

У каждого штамма свой эффект, или Предназначение пробиотиков



Интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России **Антониной Александровной Плоскиревой**.

– **Антонина Александровна, начнем с темы, которая, как мне кажется, непонятна в наибольшей степени: заселяют или не заселяют пробиотики пищеварительный тракт?**

– Представление о замещении пробиотическим штаммом собственной микрофлоры – это довольно частое заблуждение. Пробиотики не заселяют пищеварительный тракт, они оказывают модулирующее влияние на собственную микрофлору или оказывают защитное действие. Начнем издаleка – со структуры собственной микробиоты человека. Она выстроена в четкую иерархическую систему. У людей выявлены несколько отличающихся типов микробиоценоза – энтеротипы, в каждом из них есть определенный доминирующий штамм – тот, который определяет всю среду пищеварительного тракта у конкретного человека. Доминирующий штамм зависит от характера питания, возраста, различных региональных особенностей. Помимо видов-доминантов есть виды-субдоминанты, есть виды, относящиеся к категории второстепенных и малозначимых, они не играют существенной роли в конкретной экологической системе, но они в ней присутствуют (рис. 1). Если происходит какое-либо стрессорное воздействие, оказывающее действие на микробиоценоз, например острые кишечные инфекции – ОКИ (даже легкие их формы приводят к значительной дестабилизации всей системы микробиоценоза), антибактериальная терапия или какие-то другие события, нормальная иерархическая структура переворачивается: виды, доминантные в норме, уходят на второй план, иногда даже становятся малозначимыми, а на первое место выходят другие виды, например представители условно-патогенной (УПФ) или патогенной флоры. Соответственно, эти изменения и определяют медицинскую стратегию в коррекции изменений микробиоценоза: задачей становится снижение уровня доминирования УПФ и патогенной флоры и повышения статуса облигатной флоры (рис. 2).

Нужно понимать, что описанная иерархическая структура саморегулирующаяся, даже при отсутствии какого-либо лечебного воздействия она все равно стремится к самовосстановлению. Другой вопрос, что после стрессорных воздействий этот процесс может затягиваться или протекать неправильно, тогда осмысленная и грамотно примененная пробиотическая терапия помогает придать естественному процессу нужное направление и ускорение. Основная задача пробиотиков – потенцирование роста собственной доминантной флоры и обеспечение прикрытия собой от УПФ.

Таким образом, разрешенные к применению пробиотики не продолжают свою жизнедеятель-

ность в организме человека, это было доказано клиническими исследованиями, проведенными у здоровых добровольцев при использовании меченых бактерий пробиотических штаммов. Тем не менее в педиатрической практике обязательно нужно соблюдать инструкции к применению, указывающие возраст, с которого пробиотик разрешен, и перечень клинических ситуаций, при которых он может применяться. Особенно опасны эксперименты с детьми первых месяцев жизни. Конечно, следует ориентироваться на пробиотики с наибольшей доказательной базой эффективности и безопасности.

– **Какие эффекты пробиотиков наиболее интересны для применения в клинической практике?**

– Пробиотики вошли в клиническую практику достаточно давно и прочно, ряд из них доказали свою клиническую эффективность и безопасность в различных клинических ситуациях. Наиболее высокий уровень доказательности присвоен применению пробиотиков при **ОКИ** и **антибиотикоассоциированной диарее – ААД** (уровень доказательности А)¹. Опубликован перечень пробиотических штаммов, рекомендованных для применения при ОКИ и ААД, который утвержден на европейском уровне и признан у нас в стране.

При ОКИ развиваются значительные нарушения микробиоценоза, поэтому применение пробиотических препаратов в данной ситуации наиболее оправданно. В первую очередь, конечно, речь идет об обеспечении колонизационной резистентности по отношению к патогенным и условно-патогенным возбудителям. В этом контексте пробиотики выполняют свою биологическую роль, вытесняя из сайтов адгезии конкурентов по субстратам питания (патогенных и условно-патогенных возбудителей).

