

УДК 615.3

Ф.М. КИПШАКБАЕВА

Медицинский центр «Эвелина», г. Алматы

ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБИОТИКОВ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В обзоре рассмотрены данные клинических испытаний об эффективности пробиотиков с позиций доказательной медицины

Большинство своих положительных эффектов пробиотики оказывают при заболеваниях ЖКТ, включая вызванную приемом антибиотиков диарею, острую инфекционную диарею, а также синдром раздраженного кишечника. В некоторых исследованиях установлена польза от применения пробиотиков при лечении атопического дерматита у детей.

Ключевые слова: пробиотики, ЖКТ, доказательная медицина.

Термин «кишечный дисбактериоз» (КД) впервые введен в клиническую практику А. Nissle в 1916 г. К нему относили случаи бродильной и гнилостной диспепсии. Современные понятия, с одной стороны, отличаются от исходного, с другой – на удивление однотипны. Несколько примеров, подтверждающих это утверждение:

- дисбактериоз кишечника – это понятие, характеризующееся нарушениями в качественном и количественном соотношении кишечного микробиоценоза;

- дисбактериоз – качественные и количественные изменения в видовом составе микроорганизмов, в норме заселяющих нестерильные полости и кожные покровы человека;

- дисбактериоз – это изменение количественного и/или качественного состава бактериальной флоры, обусловленное динамическим нарушением микроэкологии кишечника в результате расстройства адаптационных защитных и компенсаторных механизмов [1].

Принято считать, что новорожденный рождается стерильным. Микроорганизмы проникают в дыхательные пути, а также в пищеварительный тракт, особенно с первыми каплями молозива. Выделяют 3 фазы заселения желудочно-кишечного тракта:

Первая – асептическая, продолжительностью до 10-20 часов; вторая – заселения микроорганизмами, продолжительностью до 2-4 дней; третья – стабилизации микрофлоры.

Следует подчеркнуть, что временные параметры первых двух фаз микробного обсеменения пищеварительной системы зависят от огромного количества факторов, среди которых первенство по праву принадлежит характеру вскармливания и срокам прикладывания к груди. В первые часы и дни в кишечнике новорожденных преимущественно встречаются микрококки, стафилококки, энтерококки и клостридии. Затем появляются энтеробактерии (в первую очередь кишечные палочки), лактобациллы, бифидобактерии.

Одним из клинических критериев «физиологического» заселения микроорганизмами кишечника является содержание в фекалиях бифидофлоры. Раннее прикладывание новорожденных к груди матери, в том числе в первые минуты после рождения, – это не только основа формирования микрофлоры желудочно-кишечного тракта, но, по существу, – залог будущего здоровья ребенка в последующие годы его развития. Весомые основания для этого существуют.

Помимо бифидобактерий кишечная флора новорожденного представлена стафилококками (60-70%), эшерихиями (50%), грибами рода кандиды (40-45%), гемолитическими энтерококками (5-7%) и энтеробактериями (15-20%), протеем (10%) и др. Микробная флора кишечника может претерпевать значительные

изменения в первые дни и даже недели жизни. В дальнейшем наступает стабилизация фекальной микрофлоры, хотя в различные возрастные периоды жизни она может претерпевать существенные изменения [2]. Несмотря на то, что общее количество микроорганизмов с первых дней жизни ребенка практически приближается к микрофлоре детей старших возрастов и взрослых, отдельные виды микробов претерпевают изменения. На протяжении 1,5-2 недель после рождения увеличивается количество бифидобактерий и лактобацилл, что, в первую очередь, связано с уникальными биологическими, иммунологическими и иными свойствами женского молока, обуславливающими становление в кишечнике новорожденного наиболее благоприятной для него, в физиологическом отношении, микробной флоры.

Есть все основания считать, что микробная флора у ребенка может существенным образом изменяться в определенные периоды детства, включая первый и второй периоды так называемого физиологического вытяжения [3].

У детей раннего возраста дисбактериозы связаны с несовершенством защитных реакций организма, в том числе с факторами риска, которым подвергается ребенок, с момента рождения. В зависимости от характера неблагоприятного воздействия на организм ребенка могут формироваться группы риска по развитию дисбактериозов кишечника. В различных возрастных группах факторами риска являются [4]:

- в периоде новорожденности: осложненное течение беременности и родов, бактериальный вагиноз и мастит у матери, низкая оценка по шкале Апгар и наличие реанимационных мероприятий у новорожденного, позднее прикладывание к груди, длительное пребывание в родильном доме и возможность заселения кишечника агрессивными штаммами микроорганизмов окружающей среды, физиологическая незрелость моторных функций кишечника, наличие малых гнойных инфекций у новорожденного;

- у детей грудного возраста – неблагоприятный преморбидный фон, раннее искусственное вскармливание; диспепсические нарушения; частые ОРВИ на первом году жизни; явления диатеза, рахита, анемии, гипотрофии, изменения в психоневрологическом статусе ребенка; инфекционная или соматическая патология;

- у детей школьного возраста: нерациональное питание, нахождение в закрытых коллективах, наличие хронических заболеваний, частые ОРВИ, аллергические реакции, вегетососудистая дистония; гормональная перестройка организма и эндокринопатии.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что сдвиги в нормальной микрофлоре всегда вторичны и отражают

действие факторов, меняющих состояние кишечника или внутренний баланс самого микробиоценоза.

