

Место пробиотиков в практических рекомендациях по гастроэнтерологии: реальность и ближайшие перспективы

И.В.Андреева[✉], О.У.Стецюк

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

[✉]Irina.Andreeva@antibiotic.ru

В данной публикации приведена доказательная база, послужившая обоснованием для включения пробиотиков в практические рекомендации по гастроэнтерологии, рассмотрены имеющиеся практические рекомендации по использованию пробиотиков при острой диарее, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи и применению пробиотиков в качестве адьювантной терапии для улучшения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: пробиотики, гастроэнтерология, практические рекомендации, острая диарея, антибиотикоассоциированная диарея, эрадикация *Helicobacter pylori*, лактобактерии, бифидобактерии.

Для цитирования: Андреева И.В., Стецюк О.У. Место пробиотиков в практических рекомендациях по гастроэнтерологии: реальность и ближайшие перспективы. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 67–72. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.67-72

Review

Probiotics in gastroenterology practical guidelines: reality and nearest perspectives

I.V.Andreeva[✉], O.U.Stetsyuk

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28

[✉]Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Abstract

The article presents evidential base which served as the basis for including probiotics in gastroenterology practical guidelines. Also existing practical guidelines on probiotics use in acute diarrhea, for antibiotic-associated diarrhea prevention and as adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication effectiveness increase are discussed.

Key words: probiotics, gastroenterology, practical guidelines, acute diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, *Helicobacter pylori* eradication, lactobacillus, bifidobacteria.

For citation: Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Probiotics in gastroenterology practical guidelines: reality and nearest perspectives. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 67–72. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.67-72

Введение

В соответствии с определением Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (*Food and Agriculture Organization, FAO*) и Всемирной организации здравоохранения, сформулированным более 15 лет назад, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье [1]. Данный термин применяют преимущественно для обозначения лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД), содержащих штаммы одного или нескольких представителей нормальной микрофлоры человека, которые оказывают положительное влияние на макроорганизм.

Интерес мировой медицинской общественности к пробиотикам возник в конце XX в., когда начали появляться результаты первых хорошо организованных с точки зрения доказательной медицины клинических исследований. К настоящему времени количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) пробиотиков в самых разнообразных областях медицины исчисляется уже десятками тысяч, выполнены метаанализы, подтвердившие профилактическое и/или лечебное действие определенных пробиотических штаммов или комбинации нескольких пробиотиков [2]. Однако, несмотря на столь обширную доказательную базу, в практических рекомендациях по профилактике и терапии различных состояний пробиотики начали включать только в последние 5 лет.

В данной публикации мы рассмотрим доказательную базу, послужившую обоснованием для включения пробиотиков в практические рекомендации по гастроэнтерологии, а также остановимся на имеющихся рекомендациях по от-

дельным нозологиям, включающим пробиотики в качестве профилактических или лечебных средств.

Острая диарея

За последние десятилетия повсеместно отмечается рост и распространение антибиотикорезистентности возбудителей кишечных инфекций к антимикробным препаратам. В связи с этим особый интерес проявляется к методам лечения инфекционных диарей без применения антибиотиков.

Одним из наиболее перспективных направлений в терапии острой диареи (ОД) является использование пробиотиков, которые колонизируют стенку кишечника и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а также конкурируют за рецепторы слизистой, уменьшая тем самым адгезию и рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов.

Положительные эффекты лакто- и бифидобактерий при ОД обусловлены их способностью:

- 1) секретировать вещества, обладающие антибактериальными свойствами;
- 2) снижать кислотность кишечного содержимого, позволяя полезным бактериям размножаться на поверхности слизистой;
- 3) проявлять иммуномодулирующий эффект, уменьшая выраженность воспаления в стенке кишечника [3].