Недостаточно широко известен эффект некоторых пробиотических штаммов – их влияние на муциновый слой пищеварительного тракта. Дело в том, что в норме между энтероцитами и кишечной микрофлорой барьером выстилается прослойка муцинового слоя. Изменение свойств муцинового слоя, например, снижение его вязкости, может приводить к тому, что просветная микрофлора транслоцируется в подлежащие ткани с развитием воспаления. Это может произойти в том числе с микрофлорой, относящейся к нормальной. Вязкость муцинового слоя может снижаться под действием факторов патогенности, которыми обладают многие возбудители инфекций, например сальмонеллы; снижение вязкости муцинового слоя повышает возможность инвазии в стенку пищеварительного тракта и дальнейшего паразитирования. Таким образом, при ОКИ может быть очень полезным использование пробиотических штаммов, повышающих вязкость муцинового слоя. Этими свойствами обладают так называемые донорские штаммы, в частности бифидобактерии, например *Bifidobacterium lactis* Bb12. Интересно, что вязкость муцинового слоя способна снижаться и под действием поверхностно-активных веществ, присутствующих в моющих средствах для посуды. События могут развиваться следующим образом: попадание в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), снижение вязкости муцинового слоя, транслокация просветной микрофлоры, развитие воспалительных заболеваний кишечника. Так что спектр эффективности пробиотиков затрагивает и такие неожиданные аспекты для практического применения.

Вторая по значимости область применения пробиотических штаммов – это лечение и профилактика **ААД** (защита и восстановление кишечного микробиоценоза). Это очень серьезная проблема, в практической работе нередко недооцениваемая. Кроме того, ААД – это лишь одно из целого перечня клинических проявлений так называемого антибиотикоассоциированного синдрома, это понятие более широкое, нежели понятие

ААД. Можно сказать, что диарея лишь вершина айсберга последствий применения антибактериальных препаратов. Эта проблема требует дальнейшего изучения и отдельного разговора, поскольку она очень значима для клинической практики.

Для некоторых пробиотиков также доказано **иммуностропное влияние**. Наглядным примером влияния микрофлоры на иммунную систему может служить доказанное непосредственное влияние микрофлоры ЖКТ на становление иммунной системы ребенка после его рождения. Определенный состав микробиоценоза ЖКТ – это залог правильного становления иммунной системы и профилактика аллергических заболеваний.

Интересной опцией в спектре показаний для пробиотиков является профилактика и применение в составе комплексной терапии **респираторных инфекций**. В исследованиях, проведенных как за рубежом (эти данные вошли в состав метаанализа, опубликованного Кохрановской библиотекой)², так и в нашей стране было показано, что пробиотики снижают частоту, выраженность инфекции верхних дыхательных путей, потребность в антибактериальной терапии. Предполагается, что этот эффект обеспечивается антагонистическим эффектом пробиотиков. В исследованиях, проведенных in vitro, выявлено снижение цитотоксического эффекта респираторного вируса на эпителий верхний дыхательных путей. Работа, которая проводилась у нас в институте, показала, что назначение комбинированного пробиотика, включающего *Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*, снижает вероятность обсеменения слизистой оболочки такими представителями УПФ, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и β-гемолитический стрептококк группы А на фоне респираторной инфекции в составе комплексной терапии³.

Среди детей из группы часто болеющих было проведено похожее исследование, в нем применялись *Lactobacillus plantarum*. Было показано, что при проведении курса пробиотической терапии значительно снижаются частота и тяжесть клинических проявлений инфекций, также подтверждены иммуномодулирующие эффекты данного штамма.

Помимо перечисленного есть однозначные данные по эффективности пробиотической терапии при атопическом дерматите (уровень доказательности В), воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника (уровень доказательности С), заболеваниях, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* (уровень доказательности С).