Терапия, как правило, должна быть комплексной и включать в себя:

- устранение причины заболевания и коррекцию питания;
- освобождение желудочно-кишечного тракта от патогенных возбудителей и их токсинов (энтеросорбенты);
- восстановление состава функциональной активности аутофлоры.

Восстановление состава функциональной активности аутофлоры включает бактериофаги, пробиотики и пребиотики.

До конца 90-х годов прошлого столетия в Национальной медицинской библиотеке США MEDLINE было только около 80 статей, посвященных пробиотикам. За последние 10 лет, а точнее – в основном с 1998 г., в MEDLINE появилось более 1600 публикаций о пробиотиках, из них более 200 рандомизированных контролируемых исследований и 5 метаанализов [5].

Пробиотики – препараты для заместительной терапии, т.е. для восстановления дефицита микрофлоры кишечника. Состоят из живых микроорганизмов. Препараты предназначены для искусственного заселения кишечника «благородными» бактериями, вытесняя болезнетворные штаммы и восстанавливая нормальный микробиоценоз (эубиоз).

Пребиотики – вещества немикробного состава, стимулирующие рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника.

Целью проведенного в США систематического обзора и метаанализа была оценка доказательств эффективности использования пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикассоциированной диареи (ААД).

Поиск соответствующих исследований проводился в 12 электронных базах данных (DARE, Кокрановская библиотека систематических обзоров, CENTRAL, PubMed, EMBASE, CINAHL, AMED, MANTIS, TOXLINE, ToxFILE, NTIS и AGRICOLA), а также в списках литературы, включенных в метаанализ исследований вплоть до февраля 2012 г. без языковых ограничений [6].

Два независимых эксперта параллельно проводили идентификацию рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) пробиотиков (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*), применяемых для профилактики и лечения ААД, а также извлечение данных и оценку качества публикаций.

Всего 82 РКИ соответствовали критериям включения в метаанализ. В большинстве исследований использовались лактобактерии в виде монотерапии или в комбинации с другими пробиотическими штаммами микроорганизмов. В ряде случаев использованные штаммы были документированы в недостаточной степени. Объединенные данные 63 РКИ, в которые было включено, в общей сложности, 11811 участников, продемонстрировали статистически достоверную связь назначения пробиотиков со снижением частоты ААД (относительный риск 0,58, 95% доверительный интервал 0,5-0,68, $p < 0,001$); показатель «количество пациентов, которое необходимо пролечить для предупреждения 1 случая ААД» (number needed to treat – NNT) составил 13 (95% доверительный интервал 10,3-19,1) в исследованиях, в которых сообщалось количество пациентов с развившейся ААД. В то же время существует значимая гетерогенность в объединенных результатах, и доказательств недостаточно для определения, варьировала ли эта связь в зависимости от популяции/категории пациентов, у которой использовались пробиотики, характеристики применяемых антибиотиков

или от типа назначенных пробиотических штаммов микроорганизмов [6].

Таким образом, объединенные данные свидетельствуют, что применение пробиотиков приводит к снижению частоты ААД, однако на настоящий момент необходимо проведение хорошо организованных исследований для определения, какие конкретно пробиотики обладают наибольшей эффективностью и для какой категории пациентов, получающих определенные антибиотики, необходимо назначение пробиотиков для профилактики ААД.

В клинических исследованиях был изучен широкий спектр дозировок *Lactobacillus* spp. и других пробиотиков – от 100 миллионов до 1,8 триллиона КОЕ/сут. В большинстве исследований тестировались дозы от 1 до 20 млрд. КОЕ/сут. Как правило, применение больших доз пробиотиков (то есть более 5 млрд. КОЕ/сут у детей и более 10 млрд. КОЕ/сут у взрослых) ассоциировалось с более выраженными результатами исследований. Данные о безопасности более высоких доз отсутствуют, однако такие дозы дороже и могут оказаться ненужными. Дозировки *S. boulardii* в большинстве исследований варьируют в пределах от 250 до 500 мг в сутки [7, 8].

На рынке пробиотики представлены в виде капсул, таблеток, порошков, жидкостей либо их включают в состав пищевых продуктов. Содержание КОЕ пробиотика в разовой дозе или в составе пищевого продукта варьирует в зависимости от бренда. Пациентам следует внимательно ознакомиться с информацией на листах-вкладышах о препарате либо на упаковке пищевого продукта, для того чтобы убедиться в приеме адекватной дозы пробиотика.

