

УДК: 616.33:615.03

Перспективы применения пробиотиков в клинической гастроэнтерологии

Е.И. Стилиди, И.Л. Кляритская, Е.И. Григоренко, В.В. Кривой

Perspectives of probiotics in clinical gastroenterology

E.I. Stilidi, I.L. Klyarytskaya, E.I. Grigorenko, V.V. Kryvy

*ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный университет имени В. И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** Clostridium difficile, СРК, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, паучит, пробиотики.

Нарушение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта связано с многими патологическими состояниями. Понимание механизмов действия пробиотических препаратов и знание доказательной базы имеет важное значение для гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики, которые поддерживают их использование на практике.

В клинических исследованиях были оценены терапевтические эффекты пробиотических агентов для ряда заболеваний, в том числе Clostridium difficile -ассоциированной диареи, синдрома раздражительного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника.

Пробиотикам в последнее время стали уделять значительное внимание в фундаментальных и клинических исследованиях. Пробиотики широко используются гастроэнтерологами у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями. Все чаще пробиотики также рекомендуют врачи общей практики, которые лечат эти состояния [1].

Целью данного обзора является предоставление врачам данных с их обоснованием, которые поддерживают или опровергают роль пробиотиков для лечения часто встречающихся расстройств желудочно-кишечного тракта. Информация основана на

обзоре первоисточников рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), мета-анализов, с учетом рекомендаций экспертов на основе практических рекомендаций.

Lactobacillus и Bifidobacterium – наиболее часто используются в пробиотических препаратах. Тем не менее, один из первых пробиотиков, который все еще в использовании, это непатогенная Escherichia coli Nissle 1917 (ECN). Большинство пробиотиков были первоначально культивированы от людей и напоминают известные синантропные бактерии кишечника. Сахаромицеты Буларди является пробиотическим штаммом дрожжей с потенциальным преимуществом благодаря устойчивости к большинству антибиотиков.

В соответствии с текущими определениями, пробиотики должны выжить в кислом содержимом желудка и желчи, чтобы достичь тонкого и толстого кишечника, где они проявляют свое действие. Клинические исследования по пробиотикам использовали множество пробиотических штаммов. Многие

*1295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

Определения (адаптированы из Guerner F, Khan AG, Garisch J, et al. Probiotics and prebiotics: world gastroenterology organization global guidelines, 2011)[2].

Пробиотики	Живые микроорганизмы, которые приносят пользу для здоровья хозяина при введении в адекватных количествах
Пребиотики	Диетические вещества, которые вызывают определенные изменения в составе и / или активности желудочно-кишечного микробиоценоза (в пользу полезных бактерий), и, таким образом, приносят пользу
Синбиотики	Продукты, которые содержат как пробиотики, так и пребиотики

из этих пробиотиков доступны в лиофилизированном состоянии в виде таблеток, хотя некоторые из них доступны в йогурте или в виде пакетов (саше), которые могут быть разведены в негазированных напитках. Синергизм или антагонизм существует между пробиотическими видами, что было рассмотрено в клинических исследованиях.

В таблице 2 приведены некоторые из наиболее широко доступных пробиотических препаратов, которые показали преимущество в исследованиях на людях.

Применение пробиотиков при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Острое начало инфекционной диареи

Несколько рандомизированных клинических исследований оценивали применение пробиотиков при острой инфекционной диарее. Эти данные относятся в основном к педиатрическим исследованиям, где были рассмотрены как профилактика, так и лечение. Исследования проводились по всему миру с длительностью до 1 года. В педиатрической популяции, ротавирус был наиболее частой причиной инфекционной диареи. Данные свидетельствуют о том, что польза от пробиотиков для профилактики острой инфекционной диареи является неоднозначной [3,4]. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus casei* все показали выгоду в терапии ротавирусной инфекции у детей [5-7].

По данным американского Центра по контролю и профилактике заболеваний, недостаточно данных для поддержки использования пробиотиков, таких как *Lactobacillus rhamnosus*, чтобы предотвратить диарею путешественников бактериального происхождения.

