

# III Украинская гастроэнтерологическая неделя: современный взгляд на применение пробиотиков

**В рамках III Украинской гастроэнтерологической недели, состоявшейся 24-25 сентября в г. Киеве, был проведен сателлитный симпозиум компании «Сандоз», посвященный различным аспектам применения пробиотиков в гастроэнтерологической практике.**

Заместитель начальника кафедры инфекционных заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, кандидат медицинских наук Сергей Михайлович Захаренко (г. Санкт-Петербург, Россия) рассмотрел вопрос об одновременном применении антибиотиков и пробиотиков.

— На сегодняшний день спектр применения антимикробных препаратов (АМП) вышел за рамки классических инфекционных заболеваний. Этот класс лекарственных средств широко используется не только инфекционистами, но и гастроэнтерологами, при этом схемы применения АМП основываются на опыте лечения классических инфекций, что часто оказывается неэффективным и негативно влияет на кишечную микрофлору.



Спектр применения пробиотиков с доказанной эффективностью сегодня также значительно расширился. Эти лекарственные средства применяются при запорах, мочекаменной болезни, диарее различного генеза, сахарном диабете, гиперхолестеринемии, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), онкологических заболеваниях, печеночной энцефалопатии, алкогольной болезни печени и многих других патологиях. Помимо нормализации состояния микрофлоры кишечника, пробиотики могут воздействовать и на ключевые звенья патогенеза заболевания, оказывать влияние на ключевые механизмы действия основного лекарственного препарата, дополнять и усиливать его эффект.

На сегодняшний день применение комбинации антибиотика и пробиотика позволяет избежать развития дисбаланса микроорганизмов, нейтрализовать побочные эффекты антибактериальной терапии, усилить санитизирующий эффект АМП при острых кишечных инфекциях (ОКИ), сократить длительность симптомов ОКИ, предупредить реинфекцию и рецидивирование при ОКИ, снизить вероятность формирования полимикробных ассоциаций.

Залогом успешного одновременного применения антибиотика и пробиотика является субпороговая концентрация АМП в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и/или определенная устойчивость пробиотика к антибактериальному препарату. Важно помнить, что не все антибиотики создают эффективные концентрации в кишечнике, в частности это касается парентеральных препаратов. При пероральном применении АМП существует временной интервал, в котором концентрация антибиотика в кишечнике минимальна, что можно использовать для

приема пробиотика. Некоторые штаммы живых бактерий, входящие в состав пробиотических препаратов, характеризуются устойчивостью к АМП.

68,4% пробиотических штаммов лактобацилл (R. Temmerman et al., 2003) устойчивы к двум и более АМП, в частности к канамицину (81%), тетрациклину (29,5%), эритромицину (12%), хлорамфениколу (8,5%). Более того, в некоторых исследованиях лактобациллы проявляли устойчивость к таким антибактериальным препаратам, как имипенем, тазобактам (M.K. Salminen et al., 2006). Два итальянских исследования (CLSI M-45 A и CLSI M-100-S17), результаты которых были опубликованы в 2008 г. (G. Blandino et al., 2008), продемонстрировали, что под воздействием АМП сохраняется не только жизнеспособность некоторых бактерий, входящих в состав пробиотиков, но и их клиническая эффективность, что позволило сделать вывод о возможности и необходимости одновременного применения данных антагонистических классов препаратов.

Среди пробиотических микроорганизмов во всем мире наиболее широко используются энтерококки. Вирулентность энтерококков обусловлена наличием так называемых островков вирулентности, состоящих из 154 тыс. нуклеотидных пар генов, кодирующих факторы вирулентности (цитоллизин, фактор агрегации, поверхностный белок и т.д.). Если же штамм не имеет такого островка в геноме, он не опасен. Кроме того, молочнокислые энтерококки, входящие в состав пробиотиков, не адаптированы к длительной персистенции в организме человека, являясь производственными штаммами, исходно селекционированными для создания пищевых продуктов. Исследование штаммов данных микроорганизмов выявило низкий уровень их генетической компетентности по сравнению с индигенными штаммами.

