

# Пробиотики и пребиотики в клинической практике

Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

**Ключевые слова:** пробиотики, бифидобактерии, лактобактерии, пребиотики, лактулоза

## Пробиотики

Впервые термин «пробиотики» был введен в 1954 г. F. Vergio, который в своей монографии «Anti-und Probiotika» проводил сравнение различных соединений, обладающих как антимикробными, так и позитивными эффектами на кишечную микрофлору. В последующем D. M. Lilly и R. H. Stilvell (1965) под термином «пробиотики» предложили понимать «вещества, продуцируемые одними микроорганизмами для стимуляции роста других» [26], однако сейчас используется более точное определение: «Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [57]. В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею об их положительных действиях для пациентов.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки. Наиболее часто используются как пробиотики штаммы лактобактерий и бифидобактерий. Также для этой роли могут служить дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки. Бактерии молочной кислоты, включая штаммы лактобактерий, которые использовались в течение тысячелетий для ферментации пищи, обладают двойным действием как ферментативные агенты и, дополнительно, потенциальным оздоравливающим эффектом. Термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека. На международном конгрессе гастроэнтерологов (Монреаль, 2005) было дано определение пробиотиков как препаратов на основе кишечных комменсалов, способных осуществлять биологический контроль в организме и обладающих регуляторными, триггерными свойствами [50].

Основные пробиотики — микроорганизмы-продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры человека. Лактобактерии являются факультативными анаэробами, бифидобактерии — облигатными анаэробами. В отношении дрожжевых грибов *Saccharomyces*

*boulardii*, применяющихся в производстве пива и вина, не обладают активностью антибактериальные препараты, что может использоваться как преимущество при создании пробиотиков [43]. Также к пробиотикам относятся *Bacillus subtilis* и *Bacillus cereus* — сапрофитные спорообразующие анаэробы, пробиотическая активность при применении спор которых точно не установлена [57].

Основные штаммы пробиотиков:

*Lactobacillus* — *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatum*, *L. delbrueckii* подтип *bulgaricus*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*.

*Bifidobacterium* — *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. adolescentis*.

Другие микроорганизмы — *Escherichia coli* Nissle, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Streptococcus thermophilus*\*, *S. salivarius*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*, *Bacillus subtilis*\*, *Bacillus cereus*\*, *Propionibacterium acnes*, *Lactococcus spp. cremoris*, *L. lactis spp. lactis*, *Clostridium butyricum* [1].

Исследования пробиотиков дают возможность предположить наличие у них многих положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе пробиотиков. Смысл штамм-специфичности эффектов состоит в следующем [50]:

1. На каждый специфический штамм, перед поступлением продуктов в продажу, должна иметься документация, подтверждающая его положительные эффекты для здоровья.

2. Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов.

3. Исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в дозе меньшей.

Пробиотический штамм классифицируется классом, видом и альфа-номерологическим названием. В научном сообществе существует согласованная

\* Пробиотическая активность микроорганизма точно не установлена.

номенклатура микроорганизмов — например, *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Пробиотики представляют собой гетерогенную группу непатогенных бактерий. В соответствии с определением рабочей группы ВОЗ к ним относят живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина. Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [17]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [14, 31].

Принципиальные требования предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не угнетать нормальный микробиоценоз;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Классификации пробиотиков основываются на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (монопробиотики), монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные (полипробиотики), комбинированные (синбиотики); по составу — на бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромицет (самоэлиминирующиеся антагонисты) [11].

В настоящее время все пробиотики делятся на 3 группы:

- препараты;
- БАДы (парафармацевтики или нутрицевтики);
- продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические микробы.

В России зарегистрированы (справочник лекарств «Российские лекарственные средства», 2011) как лекарственные препараты 34 про- и синбиотических средства, а также 16 пребиотических средств. В разделе «БАДы — пробиотики и пребиотики» зарегистрированы 229 средств, имеющих 127 торговых наименований. Наиболее распространенные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, используемые в России для производства пробиотиков и продуктов функционального питания:

*Lactobacillus acidophilus* 100аш; NK1; K3III24; Ep317/402

*Lactobacillus fermentum* 90-TC-4

*Lactobacillus plantarum* 8RA-3

*Bifidobacterium bifidum* 1; 791; ЛБА-3

*Bifidobacterium longum* B379M

*Bifidobacterium breve* 79119; 79-88

*Bifidobacterium infantis* Г 73-15; 79-43

*Bifidobacterium adolescentis* 7513; MC-42; Г013

Существуют 4 поколения пробиотиков [9]. К I поколению относят монокомпонентные препараты (Колибактерин, Бифидумбактерин, Лактобактерин), содержащие один штамм бактерий.

