находившихся в течение года в отделении, получали ежедневно по 250 млн живых клеток пробиотиков. В качестве контроля использовали наблюдения 1282 новорожденных, прошедших отделение в предыдущем году. В опытной группе, получавшей пробиотики, было 34 случая развития некротизирующего энтероколита, в контроле – 85. Смертельных исходов при некротизирующем энтероколите в группе пробиотиков было 14, в контрольной – 35 ($p < 0,005$) [21].

Двойные слепые клинические испытания пробиотика GG при антибиотик-ассоциированной диарее показали хороший терапевтический эффект препарата [30]. Эффект выявлен также при терапии атопического дерматита у детей раннего возраста [22, 23]. Получен хороший эффект и при терапии некротизирующего энтероколита [16], различных воспалительных процессов в кишечнике [20, 29], псевдомембранозном колите, вызванном *C. difficile*, на фоне эрадикации *H. pylori* [13]. В России пробиотик «Колибактерин», изготавливаемый на основе *E. coli* M-17, широко применяется в медицинской практике уже более 60 лет, в то время как в Германии и многих странах Европы аналогичный пробиотик Mutaflor – около 100 лет. При ротавирусной диарее положительный эффект показан при назначении отечественных пробиотических препаратов из штаммов *B. bifidum* и *L. plantarum* [9, 12] и за рубежом – из штаммов *L. rhamnosus* GG и *Lactobacillus reuteri* [21, 25, 31].

За рубежом при сравнительном рандомизированном контролируемом лечении язвенного колита пробиотиком из штамма *E. coli* и химиотерапевтическим препаратом (месалазином) показан эффект колибактерина [27].

В России на миллионах пациентов показан лечебно-профилактический эффект различных отечественных пробиотических препаратов, в том числе бифидумбактерина, бифилиза, бифидумбактерина форте, пробифора, бификола, лактобактерина, ацилакта, аципола [1, 4–9]. Отсутствие эффекта при терапии препаратом из *Saccharomyces boulardii* антибиотикоиндуцированной диареи, обусловленной *Clostridium difficile*, было продемонстрировано в контролируемом рандомизированном испытании в Англии при полном обследовании 69 взрослых больных [24].

В заключение следует отметить, что в контролируемых исследованиях установлен клинический эффект пробиотиков, выражающийся в подавлении инфекции и восстановлении нарушенной нормальной микрофлоры при лечении дисбактериоза кишечника. Установлены механизмы благоприятно-

го действия пробиотиков. Методами молекулярной биологии подтверждена выживаемость с последующей адгезией к мукозной оболочке и размножением перорально вводимых бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике. В двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследованиях показана эффективность пробиотиков, что позволило включить их в реестр лечебно-профилактических средств. Дальнейший прогресс в изучении молекулярных механизмов терапевтического действия пробиотиков является важным для разработки рациональных способов их применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Поликомпонентные пробиотики: механизм действия и терапевтический эффект при дисбиозах кишечника // Фарматека. – 2005. – Т. 20, № 115. – С. 46–54.
2. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. – С. 437–443.
3. Бондаренко В.М. Роль условно патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. – М.: Триада, 2007. – 64 с.
4. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР, 2007.
5. Бондаренко В.М., Шапошникова Л.И. Клинический эффект симбиотических биокомплексов, содержащих физиологически активные клетки бифидобактерий и лактобацилл. – М.: Триада, 2007. – 96 с.
6. Бондаренко В.М. и др. // БиоПрепараты. – 2003. – Т. 3. – С. 2–5.
7. Бондаренко В.М. и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – Т. 3. – С. 83–87.
8. Воробьев А.А. и др. // Вестник РАМН. – 2004. – Т. 2. – С. 13–17.
9. Грачева Н.М., Бондаренко В.М. // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 2. – С. 53–58.
10. Суханов Б.П., Керимова М.Г. // Вопросы питания. – 2004. – Т. 1. – С. 40–42.
11. Ткаченко Е.И. // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 2. – С. 67–71.
12. Феклисова Л.В. // Вестник РАМН. – 2005. – Т. 12. – С. 17–24.
13. Armuzzi A. et al. Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 163–169.
14. Bartosch S. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 28–37.
15. Bellomo G. et al. // Curr. Ther. Res. – 1980. – Vol. 28. – P. 927–936.
16. Dai D., Walker W. // Adv. Pediatr. – 1999. – Vol. 46. – P. 353–382.
17. Duggan Ch. et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 75. – P. 789–808.
18. Fokacznny C. // J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 38, No. 6. – P. 547–555.
19. Jain P.K. et al. // Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 23, No. 4. – P. 467–475.
20. Gionchetti et al. // J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 15. – P. 489–493.
21. Hoyos A. // Int. J. Inf. Dis. – 1999. – Vol. 3. – P. 197–202.
22. Isolauri E. et al. // Gut. – 2002. – Vol. 50 (Suppl. 3). – P. 54–59.
23. Isolauri E. et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30. – P. 1604–1610.
24. Lewis S., Potts L., Barry R. // J. Infect. – 1998. – Vol. 36. – P. 171–174.
25. Majamaa H., Isolauri E. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1997. – Vol. 99. – P. 179–185.
26. McNaught C.E. et al. // Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 24, No. 2. – P. 211–219.
27. Rembacken B.J. et al. // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 635–639.
28. Salminen S. et al. // Br. J. Nutr. – 1998. – Vol. 80 (Suppl.). – P. S147–S171.
29. Shanahan F. // Inflamm. Bowel. Dis. – 2000. – Vol. 6. – P. 107–115.
30. Vanderhoof J.A. et al. // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 135, No. 5. – P. 535–537.
31. Weizman et al. // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 5–9.