Эффективность одновременного применения пробиотиков и АМП была продемонстрирована в клиническом исследовании J. Lighthouse et al. (2004), в котором приняли участие пациенты с HCV-циррозом печени. Они были разделены на три группы: пациенты 1-й группы принимали антибактериальный препарат рифаксимин 400 мг 3 р/сут 14 дней, 2-й — симбиотик SCM-III (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium*) 10 мл 3 р/сут 14 дней, 3-й — рифаксимин 400 мг 3 р/сут 7 дней + симбиотик SCM-III в течение 5 нед. Один раз в неделю проводился контроль уровня бензодиазепинов (BZD), остаточного азота и эндотоксина в крови. В группе монотерапии рифаксимином было обнаружено существенное снижение уровня BZD к 4-й неделе после начала лечения с достижением исходного уровня на 6-й неделе, значительное уменьшение

концентрации остаточного азота и умеренное — эндотоксина. Во 2-й группе наблюдалось снижение уровня BZD в первые 2 недели с последующим повышением на 3-й, незначительное уменьшение содержания остаточного азота и значительное — эндотоксина. У пациентов 3-й группы наблюдалось достоверное снижение уровня BZD, остаточного азота и эндотоксина в крови на протяжении всех 6 нед наблюдения.

Существуют данные, свидетельствующие, что на фоне использования пробиотиков, в частности содержащих лактобактерии, наблюдается нарушение межклеточных взаимодействий кишечной палочки. Также было показано, что бифидобактерии способны повышать эффективность эрадикации *H. pylori* при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Эти данные подтверждают и результаты исследования зарубежных авторов (K.I. Wang et al., 2004), в ходе которого 59 пациентов, инфицированных *H. pylori*, принимали йогурт с лактобациллами (La5) и бифидобактериями (Bb12) 230 мл 2 р/сут в течение 6 нед, а 11 (группа сравнения) — ферментированное молоко по той же схеме. После лечения проводился уреазный тест, иммуноферментный анализ с определением IgG к *H. pylori* и гистологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка. Было показано, что эффективность лечения по этим трем показателям у пациентов, принимавших йогурт, была значительно выше по сравнению с группой контроля.

Изучался также вопрос оптимального времени для начала терапии пробиотиками при эрадикации *H. pylori*. Было показано, что у пациентов, получавших пробиотики с 1-го дня антибиотикотерапии, в отличие от лиц, принимавших плацебо, не происходит существенного увеличения количества факультативных анаэробов в кишечнике. Замена плацебо пробиотиком на 8-й день лечения приводила к снижению их титров. Прием пробиотиков после курса АМП уже на фоне активного развития патогенной микрофлоры был малоэффективным.

Исследование профессора А.И. Хавкина (2007) показало уменьшение выраженности проявлений абдоминального синдрома (вздутие, урчание, боль в животе) при использовании Линекса у детей, которым проводилась антихеликобактерная терапия. Его эффективность была выше по сравнению как с плацебо, так и с препаратами лактулозы.

Комплексное применение АМП и пробиотика приводит к снижению частоты и выраженности нежелательных лекарственных реакций, негативного влияния антибактериального препарата на микробиоценоз кишечника, способствует повышению compliance и эффективности терапии.

Наиболее важными микробиологическими агентами, применяемыми в комплексе с антибактериальными препаратами, являются лактобациллы и бифидобактерии.

В исследовании профессора Н.М. Грачевой (2007) изучалась эффективность комплексного применения антибактериальных препаратов и пробиотиков в лечении ОКИ, в частности трехкомпонентного препарата Линекс и монопрепаратов лакто- и бифидобактерий. Использование Линекса характеризовалось более быстрым исчезновением симптомов и нормализацией микробиоценоза тонкого кишечника.



Более того, при морфологических исследованиях было выявлено, что на фоне приема Линекса наблюдалась выраженная активность репаративных процессов в слизистой оболочке толстой кишки.

В исследовании профессора С.В. Бельмера (2004) было показано, что профилактическая эффективность Линекса в отношении антибиотикоассоциированных диарей составляет 54,5%. Применение этого препарата при диарее после антибактериальной терапии в течение 7 дней позволяло нормализовать стул в 74,1% случаев, 14 дней — в 85,2% случаев, 3 недели — у 90% (оптимальная рекомендованная продолжительность лечения). Полная нормализация микрофлоры наблюдалась у 55,6% больных, у остальных отмечалось значительное ее улучшение.

В 2009 г. были опубликованы результаты масштабного метаанализа (E. Pitsoni et al., 2009), который включил 9 рандомизированных исследований, изучавших возможности применения пробиотиков среди пациентов хирургических стационаров в послеоперационный период. Было показано, что частота развития госпитальных пневмоний, холангита и других инфекционных заболеваний, а также средняя длительность пребывания в стационаре и продолжительность антибиотикотерапии после операции были меньше в группе больных, получавших пробиотики.

Исследования оптимальной дозы пробиотических организмов показывают, что позитивные эффекты проявляются при содержании в препарате  $10^6$ - $10^9$  микроорганизмов. При острой диарее предпочтительнее использовать более высокие дозы пробиотика.