Препараты II поколения (Бактисубтил, Биоспорин и Споробактерин) основаны на неспецифических для человека микроорганизмах и являются самоэлиминирующимися антагонистами. Они могут применяться для лечения тяжелых форм дисбактериоза, но обязательно в сочетании с бифидо- и лактосодержащими пробиотиками, необходимыми для нормализации микробиоценоза кишечника.

Препараты III поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида (Ацилакт, Аципол) или разных видов (Линекс, Бифиформ), с взаимосоиливающим действием. От препаратов I поколения они отличаются более сбалансированным составом и являются новой вехой в лечении дисбактериозов. Особенно преимущества препаратов III поколения проявляются у больных с суб- и декомпенсированным дисбактериозом кишечника [9].

К IV поколению относятся препараты иммобилизованных на сорбенте бифидосодержащих пробиотиков (Бифидумбактерин форте, Пробиформ). Сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протекторное действие, чем не сорбированные аналоги.

Различают метаболические пробиотики (Хилак-форте) [10].

В связи с более сбалансированным действием в настоящее время преимущество рекомендуется отдавать комбинированным пробиотикам III поколения. Среди них наиболее широкое применение получил Линекс®, удовлетворяющий практически всем перечисленным выше критериям [13].

Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами. Симбиоз между микрофлорой и хозяином может быть оптимизирован с помощью фармакологических или диетологических вмешательств в кишечную микробную экосистему с помощью пробиотиков.

*Иммунологические эффекты пробиотиков:*

- активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А местно и системно;
- модулирование цитокиновых профилей;
- вызов гиперответа на пищевые аллергены.

*Неиммунологические эффекты пробиотиков:*

- переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами;
- изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов;
- производство бактериоцинов для подавления патогенов;
- устранение супероксидных радикалов;
- стимуляция продукции эпителиального муцина;
- усиление барьерной функции кишечника;
- конкуренция с патогенами за адгезию;
- модификация патогенных токсинов.

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Их влияние более сложно и многопланово. Это конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой; адгезия к слизистой оболочке кишечника и взаимодействие с эпителиоцитами; иммуномодулирующий эффект [8].

Механизм действия пробиотиков на молекулярном уровне активно изучается. Практически все микроорганизмы взаимодействуют с клетками макроорганизма через так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR) — семейство мембранных гликопротеинов, присутствующих на макрофагах, нейтрофилах и дендритных клетках. Насчитывается 10 типов TLR. Структура TLR достаточно проста: существует цитоплазматический домен и домен, который находится на наружной мембране клетки и непосредственно взаимодействует с антигенами. Цитоплазматический TLR-домен состоит из 200 аминокислот, гомологичные участки которых составляют 3 отдельных региона, необходимых для передачи сигнала внутрь клетки (сигнальная трансдукция).

Считается, что все пробиотики взаимодействуют с TLR, расположенными на мембране. Происходит активация TLR, а затем через сложную систему различных внутриклеточных факторов (белок 88 миелоидной дифференцировки — MyD88, семейство интерлейкин (ИЛ) 1 рецептор-ассоциированных киназ — IRAK, ассоциированный с рецепторами фактор 6 — TRAF6) активируется нуклеарный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B), который и индуцирует гены, обуславливающие противомикробный и провоспалительный ответ, в частности продукцию

провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8). Пробиотики «разблокируют» функцию TLR-4, что на фоне активации рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-g) приводит к прекращению эффектов NF- $\kappa$ B и, соответственно, отсутствию синтеза провоспалительных цитокинов [12].

Важнейшим свойством пробиотиков является их способность адгезироваться к кишечному эпителию. Они присоединяются к эпителию посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. На культуре колоноцитов Ca-co-2 [27] было показано, что живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают тем самым укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия (усиливается экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина и окклюзина); снижение проницаемости (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений); повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3); стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста (EGF); увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия. Все эти механизмы в итоге способствуют повышению резистентности эпителия, усиливая его барьерные функции и защиту. Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков, она доказана у *L. acidophilus* и *Bifidobacteriae* [37].

