



Всемирная Гастроэнтерологическая Организация
Практические рекомендации

Пробиотики и пребиотики

Май 2008

Авторы

Francisco Guarner, (Председатель, Испания)
Aamir G. Khan (Пакистан)
James Garisch (Южная Африка)
Rami Eliakim (Израиль)
Alfred Gangl (Австрия)
Alan Thomson (Канада)
Justus Krabshuis (Франция)
Ton Le Mair (Нидерланды)

Приглашенные эксперты:

Pedro Kaufmann (Уругвай)
Juan Andres de Paula (Аргентина)
Richard Fedorak (Канада)
Fergus Shanahan (Ирландия)
Mary Ellen Sanders (США)
Hania Szajewska (Польша)

Содержание

1. Пробиотики – концепция

- 1.1 История и определения
- 1.2 Что такое пробиотики?
- 1.3 Пребиотики и синбиотики
- 1.4 Класс, виды и штаммы

2. Продукты, медицинская значимость и продажа

- 2.1 Рыночный потенциал
- 2.2 Медицинская значимость
- 2.3 Обоснованность – исследования и доказательства
- 2.4 Продукты: дозы и качество
- 2.5 Безопасность продукта

3. Пробиотики – научные данные

- 3.1 Микробная экосистема и иммунитет слизистой оболочки
- 3.2 Механизмы действия

4. Клиническое применение

- 4.1 Кардиоваскулярные заболевания
- 4.2 Рак толстой кишки
- 4.3 Диарея
- 4.4 Эрадикация *Helicobacter pylori*
- 4.5 Печеночная энцефалопатия
- 4.6 Иммунный ответ
- 4.7 Воспалительная болезнь кишечника (ВБК)
- 4.8 Синдром раздраженного кишечника (СРК)
- 4.9 Мальабсорбция лактозы
- 4.10 Некротический энтероколит
- 4.11 Неалкогольная жировая болезнь печени
- 4.12 Профилактика системных инфекций

5. Пробиотики и доказательства – глобальная картина

6. Поиск, рекомендуемая литература и сайты в Интернете

- 6.1 Автоматический поиск в PubMed
- 6.2 Рекомендуемая литература
- 6.3 Сайты в Интернете

Пробиотики – концепция

1.1 История и определения

Сто лет назад, Илья Мечников (русский ученый, лауреат Нобелевской премии и профессор Пастеровского института в Париже) выдвинул теорию, что бактерии молочной кислоты (БМК) способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он предположил, что «кишечная ауто-интоксикация» и возникающие вследствие ее вещества могут быть продавлены с помощью модификации кишечных бактерий и замены протеолитических микробов, таких как клостридиум, производящих токсические вещества (включая фенолы, индолы и аммиак после переваривания белков), на полезные микроорганизмы. Он разработал диету с добавлением молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «Болгарской палочкой».

В 1917 году, еще до открытия сэром Александром Флемингом пенициллина, германский профессор Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм кишечной палочки из фекалий солдата Первой мировой войны, который не вызывал развития энтероколита во время тяжелой эпидемии шигеллеза. Заболевания желудочно – кишечного тракта и ранее часто лечились жизнеспособными непатогенными бактериями для изменения или замещения кишечных микроорганизмов. Штамм кишечной палочки Ниссле 1917 – один из немногих примеров не-БМК пробиотиков.

Бифидобактерия была впервые изолирована Анри Тиссье (Пастеровский институт) от новорожденного, получавшего грудное кормление, и названа им *Bacillus bifidus communis*. Тиссье утверждал, что бифидобактерии могут заменить протеолитические бактерии, вызывающие диарею, и рекомендовал введение бифидобактерий новорожденным, страдающим от этого синдрома.

Термин «пробиотики» впервые был введен в 1965 г. Лилли и Стиллиуэллом; в противоположность антибиотикам, пробиотики были описаны как микробные факторы, стимулирующие рост других микроорганизмов. В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею о их положительных действиях для пациентов.