На настоящий момент имеется целый ряд метаанализов, подтверждающих высокую эффективность пробиотиков в лечении ОД. Остановимся на некоторых из них. Так, в самом первом метаанализе РКИ, результаты которого были опубликованы в 2002 г., изучалось применение стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками в лечении ОД у детей [15]. В исследованиях применя-

Таблица 1. Некоторые метаанализы применения пробиотиков при ОД		
Автор, год	Используемый (-е) пробиотик (-и)	Основные результаты
J.Huang, 2002 [4]	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	Уменьшение длительности диареи на 0,6–1,1 дня
C.Van Niel, 2002 [5]	<i>Lactobacillus</i> spp.	Сокращение количества дефекаций на 1,6 в сутки ко 2-му дню лечения, продолжительности диареи на 0,7 дня
H.Szajewska, 2007 [6]	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Уменьшение длительности диареи на 1,1 дня, риска продолжительности диареи более 7 дней
S.Allen, 2010 [7]	<i>Lactobacillus casei</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>Enterococcus</i> spp. (продуцирующие молочную кислоту)	Снижение длительности диареи на 24,76 ч, риска сохранения диареи в течение 4 и более дней, частоты стула на 2-е сутки
H.Szajewska, 2013 [8]	<i>L. rhamnosus</i> GG	Уменьшение длительности диареи на 1,05 дня
H.Szajewska, 2014 [9]	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Сокращение длительности диареи в среднем на 32 ч; увеличение вероятности разрешения диареи к 3-му дню

лись разнообразные пробиотические штаммы (и лакто-, и бифидобактерии). Установлено сокращение длительности заболевания на 0,6–1,0 дня, в то время как в 3 исследованиях зафиксировано сокращение продолжительности диареи на 1,5–3,0 дня. Следует отметить, что при применении лактобактерий наблюдалось наибольшее сокращение продолжительности диареи (на 1,1 дня) [4].

В другом метаанализе выявлено достоверное уменьшение количества дефекаций на 1,6 в сутки ко 2-му дню лечения при использовании лактобактерий по сравнению с контролем и сокращение продолжительности диареи у детей в среднем на 0,7 дня [5].

В рамках Кокрановского сотрудничества был выполнен метаанализ, в ходе которого оценивалась эффективность пробиотиков при острой инфекционной диарее у детей и взрослых [7]. Было установлено, что пробиотики уменьшали продолжительность диареи, однако выраженность эффекта варьировала в значительной степени в разных исследованиях. Применение пробиотиков достоверно влияло на: 1) длительность диареи (среднее различие 24,76 ч, n=4555, количество исследований 35); 2) сохранение диареи в течение 4 и более дней (отношение рисков 0,41, n=2853, количество исследований 29) и частоту стула на 2-е сутки (среднее различие 0,8, n=2751, количество исследований 20).

В исследованиях не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием пробиотиков. Данный анализ продемонстрировал, что использование наряду со стандартной регидратационной терапией пробиотиков безопасно и обладает явным полезным эффектом, влияя на сокращение длительности острой инфекционной диареи и снижение частоты стула [7].

В метаанализе, выполненном в 2007 г. и обновленном в 2013 г., проводилась оценка эффективности *Lactobacillus rhamnosus* GG при терапии острого гастроэнтерита у детей. В работу было включено 15 РКИ [8]. Объединенные данные 11 исследований (n=2444) продемонстрировали, что *L. rhamnosus* GG достоверно уменьшает длительность диареи по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (среднее различие -1,05 дня) [8].

В табл. 1 представлены результаты некоторых метаанализов, продемонстрировавших положительные эффекты применения пробиотиков при ОД.

Международное руководство по пробиотикам и пребиотикам, опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organization, WGO) в 2012 г., подтвердило целесообразность применения пробиотиков (а именно *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001 и *S. boulardii*) при лечении ОД у детей [10].