Доказано, что пробиотики принимают участие в процессах образования свободных аминокислот, органических кислот, олигосахаридов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), биоактивных пептидов, бактериоцина, способствуют снижению уровня холестерина, конкурентно взаимодействуют с молекулами адгезии для патогенных бактерий, оказывают антиоксидантное, иммуностимулирующее действие, нейтрализуют пищевые канцерогены, влияют на синтез витаминов (биотина, витамина К и др.). Кроме того, активно изучается целый ряд вероятных положительных эффектов пробиотиков: антиканцерогенный (снижение риска рака кишечника, молочной железы и др.), антидиабетический, антиаллергический, противовоспалительный (при болезни Крона, неспецифическом язвенном колите) и др. [54].

Заключение о безопасности пробиотиков основывается на соответствующих условиях производства, результатах клинических исследований и применения в реальной практике. Вероятность того, что они могут вызвать инфекционные осложнения, неблагоприятную метаболическую активность, чрезмерную стимуляцию иммунитета, передачу генов, весьма мала. Приводятся несколько случаев системных инфекций при их применении, хотя эта связь оспаривается [56].

Показания к назначению пробиотиков достаточно обширны [17]: заболевания, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* (HP), хронические диффузные заболевания печени, синдром раздраженного кишечника, синдром диареи, синдром запора, лечение и профилактика антибиотико-ассоциированной

диареи, гельминтозы, вагиноз, кольпит, эндоцервицит и другие урогенитальные заболевания, дерматоллергозы, недоношенные и новорожденные дети групп риска.

Тема применения пробиотиков в клинической практике в настоящее время столь актуальна, прежде всего, потому что количество посвященных различным аспектам этой проблемы научных работ стремительно увеличивается. При этом проводится все больше исследований, соответствующих высоким требованиям доказательной медицины, — рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов и систематических обзоров. Так, если в период с 1996 по 2005 г. в базе данных MEDLINE насчитывалось 2748 работ, направленных на изучение пробиотиков (De Morais M. B., Abe Jacob C. M., 2006), за два года (2006–2008) их количество уже превысило 2 тыс., а за 2010 г. — более 1,5 тыс. И эти научные изыскания приносят свои ощутимые результаты: на сегодня известно уже более 15 доказанных эффектов пробиотиков. Клиницисту следует помнить, что ряд средств, влияющих на микробиоценоз, являются в России лекарственными препаратами, и их назначение должно быть обосновано конкретными показаниями, разработанными в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах. Анализ эффективности пробиотиков [29], в котором использованы уровни доказательств в области терапии/профилактики, разработанные Оксфордским центром доказательной медицины, определил современное состояние знаний по применению пробиотиков результатами клинических исследований:

#### **Уровень доказанности 1a:**

Лечение острой инфекционной диареи у детей.

Профилактика внутрибольничной и внебольничной диареи у детей.

Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи.

Лечение лактозной мальабсорбции.

#### **Уровень доказанности 1b:**

Профилактика паучита (воспаление созданного хирургическим путем тонкокишечного резервуара после резекции толстой кишки) и поддержание ремиссии.

Профилактика послеоперационных инфекций.

Профилактика и лечение атопических заболеваний у детей.

#### **Уровень доказанности 2b:**

Профилактика диареи путешественников.

Профилактика септических состояний при остром панкреатите.

Поддержание ремиссии язвенного колита.

Заболевания, ассоциированные с инфекцией НР.

Снижение уровня холестерина крови.

В целом ряде исследований было показано, что добавление пробиотиков к стандартным схемам антихеликобактерной терапии незначительно улучшало частоту эрадикации НР, но, помимо этого, существенно снижало частоту побочных эффектов и повышало приверженность пациентов к лечению. Помимо протекторного действия в отношении развития синдрома кишечной диспепсии, пробиотики

обладают и аддитивным действием с препаратами эрадикационной схемы. Культура или препараты, изготовленные из культур лактобацилл и ряда других микроорганизмов, населяющих пищеварительный тракт человека, могут подавлять жизнедеятельность НР, пробиотики могут предупреждать адгезию НР к мембранам клеток и размножение НР [15, 33, 53].

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых — выживаемость. Как указывалось выше, пробиотическими свойствами обладают только живые микробы. Более того, целым рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее  $10^7$  колониеобразующих единиц (КОЕ) [55].