Определение 1:

Пробиотики

- Живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина

Пребиотики

- Невсасывающиеся вещества, которые оказывают положительный физиологический эффект на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры

Синбиотики

- Продукты, содержащие пробиотики и пребиотики

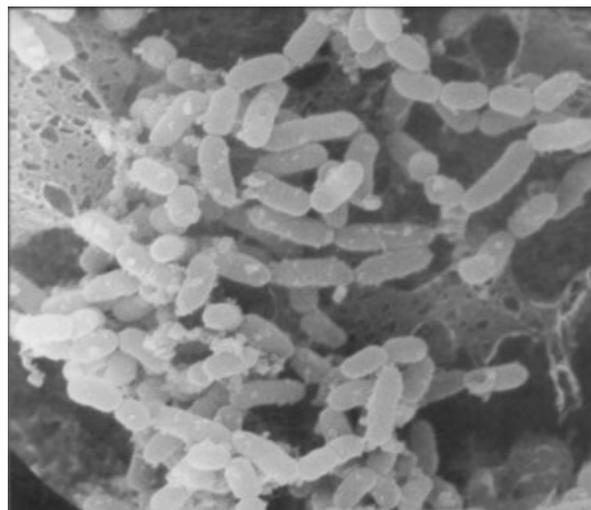


Рис.1 Электронная микрография *Lactobacillus salivarius* 118, адгезированной к Caco-2 клеткам (источник: *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:166–72).

1.2 Что такое пробиотики?

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 (Рис. 1) и бифидобактерий. Также для этой роли могут служить дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки. БМК, включая штаммы лактобактерий, которые использовались в течение тысячелетий для ферментации пищи, обладают двойным действием как ферментативные агенты и, дополнительно, потенциальным оздоравливающим эффектом. Тем не менее, строго говоря, термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека. Ферментация пищевых продуктов дает им характерный вкус и снижает их pH, что предотвращает заражение потенциальными патогенами. Ферментация в основном применяется в сохранении широкого спектра сельскохозяйственных продуктов (зерновые культуры, корнеплоды, клубни, фрукты и овощи, молоко, мясо, рыба и т.д.).

Определение 2:

Бактерия молочной кислоты (БМК)

- Функциональная характеристика непатогенных, нетоксичных, грамм-положительных, ферментативных бактерий, которые связаны с продукцией молочной кислоты из углеводов, делает их совершенно незаменимыми для

ферментации пищевых продуктов. В эту группу включены штаммы *Lactobacillus*, *Lactococci*, и *Streptococcus thermophilus*. Так как вид *Bifidobacterium* не связан с ферментацией пищи и таксономически отличается от других БМК, обычно его не включают в эту группу. Многие пробиотики также представляют собой БМК, но некоторые (например, определенные штаммы *E.coli*, спорообразные и дрожжевые, используемые в качестве пробиотиков) ими не являются.

Ферментация

- Процесс при котором микроорганизм трансформирует пищевой продукт в другое качество, обычно посредством молочной кислоты, этанола и других метаболических конечных продуктов.

1.3 Пребиотики и синбиотики

Пребиотики – это пищевые вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами), которые питают определенную группу кишечных микроорганизмов.

В отличие от пробиотиков, большинство пребиотиков используются в качестве пищевых добавок – в бисквитах, кашах, шоколаде, пастообразных и молочных продуктах.

Наиболее известные пребиотики:

- Олигофруктоза
- Инулин
- Галакто-олигосахариды
- Лактулоза
- Олигосахариды грудного молока

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

Увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке обладает положительным эффектом для здоровья, посредством производства компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижением уровня аммиака в крови и производством витаминов и пищеварительных ферментов.

Синбиотики представляют собой соответствующую комбинацию пре- и пробиотиков. Синбиотический эффект совмещает эффекты тех и других.

1.4 Класс, виды и штаммы

Исследования пробиотиков дают возможность предположить о наличии 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 БМК или другим пробиотикам.

Смысл штамм-специфичности эффектов состоит в следующем:

1. На каждый специфический штамм, перед поступления продуктов с ним 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.

В вопросе функциональной эффективности также должна рассматриваться роль веществ носителей/наполнителей. Некоторые эффекты не могут быть воспроизведены при использовании другого носителя/наполнителя - например, за счет уменьшения жизнеспособности штамма.

Пробиотический штамм классифицируется классом, видом и альфанумерологическим названием. В научном сообществе существует согласованная номенклатура микроорганизмов – например, *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG (Рис. 2).