Значительно больше данных, поддерживающих эффективность лечения острой инфекционной диареи пробиотиками. *Lactobacillus rhamnosus* является наиболее эффективным пробиотиком, из зарегистрированных на сегодняшний день, который снижает тяжесть и продолжительность диареи [8,9]. Американская академия педиатрии поддерживает рекомендацию использовать *Lactobacillus rhamnosus* в начале курса лечения острой инфекционной диареи, чтобы уменьшить длительность симптомов [3].

Антибиотик-ассоциированная диарея

Диарея развивается примерно у 20% детей, которые принимали антибиотики. Профилактика неассоциированной с *C. difficile* антибиотик-ассоциированной диареи (AAD) пробиотиками была оценена в рандомизированных клинических исследованиях. При мета-анализе (2011 Cochrane Review) более чем 3400 пациентов из 16 исследований был сделан вывод, что в целом данные свидетельствуют о защитном эффекте пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи [10]. Исследования с использованием LGG и *S. boulardii* показали самые убедительные результаты [11].

У взрослого населения пробиотики также представляются эффективными в плане профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. Мета-анализ исследований по различным пробиотикам и схемам антибиотикотерапии, опубликованных в период с 1977 по 2005 г., выявил, что LGG и *S. boulardii* снижают риск развития антибиотик-ассоциированной диареи [12]. Два последних плацебо-контролируемых РКИ использовали комбинацию пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. Hickson et al использовал пробиотическую смесь, которая в настоящее время продается как Dan Active (Dannon) и обнаружили, что она значительно снижает антибиотик-ассоциированную диарею (12% против 34%) в когорте пожилых госпитализированных пациентов [13]. Во втором исследовании оценивали комбинированный пробиотик, содержащий *L. casei* и *Lactobacillus acidophilus* (Bio-K; Bio-K Plus International, Laval, Quebec, Canada) у 255 больных. У пациентов, получавших более высокую дозу пробиотика одновременно с антибиотиками (и в течение 5 дней после) было меньше случаев антибиотик-ассоциированной диареи (15,5% против 44,1%) [14]. Эти исследования также показали снижение развития *C. Difficile*-ассоциированную диарею.

C. Difficile-ассоциированная диарея

Обычно связанная с применением антибиотиков, нарушающих кишечную микрофлору, *C. Difficile*-ассоциированная диарея теперь чаще определяется у пациентов без недавнего использования антибиотиков [15,16].

Рецидив диареи остается клинической проблемой. В 1994 году сообщалось, что *S. boulardii* (500 мг два раза в день) в течение 4 недель после лечения антибиотиками сократили общее количество рецидивов *C. Difficile*-ассоциированной диареи [17].

Доступные пробиотические продукты, которые прошли клинические исследования на пациентах с желудочно-кишечными заболеваниями

Название (компания)	Бактериальные штаммы	Патология	Эффективность [20,25]	Практические рекомендации [3]
Activia (Dannon, White Plains, NY)	B lactis DN-173010 (plus yogurt starters L bulgaricus, L lactis, and Streptococcus thermophilus)	CPK	C	1bc
Align (Proctor and Gamble, Cincinnati, OH)	B infantis 35624	CPK	B	1bc
BioGaia (Everidis Health Sciences, St Louis, MO)	L reuteri Protectis SD2112 (ATCC 55730)	CPK Лечение инфекционной диареи	C A	1ad 1bd
Bio-K_ (Bio-K Plus International, Inc, Laval, QC, Canada)	L acidophilus CL1285 and L.Casei LBC 80 R	Антибиотик-ассоциированная диарея Clostridium difficile-ассоциированная диарея		1bc 1bc
Culturelle (Valio, Helsinki, Finland/i-Health, Inc, Cromwell, CT)	LGG (LGG, Danimals yogurt; Dannon)	Антибиотик-ассоциированная диарея, профилактика Инфекционная диарея, лечение Инфекционная диарея, профилактика Clostridium difficile-ассоциированная диарея, профилактика Clostridium difficile-ассоциированная диарея, профилактика рецидива Болезнь Крона CPK	A A B B/C B/C C B/C (дети)	AAP, 1bc, 1bd AAP, 1ad, 2bc 1bc, 1bd 1ad, 1bc, e
Danactive (Dannon)	L casei DN-114001	Антибиотик-ассоциированная диарея, профилактика Инфекционная диарея, профилактика Clostridium difficile-ассоциированная диарея, профилактика	A	1bc 1bd 1bc
Florastor (Biodex, Inc, Creswell, OR)	Saccharomyces boulardii (yeast)	Антибиотик-ассоциированная диарея, профилактика Инфекционная диарея, лечение Инфекционная диарея, профилактика Clostridium difficile-ассоциированная диарея, профилактика Clostridium difficile-ассоциированная диарея, профилактика рецидива Болезнь Крона	A A B B/C B/C C	AAP, 1ad, 1bc 1ad, 1bc 1bc
Mutaflor (Ardeypharm, Herdecke, Germany)	ECN	Язвенный колит	B	1bc, BSG "A"
VSL*3 (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc, Towson, MA)	Комбинация (Streptococcus thermophilus, B breve, B longum, B infantis, L acidophilus, L plantarum, L paracasei, L delbreuckii/ bulgaricus)	CPK Язвенный колит Паучит	B/C B A	1bc 1bc, BSG "B"