Выживаемость бактерий зависит от технологии производства и условий хранения препарата. Например, добавление бифидобактерий в кефир не гарантирует их сохранности и способности к вегетации; жизнеспособность микрофлоры как в жидких, так и в простых сухих формах препаратов может быть утрачена ранее официального срока. Для большинства пробиотиков, особенно для жидких лекарственных форм, требуются особые условия хранения, например, температура. Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную флору. Доказано, что лишь небольшое количество штаммов лактобактерий (*L. reuteri*, *L. plantarum* NCIB8826, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. casei* Shirota) и бифидобактерий обладает кислотоустойчивостью, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным А. Bezkorovainy [23], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. D. Pochart [44] продемонстрировал, что из  $10^8$  КОЕ лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается  $10^7$  КОЕ, после приема такого же количества в йогурте —  $10^4$  КОЕ, а после приема той же дозы в открытом виде в виде порошка микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы, например, *L. fermentum* KLD, *L. lactis* MG1363 почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны бактерий, которое возникает в ответ на воздействие желчных кислот. Выживание же большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Так, согласно К. Kailasapathy [37], многие штаммы (например, лактобацилл из кисломолочных продуктов) либо не достигают кишечника, либо выживают в нем только несколько дней. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков.

Этими свойствами обладают лишь немногие препараты. Примером пробиотического препарата,

отвечающего современным требованиям, может служить Линекс®. В состав его входят *L. acidophilus*, *B. infantis*, *Ent. faecium*, содержание которых составляет не менее  $10^7$  микробных тел. Микроорганизмы, входящие в состав препарата, заключены в капсулу, которая раскрывается в желудке. Однако вследствие высокой кислотоустойчивости всех компонентов препарата бактерии не разрушаются в желудке, и препарат способен оказывать пробиотическое действие на всех уровнях желудочно-кишечного тракта. Сочетание в препарате лактобактерий и бифидобактерий с доказанными пробиотическими свойствами обеспечивает симбионтный эффект при колонизации толстой кишки, а наличие аэробного микроорганизма — энтерококка — способствует активному иммуномодулирующему и бактерицидному действию препарата на уровне желудка и тонкой кишки. Входящие в состав Линекса® микробы устойчивы к большинству антибиотиков, что позволяет использовать препарат на фоне антибактериальной терапии. Резистентность полученных штаммов сохраняется при повторной инокуляции в течение 30 поколений и *in vivo*. В исследованиях Линекса® показано, что переноса резистентности к другим микроорганизмам не происходит [19]. При необходимости Линекс® можно применять одновременно с антибактериальными и химиотерапевтическими средствами.

Эффективность компонентов Линекса®, их комбинаций и непосредственно самого препарата доказана в клинических исследованиях при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [3, 6, 7, 13, 16, 18].

Достоинством Линекса® является его высокая безопасность. При широком многолетнем применении препарата побочные эффекты не зарегистрированы. Линекс® не обладает тератогенным действием. Его безопасность и хорошая переносимость позволяют применять препарат у пациентов группы риска — у беременных и кормящих грудью, у детей, включая новорожденных, у лиц пожилого возраста и др. Гарантией качества Линекса® является и технология его производства, соответствующая всем требованиям, предъявляемым к производству пробиотиков.

К сожалению, пробиотические штаммы, несмотря на многочисленные благоприятные эффекты, не эквивалентны собственной индигенной микрофлоре и не способны размножаться в кишечнике. Одной из причин этого может быть бионесовместимость с резидентными бактериями хозяина [5]. Даже наиболее эффективные пробиотики действуют только во время курса лечения и обнаруживаются в кале лишь в течение 3–7 дней после его окончания [38].

Поэтому для достижения устойчивого терапевтического эффекта, во-первых, необходим длительный или даже постоянный их прием, что практически невозможно. Во-вторых, желательно, чтобы пробиотический препарат представлял собой штамм нормобиоты, максимально совместимый с резидентными штаммами и местной иммунной системой [8].

## Пребиотики

Несмотря на то, что термин «пребиотики» вошел в медицинскую терминологию в середине 1990-х гг., это важное и плодотворное направление научных исследований насчитывает без малого 50 лет, и у истоков его стоит австрийский педиатр F. Petuely. Именно он впервые в 1957 г. описал свойства лактулозы как пребиотика, то есть дисахарида с ярко выраженным бифидогенным эффектом. В проведенном F. Petuely исследовании было показано, что если находящиеся на искусственном вскармливании дети получали молочную смесь с содержанием 1,2 г/100 ккал лактулозы, то в кишечнике формировалась практически чистая культура бифидобактерий, а микробиоценоз детей-искусственников практически не отличался от кишечного биоценоза детей, находящихся на грудном вскармливании [47, 48].