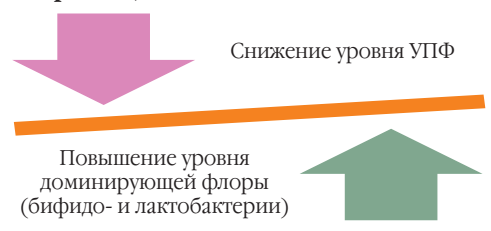
Достаточно неожиданная ассоциация – антибиотики, пробиотики и ожирение. В исследовании, проведенном в 2010 г. в США, была показана четкая корреляция между применением антибактериальных препаратов и уровнем ожирения в популяции. Это объяснимо, поскольку антибактериальная терапия ведет к дестабилизации системы микробиоценоза, что, в свою очередь, может приводить, в частности, к изменению пищевого поведения. Поэтому вопрос о том, кто хочет тортик вечером – человек или его биоценоз – носит открытый характер. У нас было проведено исследование с использованием пробиотических препаратов у здоровых добровольцев не спортсменов, которые посещали фитнес-центр с целью нормализовать массу тела к летнему сезону⁴. Проведенный нами курс специально подобранной пробиотической терапии помог более эффективно снизить массу тела этой категории пациентов.

В последние годы появились публикации, посвященные ассоциации микробиоценоза и разного рода психических особенностей и отклонений⁵. В частности, четко установлена связь между аутизмом и дестабилизационными процессами в микробиоценозе ЖКТ⁶, однако практического выхода эти данные пока не имеют.

Рис. 1. Иерархия доминирования видов в микробиоценозе ЖКТ.



Рис. 2. Тактика терапии нарушений микробиоценоза.



– **Антонина Александровна, суммируйте, пожалуйста, перечень основных показаний для применения пробиотических штаммов.**

- Точки приложения пробиотиков, доказанные с позиции современных представлений о доказательной медицине:
- ОКИ и затяжные диареи, обусловленные УПФ;
- ААД – лечение и профилактика;
- аллергические заболевания – лечение и профилактика;
- воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника;
- профилактика респираторных инфекций;
- функциональные расстройства ЖКТ;
- инфекция *H. pylori* – на фоне и после эрадикации;
- лямблиоз – на фоне и после лечения;
- спортивная медицина.

– **Что является ориентиром, помогающим выбирать пробиотические штаммы в разных клинических ситуациях?**

– Мы знаем, что разные микроорганизмы характеризуются особенностями жизнедеятельности, разными продуктами обмена веществ. Отличаться по клиническим эффектам могут отдельные штаммы внутри одного рода, как это имеет место, например, среди разных штаммов бифидо- или лактобактерий. Так, для штаммов лактобактерий, например *Lactobacillus rhamnosus* GG, характерен один спектр клинических эффектов, для *L. reuteri* – несколько отличающийся от первого второй спектр, для *L. plantarum* – третий. Именно поэтому при назначении пробиотиков необходимо отталкиваться от конкретных свойств, присутствующих определенному штамму, и потребностей пациента. Это очень важно.

Общие представления о свойствах пробиотиков дает их классификация. Все пробиотические штаммы поделены на 3 группы:

1. Кисломолочные (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *S. thermophilus*, *Enterococci* L-3, *B. lactis*).
2. Донорские (*Bifidobacteriae bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *B. infantis*, *B. adolescents*, *L. rhamnosus* GG, *L. gassed*, *Enterococci faecium*, *salivarius*).
3. Антагонисты (*Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*).

Основной клинической точкой приложения кисломолочных штаммов являются угнетение гнилостной флоры и антагонизм по отношению к представителям УПФ за счет продукции молочной кислоты.

Характерной особенностью упомянутых донорских штаммов является способность временно адгезироваться к слизистой оболочке ЖКТ. За счет этого они и реализуют ряд эффектов: норма-

лизуют показатели муцинового слоя, модулируют показатели иммунологического ответа, конкурируют за места адгезии с УПФ.

Антагонисты – микроорганизмы, не относящиеся к аутентичной для организма микрофлоре, они проходят по ЖКТ транзитом, не адгезируют на слизистой оболочке. Их основная задача – вытеснение УПФ, фактически антагонисты действуют в просвете кишечника, тем не менее оказывают достаточно выраженный эффект, подтвержденный с позиции доказательной медицины в отношении ОКИ и ААД.