Примечание: с – взрослые, d – дети, e – в рамках многокомпонентного пробиотического продукта.

Следующее исследование не подтвердило значение S boulardii в профилактике рецидивов C. Difficile-ассоциированной диареи после стандартной терапии [18]. Хотя благоприятная тенденция была обнаружена у пациентов, получавших высокие дозы ванкомицина (2 г / сут), в последнем исследовании

клиническое значение этого не столь очевидно.

Lactobacillus были протестированы в качестве отдельных компонентов и в качестве комбинированных пробиотических продуктов для предотвращения рецидивов C. Difficile-ассоциированной диареи. В то время как некоторые результаты были много-

обещающими, большинство исследований имеют методологические недостатки [19].

Пробиотики в качестве первичной профилактики все еще могут быть использованы в профилактике *C. Difficile*-ассоциированной диареи. В 2 последних исследованиях пробиотиков, которые обсуждались ранее в разделе антибиотик-ассоциированной диареи, предполагают, что это может быть осуществимо.

Hickson et al использовал пробиотическую смесь, которая в настоящее время продается как DanActive (Dannon) и обнаружили, что она значительно снижает *C. Difficile*-ассоциированную диарею (1,2% против 23,8% в группе плацебо) в когорте пожилых госпитализированных пациентов [14].

Высокая заболеваемость *C. Difficile*-ассоциированной диареей в группах, получавших плацебо (17% и 23,8%) позволяет с осторожностью принимать во внимание результаты этих исследований. Тем не менее, если подтверждающие исследования покажут аналогичные результаты, эти интригующие данные могут привести к смене парадигмы в алгоритме ведения пожилых людей, требующих терапии антибиотиками.

В настоящее время имеющиеся данные не являются достаточными, чтобы оправдать рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики первичной *C. Difficile*-ассоциированной диареи или рецидива данного заболевания [19-21].

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

Патофизиология СРК остается неизвестной, но существуют доказательства связи клинических проявлений этого заболевания с нарушениями кишечной микрофлоры [22,23]. Хотя существует некоторое противоречие в мнении экспертов, бактерии, скорее всего способствуют возникновению некоторых симптомов СРК [24].

Несколько клинических исследований изучали потенциал пробиотиков в качестве терапии при СРК. Эти испытания являются предметом нескольких обзоров [25-27]. Систематический анализ этих результатов осложняется за счет включения нескольких пробиотических штаммов / видов, одноили комбинированных препаратов, режимов дозирования и уникального дизайна исследования. Несколько исследований продемонстрировали улучшение по сравнению с исходными показателями, но

не по сравнению с плацебо [25].

Большинство исследований были краткосрочными; данных о долгосрочной эффективности все еще не хватает.

Мета-анализ 3 РКИ показывает, что LGG умеренно улучшает симптомы боли у детей с СРК (NNT = 4) [28].

Традиционное лечение СРК не было надлежащим образом выполнено в исследованиях штаммов *Lactobacillus* у взрослых [25]. У детей *Bifidobacterium infantis* s штамм (B infantis 35624; Align, Proctor and Gamble, Cincinnati, Ohio) оценивали в 2 клинических исследованиях. Одно исследование показало значительное снижение боли, вздутие живота по сравнению с плацебо и *Lactobacillus* штаммами [29]. В более крупном исследовании снижение боли и общее облегчение симптомов СРК были значительно выше у *B. Infantis* по сравнению с группой плацебо [30].