Среди пребиотиков наиболее популярны поли- и олигофруктаны, соевые олигосахариды, галактоолигосахариды, изолированные из природных источников или получаемые биотехнологическим или синтетическим методами. Впервые определение пребиотиков дано G. R. Gibson [29] — он предложил под этим понимать неперевариваемый пищевой ингредиент, способный улучшать состояние здоровья человека посредством избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества видов бактерий в толстой кишке. В дальнейшем M. B. Roberfroid (2007) определил понятие пребиотики как избирательно ферментируемые кишечными микроорганизмами ингредиенты пищи, специфически меняющие состав и/или активность микрофлоры, что ведет к улучшению самочувствия и здоровья человека [52].

К 2010 г. мировое производство подобных пребиотиков достигло сотен тысяч тонн. Они реализуются самостоятельно, в виде обогащающих добавок к разнообразным продуктам питания, а также в комбинации с пробиотическими микроорганизмами (синбиотики) [17, 34, 35, 42, 45, 58].

Помимо перечисленных в качестве пребиотических субстанций используются также различные блокаторы адгезии и ингибиторы роста патогенных и оппортунистических микроорганизмов (лектины, антиадгезины, модуляторы синтеза секреторных иммуноглобулинов, дефензины различных типов, структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, их метаболиты и т. д.).

К пребиотикам в чистом виде предъявляются достаточно строгие требования: они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки [2].

## Основные виды пребиотических соединений:

Моносахариды, спирты (*ксилит, мелибиоза, ксилобиоза, раффиноза, сорбит и др.*).

Олигосахариды (*лактоулоза, лацитол, соевый олигосахарид, латитололигосахарид, фруктоолигосахарид,*

галактоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, дисахарид, олигосахарид и др.).

Полисахариды (лектины, пуллулан, декстрин, инулин, хитозан и др.).

Ферменты (микробные  $\beta$ -галактозидазы, протеазы сахаромикетов и др.).

Пептиды (соевые, молочные и др.).

Аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота и др.).

Антиоксиданты (витамины А, С, Е,  $\alpha$ -каротины, другие каротиноиды, глутатион, убихинол, соли селена и др.).

Ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота и др.).

Органические кислоты (пропионовая, уксусная, лимонная и др.).

Растительные и микробные экстракты (морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.).

Другие (лецитин, парааминометилбензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, глюконовая кислота, крахмальная патока и др.).

Лактулоза — это синтетический дисахарид, использующийся как препарат при лечении запоров и печеночной энцефалопатии. Пребиотическая олигофруктоза (ОФ) в естественном виде присутствует во многих пищевых продуктах, например в пшенице, луке, бананах, меде, чесноке и луке порее. ОФ также может быть выделена из корня цикория или ферментативно синтезирована из сукрозы. Ферментация ОФ в толстой кишке вызывает множество физиологических эффектов, включая:

- повышение количества бифидобактерий;
- увеличение всасываемости кальция;
- увеличение объема каловых масс;
- уменьшение транзитного времени прохождения через желудочно-кишечный тракт;
- вероятно, снижение уровня липидов в крови.

На основании своих исследований F. Petuely назвал лактулозу «бифидус-фактор» (Der Bifidusfactor) и посвятил изучению этого соединения почти 30 лет [48, 49]. Термин «бифидус-фактор» стал широко применяться для обозначения нутриентов, способствующих росту бифидобактерий и нормализации состава кишечной микрофлоры. Химическая структура и способ синтеза этого соединения были описаны в 1929 г. E. Montgomery и C. S. Hadson под названием «лактокетоза». Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы (4-0-в-D-галактопиранозил-D-фруктоза).

Пребиотический эффект лактулозы был доказан в многочисленных исследованиях [20–22, 46]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 16 здоровых добровольцев (10 г/сут лактулозы в течение 6 недель) было показано достоверное нарастание количества бифидобактерий в толстой кишке [40].

Увеличение продукции кишечными бактериями КЦЖК нормализует трофику эпителия толстой кишки (за счет продукции бутирата), улучшает ее микроциркуляцию (эффект пропионата), обеспечивая эффективную моторику, всасывание воды, магния и

кальция. В составе лекарственных препаратов (Дюфалак®) лактулоза может эффективно использоваться при функциональных запорах как у взрослых, так и у детей. Частота побочных эффектов лактулозы значительно ниже по сравнению с другими слабительными средствами и не превышает 5%, причем в большинстве случаев их можно считать незначительными. Безопасность лактулозы определяет возможность ее применения даже у недоношенных детей, доказанную в клинических испытаниях [4]. С этой же целью лактулоза может быть введена в состав смесей для питания детей первого года жизни.