В Российской Федерации, согласно приказам Министерства здравоохранения от 08.11.2012 №869н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи

детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях легкой степени тяжести», от 09.11.2012 №799н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести», от 20.12.2012 №1265н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии средней степени тяжести», при лечении гастроэнтеритов инфекционной этиологии рекомендовано наряду с регидратационной терапией назначение пробиотических препаратов, содержащих следующие штаммы, подтвердившие свою эффективность и безопасность: *Bifidobacterium bifidum*, *L. acidophilus*, *S. boulardii*, *Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*.

Столь обширная доказательная база по использованию пробиотиков для лечения ОД позволила включить их в практические рекомендации, разработанные Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – ESPGHAN) и Европейским обществом детских инфекционных заболеваний (European Society for Pediatric Infectious Disease – ESPID) и согласующимся с позицией рабочей группы ESPGHAN по про- и пребиотикам, тактике ведения детей с острым гастроэнтеритом в Европе (2014 г.) [11]. В данном документе указано, что применение пробиотиков в дополнение к оральной регидратационной терапии эффективно в сокращении длительности и выраженности симптомов острого гастроэнтерита у детей [11]. В перечень пробиотиков с положительными рекомендациями для использования в лечении детей с острым гастроэнтеритом в качестве дополнения к регидратации включены *L. rhamnosus*, *S. boulardii*, *L. reuteri* и *L. acidophilus* [9]. Пробиотик с отрицательными рекомендациями – *E. faecium* (его не следует назначать детям с острым гастроэнтеритом из-за вопросов безопасности – потенциальной возможности передачи генов резистентности к ванкомицину); табл. 2 [11].

Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи

Применение антибиотиков нередко сопровождается изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, что может проявляться развитием диареи, которая получила название антибиотикоассоциированной (ААД).

Частота ААД может варьировать в значительных пределах – от 3 до 29% [12]. Следует отметить высокую частоту развития ААД у госпитализированных пациентов, которая может достигать 60% [13]. Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД является вполне логичным с точки зрения патогенеза данного состояния.

Механизм действия пробиотиков при терапии и профилактике диареи заключается в нескольких моментах: для

Таблица 2. Пробиотики для лечения острого гастроэнтерита [11]

Штамм пробиотика	Качество доказательств	Сила рекомендации
<i>Пробиотики с положительными рекомендациями</i>		
<i>L. rhamnosus</i> GG	Низкое	Сильная
<i>S. boulardii</i>	Низкое	Сильная
<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Очень низкое	Слабая
<i>L. acidophilus</i> LB	Очень низкое	Слабая
<i>Пробиотики с отрицательными рекомендациями</i>		
Штамм пробиотика	Качество доказательств	Сила рекомендации
<i>E. faecium</i> (штамм SF68)	Низкое	Сильная

S. boulardii – продукция протеолитических ферментов, препятствующих связыванию токсинов А и В, которые вырабатываются *Clostridium difficile*, с рецепторами [14]; для микроорганизмов *Lactobacillus* spp. – это стимуляция местного иммунитета слизистой кишечника (синтез иммуноглобулинов А и G, высвобождение интерферона); выработка соединений, обладающих антимикробной активностью, и препятствие адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам [15].

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД была продемонстрирована в серии метаанализов. В первый (2002 г.) включались РКИ эффективности пробиотиков в сравнении с плацебо для профилактики ААД. По результатам этой работы отмечалась выраженная польза от назначения пробиотиков (обобщенный относительный риск – ОР 0,396) [16].

Результаты второго метаанализа РКИ (n=9) показали, что пробиотики, в частности дрожжевые грибки и лактобактерии, помогают предотвратить ААД. Использовались различные пробиотические микроорганизмы: дрожжевые грибки (*S. boulardii*), лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*), штаммы энтерококков, продуцировавшие молочную кислоту (*E. faecium*). Оказалось, что количество случаев диареи, вызванной антибиотиками, было ниже в группе их применения на 63% по сравнению с плацебо, причем прием дрожжевых грибков снизил частоту возникновения диареи на 61% ($p<0,001$), а лактобактерий – на 66% ($p<0,01$) [15].