В целом правила выбора лекарственного средства выглядят следующим образом:

- 1) Выбор пробиотика – штамм-специфичный. Выбор препарата должен основываться на знаниях о клинических свойствах и уровне безопасности пробиотических штаммов, входящих в состав лекарственного средства. При этом преимуществом обладают комбинированные формы препаратов, для которых характерно комплексное действие.
- 2) Наличие в составе не только современных пробиотиков, но и факторов, потенцирующих рост микроорганизмов.
- 3) Лекарственная форма пробиотического препарата и штаммовые свойства компонентов должны гарантировать сохранение активности бактерий при контакте с агрессивными средами организма и обеспечивать высокую биодоступность компонентов.
- 4) Учет возраста пациента и клинических симптомов.
- 5) Достаточная терапевтическая доза штаммов в составе средства.

– **Антонина Александровна, давайте на примере пробиотического средства Максикал разберем состав и посмотрим, какие клинические эффекты можно ожидать от его применения.**

– Препарат Максикал относится к комбинированным пробиотикам (см. таблицу). Поскольку в его состав входит помимо пробиотических штаммов также пребиотик олигофруктоза Максикал можно отнести к синбиотикам. Препарат характеризуется достаточно удачно подобранным составом, поскольку в него входят очень хорошо изученные штаммы, например *L. rhamnosus*, рекомендованный и при ОКИ, и для профилактики ААД; *L. casei*, для которого доказан выраженный иммуномодулирующий эффект; *L. plantarum*, у которого продемонстрирована эффективность в профилактике респираторных инфекций; присутствует спектр бифидобактерий, показавших себя как донорские штаммы с высокой степенью адгезии к слизистой оболочке ЖКТ и модуляции

Состав одной капсулы синбиотика Максикал (дневная доза)	
Ляофилизат пробиотических бактерий	≥4,5×10 ⁸ КОЕ
<i>Lactobacillus helveticus</i>	9,00×10 ⁸ КОЕ
<i>Lactococcus lactis</i>	9,00×10 ⁸ КОЕ
<i>B. longum</i>	6,75×10 ⁸ КОЕ
<i>B. breve</i>	4,50×10 ⁸ КОЕ
<i>L. rhamnosus</i>	4,50×10 ⁸ КОЕ
<i>S. thermophiles</i>	4,50×10 ⁸ КОЕ
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	2,25×10 ⁸ КОЕ
<i>L. plantarum</i>	2,25×10 ⁸ КОЕ
<i>L. casei</i>	2,25×10 ⁸ КОЕ
Пребиотический компонент: олигофруктоза	63 мг

вязкости муцинового слоя. Бифидобактерии, как уже говорилось, относятся к донорским штаммам, они важны для повышения вязкости муцинового слоя и таким образом оказывают протективное действие в отношении воспалительных изменений со стороны ЖКТ. Также в состав разбираемого синбиотика входит *S. thermophilus*, а это уникальный микроорганизм. Во-первых, для него доказаны профилактические эффекты в отношении, например, диареи путешественников. Практический выход присутствия *S. thermophilus* в разбираемом синбиотике – назначение при выезде в отпуск в другой регион перед началом поездки, что поможет защитить взрослых и детей от возможного заболевания. Но главный эффект *S. thermophilus* – потенцирование собственной лактофлоры. Этот микроорганизм присутствует во взаимодействии человечества на протяжении тысячелетий, он содержится в традиционных кисломолочных продуктах.

В настоящее время общепризнанным считается правило: назначать нужно только те препараты, которые содержат достаточную терапевтическую дозу, поскольку только тогда реализуются значимые клинические эффекты. В данном случае речь идет о количестве КОЕ, достаточном для реализации клинического воздействия.

Олигофруктоза – пребиотик, обладающий свойством избирательной стимуляции роста и повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника.