Образующиеся в результате метаболизма сахаролитической микрофлоры КЦЖК снижают pH в просвете кишечника, что приводит к снижению концентрации вторичных желчных кислот и их солей. Кроме того, образующиеся КЦЖК утилизируются макроорганизмом, что сопровождается всасыванием воды и уменьшением толстокишечного содержания [25]. Исходя из этого, можно утверждать, что слабительный эффект лактулозы в первую очередь связан с ее пребиотической способностью и обусловлен увеличением объема бактериальной массы, а также положительным влиянием продуктов микробного метаболизма на кишечную стенку.

Пребиотический эффект лактулозы имеет существенные метаболические последствия. Снижение pH в просвете толстой кишки повышает колонизационную резистентность всего микробного сообщества, а также способствует ионизации аммиака и его выведению в виде ионов аммония. Последний эффект лактулозы давно используется в клинической практике с целью детоксикации при печеночной недостаточности (печеночной энцефалопатии). Рост бифидо- и лактобактерий на фоне приема лактулозы приводит к снижению активности уреазы, которая превращает мочевины в аммиак. Активность уреазы подавляется также снижением pH, т. е. оптимальная величина pH для  $\beta$ -глюкуронидазы составляет 7, а для нитро- и азоредуктазы — 7,8. В плацебо-контролируемом исследовании было показано достоверное снижение фекальной концентрации фенола, крезол, индола и скатола на фоне приема лактулозы [22].

Лактулоза снижает алкоголь-дегидрогеназную активность кишечной микрофлоры, достоверно уменьшая концентрацию ацетальдегида в толстой кишке, который, как предполагается, обладает канцерогенной активностью [41].

Лактулоза, стимулируя рост нормальной микрофлоры кишечника, способствует поддержанию антиинфекционной защиты макроорганизма в отношении шигелл, сальмонелл, иерсиний и ротавирусов [28].

В 1960 г. голландская компания «Philips-Duphar B. V.» начала выпуск сиропа лактулозы под названием Дюфалак®. С 1964 г. Дюфалак® стал широко применяться в Нидерландах, а с 1967 г. до настоящего времени эффективно применяется врачами многих стран мира. Препарат Дюфалак® содержит 66,7 г/100 мл лактулозы и имеет широкие показания, в т. ч. лечение запоров и печеночной

энцефалопатии. Относительно редко встречающимся побочным эффектом может быть развитие метеоризма, проявления которого в большинстве случаев устраняются уменьшением дозы, а у части детей он самостоятельно проходит через несколько дней приема препарата по мере адаптации к нему кишечной микрофлоры. Противопоказаниями к применению лактулозы являются галактоземия, кишечная непроходимость и индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Современное состояние знаний по применению лактулозы результатами клинических исследований определяет [24, 32, 36, 39]:

#### Уровень доказанности А:

Запоры различной этиологии.

Печеночная энцефалопатия.

Таким образом, лактулоза (Дюфалак®) — один из наиболее мощных по силе воздействия на бактериальный метаболизм пребиотиков, что подтверждается многолетним опытом его применения для лечения печеночной энцефалопатии. Именно в этом состоянии требуется мощная стимуляция роста бифидо- и лактобактерий, которые используют аммиак для построения клеточной стенки, и скорость стимулированного роста оказывается достаточной для эффективного купирования печеночной энцефалопатии.