В рамках систематического обзора и метаанализа (2012 г.) проводилась оценка эффективности и безопасности любых пробиотиков в профилактике возникновения ААД у детей и взрослых пациентов, получающих антибиотики [20]. Как оказалось, пробиотики снижают частоту развития ААД на 66% (объединенный ОР 0,34; 95% доверительный интервал – ДИ 0,24–0,49) [20].

По данным метаанализа, выполненного в 2006 г., использование *L. rhamnosus* GG оказывает статистически достоверный защитный эффект для профилактики ААД у детей (ОР развития ААД на фоне применения *L. rhamnosus* GG составляет 0,29) [17].

В метаанализе, опубликованном в 2015 г., было показано, что применение пробиотиков (16 различных типов) достоверно снижало риск развития ААД (объединенный ОР 0,43; 95% ДИ 0,33–0,56) и ААД, ассоциированной с *C. difficile*, у детей (объединенный ОР 0,34; 95% ДИ 0,16–0,74) [22].

Еще в одном опубликованном в 2015 г. метаанализе (количество РКИ – 23, n=4213) было установлено, что пробиотики снижают риск инфекции, вызванной *C. difficile*, на 66% (ОР 0,34), а также они уменьшают риск возникновения нежелательных лекарственных реакций на фоне антибактериальной терапии на 20% (ОР 0,80) [23].

Аналогичные результаты были получены еще в нескольких метаанализах, в соответствии с которыми наиболее перспективными пробиотиками, продемонстрировавшими свою эффективность в профилактике ААД у детей и взрослых, являются *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii* (табл. 3).

Таким образом, проведенные метаанализы доказали, что пробиотики эффективны для профилактики ААД.

В 2012 г. Международным руководством по пробиотикам и пребиотикам рекомендовано использование *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii* на фоне антибактериальной терапии у взрослых и детей для профилактики ААД [10].

В 2016 г. рабочей группой Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) в практические рекомендации по профилактике ААД были включены пробиотики. В частности, отмечено, что в случае наличия у пациента факторов риска развития ААД (класс используемых антимикробных препаратов, длительность лечения, возраст, необходимость госпитализации, предшествующий эпизод ААД) рекомендуется использовать *L. rhamnosus* или *S. boulardii* (умеренные доказательства, сильные рекомендации к использованию). Другие пробиотические штаммы недостаточно хорошо изучены, и на настоящий момент убедительные доказательства их эффективности в профилактике ААД отсутствуют [24].

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что до 50% жителей развитых стран и до 90% людей, проживающих в развивающихся странах, инфицированы *H. pylori* [26]. На сегодняшний день доказана роль *H. pylori* не только в патологии желудочно-кишечного тракта (гастрит, язва, рак желудка и MALT-лимфома), но и в развитии кардиоваскулярных, аллергических, гематологических заболеваний, сахарного диабета и его осложнений и т.д. [27].

Трехкомпонентная антихеликобактериальная терапия, включающая в себя ингибитор протонной помпы и 2 антибактериальных препарата, широко используется во всем мире для лечения состояний, ассоциированных с *H. pylori*, однако в связи с ростом антибиотикорезистентности отмечается снижение эффективности данной схемы терапии. Также нельзя не остановиться на довольно высокой частоте НЯ, сопровождающих тройную терапию (до 30–40%) [27]. В связи с этим в настоящее время идет поиск методов повышения эффективности и безопасности эрадикационной терапии.

Первые публикации, посвященные эффективности пробиотиков в снижении частоты НЯ на фоне эрадикационной терапии хеликобактера, появились в начале 2000-х годов. За последние 5 лет были опубликованы несколько метаанализов, продемонстрировавших положительный эффект от добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori*.