Нормобакт Junior содержит два пробиотических штамма молочных бактерий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis* и пребиотик – фруктоолигосахариды.

Нормобакт Junior поддерживает соответствующий состав бактериальной флоры пищеварительного тракта, который является природным барьером и предотвращает развитие вредной микрофлоры.

Нормобакт Junior применяется при состояниях, указывающих на нарушение микрофлоры, вызванных, например, применением антибиотиков или изменением диеты, а также при сниженном иммунитете.

Сочетание пробиотика с пребиотиком продлевает период жизни «полезных» бактерий, значительно увеличивает количество собственных «полезных» бактерий, позволяя сократить срок коррекции дисбактериоза до 10 дней.

Нормобакт Junior содержит *Lactobacillus acidophilus* (1×10^9 КОЕ) и *Bifidobacterium lactis* (1×10^9 КОЕ), мальто-тол (подсластитель) – 1372 мг, пальмовое масло – 840 мг, фруктоолигосахариды – 280 мг, молоко сухое обезжиренное – 280 мг, лецитин соевый (эмульгатор) – 14 мг, ароматизатор ванильный (натуральный) – 14 мг.

Нормобакт Junior – это продукт, содержащий одно из самых больших количеств живых бактерий и фруктоолигосахариды.

Таким образом, большинство своих положительных эффектов пробиотики оказывают при заболеваниях ЖКТ, включая вызванную приемом антибиотиков диарею, острую инфекционную диарею, а также синдром раздраженного кишечника. В некоторых исследованиях установлена польза от применения пробиотиков при лечении атопического дерматита у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Пайков В.Л. Современные представления о кишечном дисбактериозе. Сборник лекций и научных работ

«Практические вопросы детской гастроэнтерологии Санкт-Петербурга». – СПб, 1999. – С. 133-138

2 Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003048. Pmid 15106189

3 Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. Acta Paediatr Taiwan 2001;42:301–5. Pmid 11729708

4 Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2006;6:374–82. Pmid 16728323

5 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(7610):80. Pmid 17604300

6 Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1181–8. Pmid 15569121

7 Beausoleil M, Fortier N, Gu nette S, et al. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus CI1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Can J Gastroenterol 2007;21:732–6

8 Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012; 307(18): 1959-69

ТҰЖЫРЫМ

Ф.М. КЫПШАҚБАЕВА

«Эвелина» медициналық орталығы, Алматы қ.

ПРОБИОТИКТЕРДІҢ АЙҒАҚТЫ МЕДИЦИНА ТҰРҒЫСЫНАН ТИІМДІЛІГІНЕ ШОЛУ

Шолуда пробиотиктердің айғақты медицина тұрғысынан тиімділігі туралы клиникалық сынақтардың деректері келтірілген.

Өзінің оң әсерлерінің көпшілігін пробиотиктер антибиотиктер қабылдау арқылы туған диареяны, жіті жұқпалы диареяны, сондай-ақ тітіркенген ішек синдромын қоса алғанда асқазан-ішек жолдары аурулары кезінде танытады. Кейбір зерттеулерде балалардың атопикалық дерматитін емдеуде пробиотиктерді қолданудан пайда бар екені анықталған.

Негізгі сөздер: пробиотиктер, асқазан-ішек жолдары, айғақты медицина.

SUMMARY

F.M. KIPSHAKBAEVA

Medical Center «Evelina», Almaty c.

REVIEW OF THE EFFECTIVENESS OF PROBIOTICS IN TERMS OF EVIDENCE BASED MEDICINE

Considered in the review of clinical trial data on the effectiveness of probiotics in terms of evidence based medicine.

Most of its beneficial effects of probiotics have in diseases of the gastrointestinal tract, including antibiotic-induced diarrhea, acute infectious diarrhea and irritable bowel syndrome. Some studies have established the benefits of probiotics in the treatment of atopic dermatitis in children.

Key words: probiotics, gastro-intestinal tract, evidence-based medicine.



Подписной индекс **74485**

ПРАКТИЧЕСКИЙ ВРАЧ

Уважаемые врачи!

Инициатива появления нового журнала "Практический врач" принадлежит вам, поскольку аттестация врачей требует наличия публикаций в журналах.

В наших последующих номерах мы будем "вооружать" вас знаниями о том, как писать научно-практические статьи, обсуждать случаи из практики, обзоры.

На обложках журнала будем напоминать вам об орудиях труда врача. Инструменты для исследования имеют давнюю историю. И сначала мы решили обратиться к стетоскопу...

Подписка на наши издания проводится в отделениях Казпочты, Эврика-Пресс, Евразия-Пресс, КазПресс.

Адрес редакции: 050009, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абая, 155, оф. 4
 ТОО Издательство "Здравоохранение Казахстана"
 Тел./факс: 8 (727) 266-37-26, 394-30-14
 E-mail: mcn@medzdrav.kz