Существует разумное обоснование тому, почему пробиотики могут работать в качестве терапии СРК. Есть некоторые положительные контролируемые исследования, показывающие, что пробиотические препараты снижают симптомы СРК у некоторых пациентов. Доказательства пользы не достаточно велики, чтобы обосновать общую рекомендацию по использованию пробиотиков для СРК. Однако, наибольшая выгода появляется для штаммов *bifidobacteria* и некоторых комбинаций пробиотиков, которые включают штаммы *bifidobacteria*, а не только штаммы *lactobacillus*.

При применении пробиотиков пациенты могут отмечать общие улучшения в симптоматике, а не конкретные изменения функции кишечника. Так как варианты лечения для СРК, по-прежнему, ограничены как по количеству, так и эффективности, пробное лечение пробиотиками является разумным для пациентов, заинтересованных в этом подходе.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Факты указывают на то, что кишечная микробиота играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника [31,32]. Несколько ключевых генов риска болезни Крона (БК) имеют функции, связанные с уничтожением бактерий, кроме того антибиотики

Табл. 3

Наблюдения, относящиеся к применению пробиотиков в практике

Общие побочные эффекты пробиотиков обычно являются временными, но включают газообразование и вздутие живота
Различные пробиотические штаммы обладают уникальными свойствами, приносящими выгоду для пациента
Один пробиотик не подходит для всех болезней желудочно-кишечного тракта; выбор пробиотика должен основываться на клинических показаниях и учитывать рекомендации и дозировки, используемые в клинических испытаниях
Пробиотическую терапию лучше использовать в качестве дополнения, а не замены традиционной терапии
Избегайте применения пробиотиков при терминальных состояниях, и у лиц с тяжелыми нарушениями иммунной системы

имеют терапевтическую эффективность при БК и паучите [33,34].

Тем не менее, доказательств эффективности пробиотиков больше для неспецифического язвенного колита (НЯК) и илеита, чем для БК.

Существуют некоторые ограничения у исследований, которые оценивают применение пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника. К ним относятся небольшие размеры когорты, использование различных доз пробиотиков и их комбинаций, различной продолжительности лечения, а также различия в применении традиционных методов лечения. Несмотря на это, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника часто рассматривается вопрос о приеме пробиотиков.

Болезнь Крона

Использование пробиотиков при БК не ограничено имеющимися в настоящее время данными РКИ. Эффективность LGG и других молочнокислых бактерий не превосходит плацебо в качестве добавки к стандартной терапии для индукции или поддержания ремиссии БК или для профилактики послеоперационного рецидива [35-37]. Также нет убедительных данных, поддерживающих использование ECN или *S. boulardii* при БК [38].

Неспецифический язвенный колит

Несколько опубликованных РКИ показали преимущество пробиотиков в управлении НЯК. Эти исследования изучили индукцию ремиссии и поддержание ремиссии путем сравнения схем лечения пробиотик + месаламин перорально или добавления пробиотика к стандартной терапии. Применение ECN 200 мг / сут было аналогично по эффективности 1500 мг месаламина для поддержания ремиссии НЯК [39].

Высокие дозы VSL # 3 (3600000000000 колониеобразующих единиц в день; Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc, Towson, MA) показывают терапевтическую эффективность в 2 РКИ, оценивающих пациентов с НЯК умеренной активности. Среди пациентов с НЯК, имеющих обострение во время приема месаламина или иммуномодулятора, группа, получающая пробиотик, продемонстрировала улучшение симптомов, уменьшении ректальных кровотечений, но не эндоскопических результатов, по сравнению с плацебо [40]. Исследование, проведенное в Индии и включающее 144 взрослых с рецидивирующим НЯК показало, что в группе VSL # 3 имеется значительно более высокий уровень ремиссии (42,9% против 15,9%) и улучшения эндоскопической картины (32% против 14,7%) [41]. VSL # 3 также повышает показатели индукции и поддержания ремиссии у детей с НЯК (N = 29) [42].

Последний Cochrane обзор заключил, что нет достаточных данных, свидетельствующих о том, что пробиотики эффективны в поддержании ремиссии НЯК [43].

Штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium (infantis)*

35624, Align, Proctor and Gamble) не показывают эффективность для поддержания ремиссии НЯК в клинических исследованиях [44,45].

Таким образом, в целом данные свидетельствуют о том, что ECN и VSL# 3 имеют скромную эффективность, аналогичную и, возможно, дополнительную к месаламину, в индукции и поддержании ремиссии для легкой и умеренной активности НЯК.

Паучит

Хронический или рецидивирующий илеит является важным осложнением, наблюдающимся примерно у 10% – 20% пациентов после оперативного лечения НЯК с формированием тонкокишечного резервуара (после резекции толстой кишки). VSL # 3 (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc) эффективно в профилактике паучита [45] и поддерживает клиническую ремиссию после использования антибиотиков [46,47]. Эти испытания были проведены в Европе и включают около 20 пациентов в группе [48]. Одно исследование из Нидерландов обнаружило, что в когорте пациентов, принимающих LGG паучит развивается реже [49].

Клинические руководства поддерживают концепцию, что пробиотики (VSL # 3) могут быть эффективными для предотвращения рецидива паучита [50,51].

Осложнения хронических заболеваний печени / печеночная энцефалопатия

Бактериальная микрофлора играет важную роль в патогенезе спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии. Аммиак, продуцируемый кишечными бактериями, как полагают, играет ключевую роль в печеночной энцефалопатии. Антибиотики используются в клинической практике для снижения тяжести или частоты этих осложнений хронических заболеваний печени.

Роль пробиотиков в терапии этих расстройств является областью постоянного изучения [52]. Лечение печеночной энцефалопатии *L. Acidophilus* изучали еще в 1965 [53]. Совсем недавно, Liu и его коллеги применили смесь пробиотика и пребиотика у 97 пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией и наблюдали снижение уровня аммиака и уменьшение энцефалопатии [54]. Другая группа обнаружила, что йогурт с пробиотическими компонентами значительно улучшил количественные измерения минимальной печеночной энцефалопатии у больных с неалкогольным циррозом печени [55]. Еще одна группа в настоящее время завершает более комплексных исследования с использованием пробиотика LGG в подобной когорте пациентов [56].

Безопасность пробиотиков

Для большинства лиц применение пробиотиков является безопасным, при этом осложнения развиваются редко. Обзор Snyderman по безопасности пробиотиков указывает, что, хотя существуют сообще-

ния о случаях бактериемии и эндокардита (LGG), а также случаи фунгемии (*S. boulardii*), эпидемиологические данные показывают, что нет в целом увеличения риска в популяции [57]. Эта позиция подтверждается в еще одном обзоре экспертов из США [58]. Однако, многоцентровое плацебо-контролируемое исследование голландских ученых, изучающее использование пробиотиков при тяжелом остром панкреатите обнаружило более высокую частоту брыжеечной ишемии и смерти в группе лечения [59].

Выводы

Доказательная база подтверждает роль пробиотиков для некоторых клинических состояний. Выбор штамма пробиотика должен быть сделан с учетом клинических рекомендаций, в которых продемонстрирована польза для данного расстройства, обращая внимание на качество проверенных продуктов.

Пациенты и врачи должны рассматривать пробиотики в качестве дополнения, а не замены традиционной терапии. Хотя существуют некоторые проблемы, продолжающиеся исследования предлагают многообещающие результаты в будущем.

Литература

- Williams MD, Ha CY, Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:631–636.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline—Probiotics and Prebiotics October 2011. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>.
- Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, et al. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010;126:1217–1231.
- Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S149–S153.
- Weizman Z, Asli G, Alsbeikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5–9.
- Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568–571.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361–365.
- Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, et al. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:247–253.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003048.
- Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004827.
- Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149: 367–372.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812–822.
- Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80.
- Gao XW, Mubasher M, Fang CY, et al. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1636–1641.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932–1940.
- Lo Vecchio A, Zaccaro GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:1–9.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913–1918.
- Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, 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;31:1012–1017.
- Na X, Kelly C. Probiotics in *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S154–S158.
- Floch MH, Walker WA, Madsen K, et al. Recommendations for probiotic use—2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S168–S171.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431–455.
- Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:G799–G807.
- Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkituokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24–33.
- Spiegel BM. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:461–469.
- Ringel Y, Ringel-Kulka T. The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S145–S148.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325–332.
- Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1033–1049.
- Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302–1310.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128: 541–551.
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581–1590.
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066–2078.
- Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010;139: 1816–1819.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:307–317.
- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;126:1620–1633.
- Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004;4:5.
- Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833–839.
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51:405–409.
- Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S139–S144.
- Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–1623.
- Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-

to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218–2227.

41. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437–443.
42. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007443.
43. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition* 2009;25:520–525.
44. Shanahan F, Guarner F, von Wright A, et al. A one year, double-blind, placebo controlled trial of a *Lactobacillus* or a *Bifidobacterium* probiotic for maintenance of steroid-induced remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:A-44, 249.
45. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202–1209.
46. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108–114.
47. 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: 305–309.
48. Shen B, Brzezinski A, Fazio VW, et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:721–728.
49. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* G.G. *Dis Colon Rectum* 2004;47:876–884.
50. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, et al. Clinical guidelines for the

management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1424–1431.

51. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001176.
52. Lata J, Jurankova J, Kopacova M, et al. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011;17:2890–2896.
53. Macbeth WA, Kass EH, McDermott WV Jr. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with *Lactobacillus acidophilus*. *Lancet* 1965;1:399–403.
54. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441–1449.
55. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707–1715.
56. Probiotic *Lactobacillus* GG (LGG) in Patients With Minimal Hepatic Encephalopathy. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00992290>. Accessed December 11, 2011.
57. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 2):S104–S111; Discussion:S144–S151.
58. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, et al. Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. US Department of Health and Human Services, 2011. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/probioticp.htm#Report>.
59. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651–659.

Перспективы применения пробиотиков в клинической гастроэнтерологии

Е.И. Стилиди, И.Л. Клярская

Нарушение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта связано с многими патологическими состояниями. Понимание механизмов действия пробиотических препаратов и знание доказательной базы имеет важное значение для гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики, которые поддерживают их использование на практике.

В клинических исследованиях были оценены терапевтические эффекты пробиотических агентов для ряда заболеваний, в том числе *Clostridium difficile* -ассоциированной диареи, синдрома раздражительного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника.

Пробиотикам в последнее время стали уделять значительное внимание в фундаментальных и клинических исследованиях. Пробиотики широко используются гастроэнтерологами у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями. Все чаще пробиотики также рекомендуют врачи общей практики, которые лечат эти состояния.

Клинические исследования по пробиотикам использовали множество пробиотических штаммов. Многие из этих пробиотиков доступны в лиофилизированном состоянии в виде таблеток, хотя некоторые из них доступны в йогурте или в виде пакетов (саше), которые могут быть разведены в негазированных напитках.

Целью данного обзора является предоставление врачам данных с их обоснованием, которые поддерживают или опровергают роль пробиотиков для лечения часто встречающихся расстройств желудочно-кишечного тракта. Информация основана на обзоре первоисточников рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов, с учетом рекомендаций экспертов на основе практических рекомендаций.

Perspectives of probiotics in clinical gastroenterology

E.I. Stilidi, I.L. Klyarytskaya, E.I. Grigorenko, V.V. Kryvy

Relevant to the practice of gastroenterology, probiotics are commonly used by patients with gastrointestinal (GI) complaints or diseases. Increasingly, probiotics are also being recommended by the clinicians who treat these conditions. The goal of this review is to provide clinicians with an overview of the rationale and data which support or refute the role of probiotics for treating commonly encountered GI disorders.

Clinical trials have assessed the therapeutic effects of probiotic agents for several disorders, including antibiotic- or *Clostridium difficile*-associated diarrhea, irritable bowel syndrome, and the inflammatory bowel diseases. Although probiotic research is a rapidly evolving field, there are sufficient data to justify a trial of probiotics for treatment or prevention of some of these conditions.

According to current definitions, probiotics should survive both gastric acid and bile to reach the small intestine and colon where they exert their effects. Clinical and basic investigations on probiotics have used a multitude of probiotic species, both as single strains and multispecies products. Many of these probiotics are available in a lyophilized pill form, though some are available in yogurt or as packets (sachets) which can be mixed into noncarbonated drinks.

The current review provides condition-specific rationale for using probiotic therapy and literature-based recommendations.