В метаанализе, выполненном Z.Wang (2013 г.), было проанализировано 10 исследований (n=1469) [28], в которых сравнивалась эффективность стандартной терапии (ингибитор протонной помпы, 2 антибиотика и плацебо) и стандартная терапия с добавлением лактобактерий или бифидобактерий. Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов, по-

Таблица 3. Метаанализы применения пробиотиков для профилактики ААД			
Автор, год	Используемый (-е) пробиотик (-и)	Категории пациентов	Основные результаты
F.Cremonini, 2002 [16]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp.	Взрослые и дети в возрасте 2 нед и старше	Уменьшение вероятности возникновения диареи на 61% (ОР 0,396)
A.D'Souza, 2002 [15]	<i>S. boulardii</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>E. faecium</i>	Взрослые и дети	Снижение риска возникновения ААД на 63% (ОР 0,37)
B.Johnston, 2006 [17]	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. sporogens</i> , <i>B. infantis</i> , <i>S. boulardii</i>	Дети в возрасте от 2 нед до 12 лет	Сокращение риска возникновения ААД на 71% (ОР 0,29) при использовании <i>L. rhamnosus</i> GG
H.Szajewska 2006 [18]	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	Дети	Уменьшение риска возникновения ААД на 56% (ОР 0,44) Использование <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>B. lactis</i> и <i>S. thermophilus</i> статистически достоверно снижало риск ААД, в то время как <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> и <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> – нет
B.Johnston, 2007 [19]	<i>Lactobacilli</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>S. boulardii</i>	Дети в возрасте от 0 до 18 лет	Анализ в соответствии с протоколом: снижение риска ААД на 51% (ОР 0,49)
S.Hempel, 2012 [20]	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bacillus coagulans</i>	Взрослые и дети	Уменьшение частоты ААД на 66% (ОР 0,34)
J.Goldenberg, 2013 [21]	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., в виде монотерапии или комбинации штаммов	Взрослые и дети	Снижение риска инфекции, вызванной <i>C. difficile</i> , на 64% (ОР 0,34) Снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций на фоне антибактериальной терапии на 20% (ОР 0,80)
L.McFarland, 2015 [22]	16 различных штаммов пробиотиков (лактобактерии, сахаромикеты и т.д.)	Дети	Снижение риска ААД на 47% (ОР 0,43) и ААД, ассоциированной с <i>C. difficile</i> , на 66% (ОР 0,34). Наибольший эффект в профилактике ААД – <i>S. boulardii</i> (ОР 0,43) и <i>L. rhamnosus</i> GG (ОР 0,44)
J.Goldenberg, 2015 [23]	Различные штаммы	Дети	Уменьшение риска ААД на 54% (ОР 0,46)
H.Szajewska 2015 [24]	<i>L. rhamnosus</i> GG	Дети	Сокращение риска ААД с 22,4 до 12,3% (ОР 0,49)

Таблица 4. Метаанализы применения пробиотиков для эрадикации <i>H. pylori</i>		
Автор, год	Используемый пробиотик	Основные результаты
J.Tong, 2007 [32]	<i>Bacillus clausii</i> , <i>Lactobacillus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> LC, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp., <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>L. casei</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i>	Частота эрадикации в группе пробиотиков – 83,6%, в группе стандартной эрадикационной терапии – 74,8%. Частота НЯ была достоверно ниже в группе использования пробиотиков (24,7% vs 38,5%)
J.Zou, 2009 [33]	<i>Lactobacillus</i>	Увеличение вероятности эрадикации в группе пробиотиков (ОР 1,78) и уменьшение риска НЯ (диареи – ОР 0,23, метеоризма – ОР 0,41 и нарушения вкуса – ОР 0,23)
Z.Wang, 2013 [28]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp.	В группе пробиотиков частота эрадикации была выше на 14,8%, а частота НЯ меньше на 15,6% по сравнению с контрольной группой
X.Zheng, 2013 [29]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp.	Применение пробиотиков сопровождалось увеличением частоты эрадикации на 10%
S.Li, 2014 [30]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. thermophilus</i> , <i>S. boulardii</i>	У детей, получавших пробиотики, частота эрадикации была выше на 11,5%, а частота НЯ ниже на 20,3%
M.Zhang, 2015 [31]	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium</i>	В группе пациентов, получавших пробиотики, частота эрадикации составила 82,3% в сравнении с 72,1% с контрольной группой
Y.Gong, 2015 [27]	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>S. faecium</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	Добавление пробиотиков к стандартной терапии увеличило частоту эрадикации на 8,5% и снизило частоту развития НЯ
M.Lü, 2016 [34]	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , комбинации штаммов	Применение пробиотиков до, во время и/или после стандартной терапии способствует улучшению эрадикации хеликобактера и снижает частоту НЯ