– **Антонина Александровна, благодарим вас за интервью.**

Литература

1. Оксфордский центр доказательной медицины. Уровни доказательности (март 2009 г.). <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>. 2. Hao Q, Lu Z et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections (Review). Cochrane Library 2011. Issue 9.
3. Усенов Д.В., Мазуник Н., Горелов А.В. Пробиотики в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей. Consilium Medicum. 2007; 9 (3): 82–6. 4. Кузнецова Е.Н., Плоскирева А.А., Мерзляков М.Ю. и др. Результаты исследования эффективности и безопасности применения пробиотиков при регулярных физических нагрузках у здоровых добровольцев. Вестн. новых мед. технологий. 2016; 23 (4): 178–82. 5. Dickerson FB, Stallings C et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. Prim Care Companion CNS Dis 2014; 16 (1); pii: PCC.13m01579. DOI: 10.4088/PC.13m01579. 6. Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? World J Gastroenterol 2016; 22 (46): 10093–102. DOI: 10.3748/wjg.v22.i46.10093

К вопросу о микробиоте человека

Из выступления проф. И.Н.Захаровой*

В настоящее время с появлением новых методов исследований, в частности секвенирования генов, происходит революционный пересмотр представлений о микробиоте человека. В связи с разработкой новых генетических методов исследования в оборот вошли и новые термины: «геномика», «метагеномика», «транскриптомика», «метабономика», «метиломика», «протеомика». Прежние представления о микробиоте основывались на микробиологических способах исследования, отражавших лишь 1% от общего числа микроорганизмов. С начала третьего тысячелетия реализуются несколько крупных проектов – американский Human Microbiome Project и европейский Meta-HIT. Эти проекты актуализировали новый постулат, гласящий, что подавляющая часть населяющих нас микробов – партнеры человека, существенно влияющие на его здоровье.

Микробиота желудочно-кишечного тракта – это по сути отдельный орган,

наделенный определенными функциями. Сила здорового микробиома заключается в его микробном разнообразии. Поэтому основное правило, которому нужно следовать, – сохранение этого разнообразия, воздержание от избыточного применения антибактериальных препаратов.

Анализ кала на дисбактериоз. Это исследование характеризуется критично низкой информативностью и недостоверностью. Оно не дает информации о тонкокишечной флоре, вирусах и грибах, также за рамками исследования остаются анаэробы, погибающие под воздействием кислорода в процессе исследования. Из этого следует бессмысленность как самого анализа, так и обоснованность применения антибактериальных и фунгицидных препаратов на основании полученных результатов.

Пробиотики. Пробиотики оказывают свое действие, в том числе влияя на выброс тех или иных иммунологических факторов – цитокинов. Так,

Lactobacillus casei стимулирует синтез интерлейкина-10, *Lactobacillus rhamnosus* GG снижает концентрацию фактора некроза опухоли α в кале больных атопическим дерматитом и при аллергии к белкам коровьего молока. *Bifidobacterium longum* снижает синтез иммуноглобулина E. Сейчас изучается много направлений использования пробиотиков – в гастроэнтерологии, аллергологии (самый высокий уровень доказательности у L. GG) и других. В будущем, конечно, появится огромное количество пробиотиков для лечения конкретных болезней.

Штаммоспецифичность. Термин «штаммоспецифичность» подразумевает применение определенных штаммов при конкретных патологических состояниях. Это медицинское направление противопоставляется лечению заболеваний пробиотиками, не имеющими доказательной базы в конкретных клинических ситуациях. Например, есть пробиотики, доказавшие свою эффективность при антибиотикоассоциированной диарее – ААД (наибольшая доказательная база у *Saccharomyces boulardii*, L. GG и некоторых других), а ниша пробиотиков для лечения воспалительных за-



болеваний кишечника (анти-IBD) пуста. Соответственно, гастроэнтерологи должны с большой осторожностью назначать пробиотики при воспалительных заболеваниях кишечника, поскольку среди них не найдены такие, которые не только эффективны, но и высокостепенно безопасны для применения в условиях нарушенной целостности слизистой оболочки кишечника.

Необходимо с большой осторожностью относиться к применению в период новорожденности пробиотиков, не разрешенных для этого возраста. Использование таких штаммов может быть не только бесполезно, но и потенциально опасно развитием некротизирующего энтероколита.

*Обзор симптома «Нарушения микробиома и функциональная патология ЖКТ у детей: острые вопросы ежедневной практики». XVI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 4.