

# 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, оказывая 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.



**Руководитель отделения гастроэнтерологии Института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Галина Дмитриевна Фадеевко** представила доклад «Возможности пробиотиков при заболеваниях ЖКТ».



— Ни для кого не секрет, что кишечная микрофлора играет важную роль в жизнедеятельности человека. Она принимает участие во внутрипросветном пищеварении, образовании продуктов метаболизма

белка (индола, скатола, фенола), регулирующих перистальтику кишечника, синтезе аминокислот, белков, витаминов. Кроме того, лакто- и бифидобактерии вырабатывают антиканцерогенные и антиоксидантные вещества, участвуют в реализации иммунных реакций, продуцируют агенты с антибактериальной активностью (короткоцепочечные жирные кислоты, лактоферрин, лизоцим). Продукты метаболизма молочнокислых бактерий — уксусная, янтарная, муравьиная кислоты — обеспечивают внутрикишечный pH 4,0–3,8, необходимый для торможения роста патогенных микроорганизмов.

Традиционно пробиотики применяются с целью профилактики и лечения диареи различной этиологии (инфекционной, антибиотикоассоциированной и пр.), лечения синдрома избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке, синдрома избыточного газообразования и кишечной колики. На сегодняшний день спектр применения этих препаратов расширился и включает атопические и аллергические заболевания, респираторные и урогенитальные инфекции, гиперхолестеринемия, синдром раздраженного кишечника (СРК), ВЗК, печеночную энцефалопатию. Кроме того, пробиотики незаменимы при проведении эрадикации *H. pylori*.

В нескольких исследованиях (A.F. Mattar, 2001; M. Strus, 2001; P. Naberg, 2004) было показано, что лактобактерии продуцируют антимикробные субстанции, подавляющие рост патогенных микроорганизмов, в том числе и *H. pylori*. Было показано повышение эффективности антихеликобактерной терапии при использовании пробиотиков, содержащих лактобактерии (F. Canducci, 2000; B.S. Sbeu, 2002). Кроме того, добавление лактобактерий к антихеликобактерной терапии снижает частоту побочных эффектов последней (A. Saggiolo, 2005). Использование пробиотиков приводило к уменьшению числа рецидивов дуоденальных язв в течение 3 лет в более чем 2 раза (Л. Точилловская, 2009). Применение Линекса в лечении язвенной болезни и гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, у детей позволило снизить частоту побочных эффектов антибиотикотерапии более чем в 2,5 раза (Н.С. Жихарева и др., 2006), повысить степень эрадикации *H. pylori* (Е. Ликова, В. Бондаренко и др., 1998; Ф. Хавкин, 2003; De Borton et al., 2007).

Таким образом, при одновременном использовании с антибактериальными препаратами пробиотики повышают эффективность эрадикации *H. pylori* и уменьшают число побочных эффектов антибиотикотерапии. Включение в схему терапии пробиотика перспективно и эффективно у пациентов, инфицированных полирезистентными

штаммами данного микроорганизма.

Стандартная фармакологическая коррекция СРК включает использование спазмолитиков, антидепрессантов, слабительных или противодиарейных препаратов (в зависимости от формы заболевания), агонистов и антагонистов рецепторов серотонина. Альтернативная фармакологическая коррекция включает антибиотики, пробиотики и др. Применение пробиотиков при СРК позволяет достичь нормализации двигательной активности кишечника, уменьшить выраженность воспалительных явлений, деконъюгировать и абсорбировать желчные кислоты, уменьшить секрецию муцина и жидкости в кишечнике.

Комбинированный пробиотик Линекс содержит штаммы *Lactobacillus acidophilus* ( $4,5 \times 10^6$ ), *Bifidobacterium infantis* ( $3,0 \times 10^6$ ), *Enterococcus faecium* ( $4,5 \times 10^6$ ). Эти микроорганизмы, подобранные в оптимальном соотношении, поддерживают физиологический баланс кишечной микрофлоры во всех сегментах кишечника. Данные штаммы являются резистентными к воздействию антибиотиков, потому Линекс можно применять одновременно с антибактериальными препаратами и химиотерапевтическими средствами.

Микроорганизмы, входящие в состав Линекса, создают в кишечнике кислую среду (за счет продукции молочной кислоты), неблагоприятную для размножения и персистенции патогенных микробов, что приводит к их гибели и санации кишечника. **Компоненты препарата оказывают различные эффекты:**

- участвуют в обмене и синтезе витаминов группы В, Е, К, фолиевой кислоты;
- создают условия для всасывания железа, кальция, витамина D;
- участвуют в обмене холестерина, билирубина, холина, желчных и жирных кислот;
- участвуют в ферментативном расщеплении белков, жиров и сложных углеводов (оказывают умеренный заместительный эффект при лактозной недостаточности).