лучавших пробиотики, была достоверно выше (83%) по сравнению со стандартным лечением (68%). Кроме этого, использование пробиотиков позволило уменьшить частоту НЯ в 2 раза (15% vs 31%, отношение шансов 0,305) [28].

По данным метаанализа, включавшего 9 исследований, добавление лактобактерий к тройной или последователь-

ной терапии позволяло повысить частоту эрадикации хеликобактера на 10% (с 68,5 до 78,2%) [29].

Представляют интерес результаты метаанализа 7 исследований с участием 508 детей (2014 г.) [30]. В исследованиях сравнивались эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы эрадикации с пробиотиками (лакто-,

бифидобактерии, *S. thermophilus* и *S. boulardii*) и без них. У детей, получавших пробиотики, частота эрадикации составляла 78,1%, а частота НЯ – 21,7%. В группе пациентов, применявших стандартную терапию без пробиотиков, эрадикация *H. pylori* была достигнута в 66,7% случаев, а частота НЯ составила более 40% [30].

В крупномасштабном метаанализе (45 РКИ, n=6997) было показано, что добавление пробиотиков способствовало повышению частоты эрадикации хеликобактера с 72,1 до 82,3% [31]. Кроме того, в группе пациентов, получавших пробиотики, была ниже частота НЯ (21,4%) по сравнению со стандартной терапией без пробиотиков (36,3%; ОР 0,59, 95% ДИ 0,48–0,71; $p < 0,001$). Также было установлено, что дополнительное использование пробиотиков практически не влияло на приверженность пациентов лечению (ОР 0,98, 95% ДИ 0,68–1,39; $p = 0,889$) [31].

В метаанализе, опубликованном в 2015 г. Y.Gong и соавт. (23 РКИ, n=3900), продемонстрировано, что тройная терапия в сочетании с пробиотиками позволяла добиться эрадикации хеликобактера в 80,7% случаев, в то время как эффективность трехкомпонентной терапии без пробиотика составляла 72,3% (отношение шансов 0,58) [27]. Пробиотики уменьшали частоту развития тошноты (7% vs 11,9%), диареи (6,3% vs 14,7%), болей в эпигастрии (8,9% vs 11,7%), рвоты (2,5% vs 7,2%) и кожной сыпи (3,8% vs 11,5%) [27].

В табл. 4 представлены результаты некоторых метаанализов, посвященных эффективности пробиотиков в эрадикационной терапии хеликобактера.

Таким образом, дополнительное применение пробиотиков при назначении эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых и детей достоверно повышает эффективность лечения и улучшает его переносимость. Положительные эффекты пробиотиков при терапии инфекций, ассоциированных с хеликобактером, нашли отражение в рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт IV (2012 г.), подготовленных Европейской группой по изучению инфекции *H. pylori* [35]. Так, в данных рекомендациях впервые предложено использовать пробиотики в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori* за счет их способности повышать эффективность лечения и уменьшать частоту НЯ терапии [35]. В Маастрихт V (2017 г.) два утверждения касаются пробиотиков [36].

- Утверждение 9. Только определенные штаммы пробиотиков продемонстрировали эффективность в отношении снижения частоты нежелательных эффектов при проведении эрадикации *H. pylori* (некоторые штаммы лактобактерий и *S. boulardii*).
- Утверждение 10. Только определенные пробиотики могут иметь положительный эффект для эрадикации *H. pylori* (некоторые штаммы лакто- и бифидобактерий и *S. boulardii*).