#### Литература:

1. Андреева И. В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков / И. В. Андреева // Фарматека. — 2006. — № 6. — С. 56–62.
2. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции / М. Д. Ардатская // Consilium medicum. — 2008. — № 8. — С. 86–92.
3. Бельмер С. В. Антибиотикассоциированный дисбактериоз кишечника / С. В. Бельмер // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 3. — С. 148.
4. Бельмер С. В. Лечение запоров у детей первых лет жизни препаратами лактулозы / С. В. Бельмер // Детский доктор. — 2001. — № 1. — С. 46–48.
5. Глушанова Н. А. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: Мат. 7-го Славяно-Балтийского научного форума Гастро-2005. — С. 105.
6. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов. Пособие для врачей и студентов / Н. М. Грачева, Н. Д. Ющук, Р. П. Чупринина [и др.]. — М., 1999. — 44 с.
7. Жихарева Н. С. Терапия антибиотико-ассоциированного дисбактериоза / Н. С. Жихарева, А. И. Хавкин // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 19. — С. 3–8.
8. Корниенко Е. А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е. А. Корниенко // Детские инфекции. — 2007. — № 3 — С. 64–69.
9. Лыкова Е. А. Характеристика и алгоритм применения пробиотиков / Е. А. Лыкова. — М.: Медик 21 век, 2005. — 10 с.
10. Мазанкова А. Н. Пробиотики и интерфероны — новые возможности комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей / А. Н. Мазанкова, Т. А. Чеботарева, Г. С. Брагина // Дет. инфекции. — 2008. — № 4. — С. 47–51.
11. Мазанкова А. Н. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике / А. Н. Мазанкова, Е. А. Лыкова // Детские инфекции. — № 1. — 2004. — С. 18–23.
12. Майданник В. Г. Пробиотики: клиническое применение и доказательства эффективности / В. Г. Майданник // Медицина Украины. — 2008. — № 24/1. — С. 8–9.
13. Ушкалова Е. А. «Живое» лекарство: Линекс / Е. А. Ушкалова // Врач (специальный выпуск). — 2007. — С. 31–35.
14. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. — М., 2006. — 416 с.
15. Хавкин А. И. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева // Рус. мед. журн. — 2006. — № 14 (19). — С. 3–7.
16. Шенвальд С. Результаты одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания Линекса / С. Шенвальд, В. Цар. — М.: ИНДОК, Лек, 1984.
17. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров // Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. — М.: Изд-во Грантъ, 2001. — 287 с.
18. Шостакович-Корецкая Л. Р. Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата Линекс / Л. Р. Шостакович-Корецкая,

Е. А. Кривуша, А. В. Чергинец // Украинский медицинский журнал. — 1999. — № 2. — С. 61–64.

19. Шутьпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю. О. Шутьпекова // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 1–6.

20. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of lactulose in the treatment of encopresis in children with chronic constipation / W. Gleason, R. Figueroa-Colon, L. H. Robinson [et al.] // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 108. — P. A606.

21. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota / K. M. Tuohy, C. J. Ziemer, A. Klinder [et al.] // *Microbial Ecology in Health and Disease.* — 2002. — Vol. 14. — P. 165–173.

22. Ballongue J. Effects of lactulose and lactitol on colonic microbiota and enzymatic activity / J. Ballongue, C. Schumann, P. Quignon // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 41–44.

23. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut / A. Bezkorovainy // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 399S–405S.

24. Cash B. D. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation / B. D. Cash, B. E. Lacy // *Gastroenterology and Hepatology.* — 2006. — Vol. 2. — P. 736–749.

25. Clausen M. R. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences / M. R. Clausen, P. B. Mortensen // *Drugs.* — 1997. — Vol. 53. — P. 930–942.

26. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhea / S. Plummer, M. Weaver, P. Dee, J. Hunter // *Int. Microbiol.* — 2004. — Vol. 7. — P. 59–62.

27. Cytoskeletal proteins and resident flora / L. Biancone, G. Palmieri, A. Lombardi [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 34. — P. S34–36.

28. Effectiveness of Bifidobacterium bifidum in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborn / L. C. Duffy, M. A. Zielezny, M. Riepenhoff-Tarty [et al.] // *Endocr. Regulations.* — 1993. — Vol. 27. — P. 223–229.

29. Gibson G. R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G. R. Gibson, M. B. Roberfroid // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 1401–1412.

30. Gill H. S. Probiotics and human health: a clinical perspective / H. S. Gill, F. Guarner // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — Vol. 80. — P. 516–526.

31. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health / S. L. Gorbach // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 2–4.

32. Graham M. G. Evidence-based management of chronic constipation / M. G. Graham, G. Mokrynski // *Patient Care.* — 2007. — Vol. 41, No 7. — P. 22–27.

33. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics / N. De Bortoli, G. Leonardi, E. Ciancia [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, No 5. — P. 951–956.

34. Holm F. Gut health and diet: the benefits of probiotic and prebiotics on human health / F. Holm // *The World of Ingredients.* — 2003. — Vol. 2. — P. 52–55.

35. Holzapfel W. H. Introduction to pre- and probiotics / W. H. Holzapfel, U. Shillinger // *Food Research International.* — 2002. — Vol. 35. — P. 109–116.

36. Huang E. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy: a decision analysis / E. Huang, E. Esraïlian, B. M. Spiegel // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* — 2007. — Vol. 26. — P. 1147–1161.

37. Kailasapathy K. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. / K. Kailasapathy // *Immunol. Cell Biol.* — 2000. — Vol. 78. — P. 80–88.