Применение Линекса эффективно и в лечении антибиотикоассоциированных диарей. Данные проведенных исследований свидетельствуют, что на фоне приема препарата полное исчезновение симптомов в первые 3 дня приема наблюдалось у 80% пациентов, в остальных случаях определялась положительная динамика заболевания.

**!** Линекс характеризуется отсутствием тератогенного эффекта и разрешен для применения у беременных и кормящих грудью женщин. Он не имеет возрастных ограничений, а побочные эффекты при его использовании не были зарегистрированы.

О роли пробиотиков в лечении дисбиоза кишечника рассказала **доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Галина Анатольевна Анохина.**

— Причиной развития дисбиоза кишечника могут являться заболевания желудка, поджелудочной железы, печени, почек, длительное применение ингибиторов протонной помпы или блокаторов  $H_2$ -рецепторов,  $B_{12}$ - и фолиеводефицитная анемия, резекция желудка и кишечника, пищевые отравления.



Выделяют четыре степени дисбиоза в зависимости от выраженности количественных и качественных изменений микрофлоры кишечника:

I — снижение количества бифидо- и лактобактерий на 1–2 порядка;  
II — снижение количества бифидо- и лактобактерий на 3–4 порядка с повышением уровня условно-патогенной микрофлоры;

III — существенное уменьшение количества анаэробов и увеличение — аэробов, приобретение условно-патогенной флорой агрессивных свойств;

IV — значительные изменения соотношения облигатных и факультативных микроорганизмов, резкое снижение функции кишечной флоры, активация условно-патогенной флоры.

Клинически дисбиоз проявляется синдромом кишечной диспепсии (метеоризм, нарушения стула), синдромом нарушения пищеварения и астеновегетативным синдромом. Диагностический алгоритм данного заболевания включает бактериологическое исследование кала, посев дуоденального аспирата, а также дыхательный тест с лактулозой, позволяющий оценить степень колонизации микроорганизмами тонкой кишки. Лечение дисбиоза базируется на двух основных принципах — блокировании роста и размножения условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и содействии развитию нормальной кишечной микрофлоры, что достигается с помощью применения кишечных антисептиков,

соблюдения диеты, а также использования пре- и пробиотиков.

Существует несколько разновидностей пробиотиков в зависимости от состава. Некоторые препараты являются монокомпонентными. Основой поликомпонентных пробиотиков являются несколько видов бактерий. Кроме того, существуют биотические препараты, содержащие нетипичные для нормофлоры микроорганизмы, симбиотики (комбинация про- и пребиотика), мультипробиотики.

**!** Линекс является трехкомпонентным пробиотиком, содержащим *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecium*. Механизм их комплексного действия включает изменение pH с созданием неблагоприятных для развития патогенной флоры условий, конкуренцию с ней за адгезию на поверхности эпителиальных клеток, нормализацию микробиоценоза.

Линекс можно применять при функциональной диспепсии, хроническом гастрите со сниженной секреторной функцией желудка, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, проведении антихеликобактерной терапии при язвенной болезни, хроническом панкреатите, дискинезии желчевыводящих путей, хроническом инфекционном и вирусном гепатите, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите и стеатогепатозе, циррозе печени, СРК, целиакии, пищевой аллергии, воспалительных заболеваниях толстого кишечника, хронических заболеваниях анальной зоны, дивертикулярной болезни кишечника.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**



**УВАГА — ДИСБАКТЕРІОЗ!**

РІШЕННЯ: **ЛІНЕКС®**

**Лінекс®. Препарат № 1 проти дисбактеріозу!\***

- Лінекс® має натуральне походження
- Містить максимальну кількість корисних бактерій
- Не просто усуває симптоми дисбактеріозу (здуття, нудоту, діарею, біль у животі), а лікує причину їхньої появи — дисбактеріоз
- Використовується для лікування дисбактеріозу у немовлят і вагітних жінок

Фармацевтична компанія «Сандоз» — це компанія, що спеціалізується на виробництві ліків. Вона є одним з найбільш відомих виробників ліків у світі. Ліки «Сандоз» виробляються в Україні та в інших країнах Європи, Америки, Азії та Африки. Ліки «Сандоз» виробляються в Україні та в інших країнах Європи, Америки, Азії та Африки. Ліки «Сандоз» виробляються в Україні та в інших країнах Європи, Америки, Азії та Африки.