Из огромного перечня пробиотиков, которые доступны в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ и как лекарственные средства, и как БАД, хотелось бы остановиться на Максилак и Максилак Бэби (Genexo, ЗАО «ФП Оболенское»), которые имеют ряд преимуществ для применения в гастроэнтерологической практике по сравнению с другими БАД и пробиотиками – лекарственными средствами, зарегистрированными в России. Во-первых, Максилак и Максилак Бэби содержат 9 различных штаммов лакто- и бифидобактерий (Максилак: *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *S. thermophilus*, *L. lactis*; Максилак Бэби: *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *B. bifidum*, *B. longum*) + пребиотик (фруктоолигосахариды), причем в состав этих БАД входят именно те штаммы, которые доказали свою эффективность для лечения ОД (*L. rhamnosus* и *L. acidophilus*) и профилактики ААД (*L. rhamnosus*). Во-вторых, количество микроорганизмов в

БАД Максилак и Максилак Бэби составляет $4,5 \times 10^9$ КОЕ, что является достаточным для обеспечения профилактического и лечебного эффектов [37, 38]. В-третьих, Максилак и Максилак Бэби применяются всего один раз в сутки, тем самым значительно повышая комплаентность пациентов.

Заключение

Результаты многочисленных метаанализов подтверждают высокую эффективность пробиотиков для лечения ОД, профилактики ААД, а также для улучшения переносимости терапии и повышения эффективности эрадикации *H. pylori* как у взрослых, так и у детей, что послужило основанием для включения пробиотиков в современные практические рекомендации по терапии и профилактике указанных состояний.

Литература/References

1. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 2001; p. 1–34.
2. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. Arab J Gastroenterol 2009; 10 (1): 33–42.
3. Reid G, Jass J, Sebunski MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. Clin Microbiol Rev 2003; 16 (4): 658–72.
4. Huang J, Bousvaros A, Lee J et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002; 47 (11): 2625–34.
5. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. Pediatrics 2002; 109 (4): 678–84.
6. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 257–64.
7. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD003048.
8. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M et al. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 467–76.
9. Szajewska H, Urbanska M, Chmielewska A et al. Meta-analysis: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. Benef Microbes 2014; 5: 285–93.
10. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-russian>. Accessed 2018.
11. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58 (4): 531–9.
12. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16: 292–307.
13. La Rosa M, Bottaro G, Gulino N et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. Minerva Pediatr 2003; 55: 447–52.
14. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L et al. Saccharomyces boulardii protease inhibits the effects of Clostridium difficile toxins A and B in human colonic mucosa. Infect Immun 1999; 67: 302–7.
15. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ 2002; 324: 1361.
16. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (8): 1461–7.
17. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. CMAJ 2006; 175 (4): 377–83.
18. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr 2006; 149 (3): 367–72.
19. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2011; 11: CD004827.
20. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307: 1959–69.
21. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5: CD006095.

22. McFarland LV. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes* 2015; 6: 189–94.
23. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD004827.
24. Szajewska H, Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (10): 1149–57.
25. Szajewska H, Canani RB, Guarino A et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62 (3): 495–506.
26. Jarosz M, Rychlik E, Siuba M et al. Dietary and socio-economic factors in relation to *Helicobacter pylori* re-infection. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1119–25.
27. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6530–43.
28. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 25–32.
29. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 445–53.
30. Li S, Huang XL, Sui JZ et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 153–61.
31. Zhang MM, Qian W, Qin YY et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345–7.
32. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155–68.
33. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 97–107.
34. Lü M, Yu S, Deng J. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11 (10): e0163743.
35. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. European *Helicobacter* Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30.
37. Loesche WJ. *Baron's Medical Microbiology*. 4th Ed. University of Texas Medical Branch, 1996.
38. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (8): 756–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Ирина Вениаминовна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru
 Стецок Ольга Ульяновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