38. Katt M. A. New therapeutic possibilities in inflammatory bowel disease / M. A. Katt // *Eur. J. Surg. Suppl.* — 2001. — Vol. 586. — P. 30–33.

39. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis / P. Blanc, J. P. Daures, J. M. Rouillon [et al.] // *Hepatology.* — 1992. — Vol. 15. — P. 222–228.

40. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans / Y. Bouhnik, A. Attar, F. A. Joly [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 58. — P. 462–466.

41. Lactulose reduces intracolonic acetaldehyde concentration and ethanol elimination rate in rats / S. H. Zidi, K. Linderborg, S. Vakevainen [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1459–1462.

42. Lenoir-Wiujnkoop I. The Intestinal Microflora. Understanding the Symbiosis / I. Lenoir-Wiujnkoop, M. Hopkins // Danone Vitapole. John Libbey Eurotext. — 2003. — 48 p.

43. Lilly D. M. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms / D. M. Lilly, R. H. Stillwell // *Science.* — 1965. — Vol. 147. — P. 747–748.

44. Madsen K. I. The use of probiotics in gastrointestinal disease / K. I. Madsen // *Can. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 817–822.

45. Mattila-Sandholm T. Gut health foods / T. Mattila-Sandholm, M. Saarela, L. Lahteenmaki // *World Food Ingredient.* — 2004. — P. 5052–5569.

46. Molecular analysis of intestinal microbiota composition to evaluate the effect of PEG and lactulose laxatives in humans / I. Mangin, Y. Bouhnik, A. Suau [et al.] // *Microbial Ecology in Health and Disease.* — 2002. — Vol. 14. — P. 54–62.

47. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor) / F. Petuely // *Z. Kinderheilkd.* — 1957. — Bd. 79. — S. 174–177.

48. Petuely F. Der Bifidusfactor / F. Petuely // *Deutsche. Med. Wochenschr.* — 1957. — Bd. 82. — S. 1957–1960.

49. Petuely F. Über den Bifidusfactor Lactulose. Bifidobacteria Microflora / F. Petuely // *Deutsche. Med. Wochenschr.* — 1986. — Bd. 5. — S. 3–11.

50. Practice Guideline — Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organisation, 2008.

51. Recommendations for probiotic use / M. H. Floch, W. A. Walker, S. Guandalini [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 42. — P. S104–108.

52. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited / M. Roberfroid // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137. — P. 830S–837S.

53. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection / F. Franceschi, A. Cazzato, E. C. Nista [et al.] // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12. — P. 59–63.

54. Rolfe R. D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health / R. D. Rolfe // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 396S–402S.

55. Saavedra J. M. Clinical applications of probiotic agents / J. M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 1147S–1151S.

56. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy / M. H. Land, K. Rouster-Stevens, C. R. Woods [et al.] // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 178–181.

57. Weizman Z. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 5–9.

58. Wyers R. Prebiotics in action / R. Wyers // *World Food Ingredient*. — 2004. — P. 74–77.

УДК 615.331:579.864

## RU Пробиотики и пребиотики в клинической практике

**Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова**

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

**Ключевые слова:** пробиотики, бифидобактерии, лактобактерии, пребиотики, лактулоза

В статье приведены данные о современных пробиотиках, определение, классификация, лечебные и профилактические эффекты, формы выпуска, способы применения. Также представлен обзор пребиотических форм, описываются их сходство и различия, показания для применения. Подробно описана лактулоза как основной пребиотический препарат.

## EN Probiotics and prebiotics in clinical practice

**E. Y. Plotnikova, E. N. Baranova**

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**Key words:** probiotics, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, prebiotics, lactulose

Data on modern probiotics, definition, classification, medical and preventive effects, release forms, methods of application are provided in article. The review of prebiotic forms is also submitted, their similarity and distinctions, indications for application are described. The Lactulose as the main prebiotic medicine is described in detail.

УДК 615.331:579.864

## UA Пробиотики і пребіотики у клінічній практиці

**К. Ю. Плотнікова, Є. М. Баранова**

Кемеровський державний медичний університет, Кемерово, Росія

**Ключові слова:** пробіотики, біфідобактерії, лактобактерії, пребіотики, лактулоза

У статті наведені дані про сучасні пробіотики, визначення, класифікація, лікувальні та профілактичні ефекти, форми випуску, способи застосування. Також представлений огляд пребіотичних форм, описана їх подібність та відмінності, показання до застосування. Детально описана лактулоза як основний пребіотичний препарат.