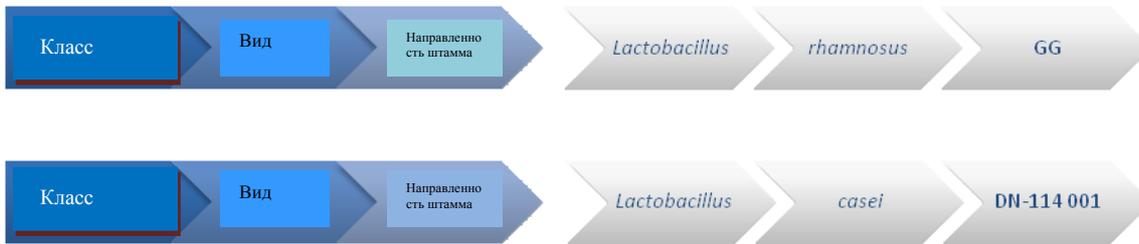


Рисунок 2. Номенклатура микроорганизмов

Маркетинг и торговые наименования не регулируются, таким образом, компании могут называть свои продукты – пробиотики по собственному желанию – например, LGG.

Продукты, медицинская значимость и продажа

1.5 Рыночный потенциал

Высокопрофильные, содержащие пробиотики продукты пользуются огромным спросом в Европе, Азии и с недавнего времени в других регионах. Этот маркетинговый успех продвигает потребление продуктов, их разработку и исследования.

Пробиотики часто рекомендуются диетологами и, иногда, врачами общей практики. Множество таких продуктов доступно для приобретения (рисунок 3).



Рисунок 3. Спектр вмешательств, которые могут влиять на здоровье и заболевание.

1.6 Медицинская значимость

Пробиотики рассчитаны на помощь организму человека, естественным образом имеющим кишечную флору. Некоторые пробиотики используются для профилактики развития диареи, вызванной применением антибиотиков, или как часть комплексного лечения вызванного антибиотиками дисбиоза. В проведенных исследованиях были показаны различные эффекты пробиотиков при многих желудочно – кишечных и экстракишечных нарушениях, включая воспалительную болезнь кишечника (ВБК), синдром раздраженного кишечника (СРК), вагинальные инфекции и расстройства иммунитета. Также некоторые пробиотики были исследованы в отношении эффекта при атопической экземе, ревматоидном артрите и циррозе печени. Имеются данные о клинических доказательствах роли пробиотиков в снижении уровня холестерина, но результаты различных исследований противоречивы.

В целом, наиболее сильные доказательства эффективности пробиотиков связаны с их использованием для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы.

1.7 Обоснованность – исследования и доказательства

Утверждения об эффективности пробиотиков могут принимать различные формы, в зависимости от предполагаемого использования продукта. Наиболее часто заявляется о связи пробиотиков с нормальной структурой и функционированием человеческого организма, что известно под названием «поддержка структуры – функции». Часто используются «мягкие» утверждения без упоминания заболевания. Тем не менее, они также должны быть подтверждены результатами двойных слепых, плацебо – контролируемых исследований с хорошим дизайном на человеке. Исследования *in vitro* и на животных моделях, хотя и важны для выработки клинической стратегии, не достаточны для утверждений о пользе продукта для здоровья.

Совет по Сельскохозяйственным Наукам и Технологиям (www.cast-science.org) опубликовал статью по пробиотикам, которая описывает необходимую информацию по утверждениям об их пользе.

- Не рекомендуется использовать термин «пробиотик» для продуктов, не имеющих четко описанных характеристик или не прошедших обстоятельного контролируемого исследования на пациентах.
- Размах исследований по пробиотикам резко вырос в последние годы: в 2001 – 2005 гг. было проведено в четыре раза больше исследований по сравнению с 1996 – 2000 гг.
- Существует значительный разрыв между некоторыми продуктами, доказавшими свою эффективность в исследованиях, и продуктами, заявленными как таковые, в торговой сети.
- Имеются документированные данные о неспособности некоторых продуктов подтвердить утверждения о количестве и типе микроорганизмов, содержащихся в них, и о количестве этого продукта, необходимом для эффекта.
- Практические рекомендации для проверки научных доказательств функциональных качеств и безопасности пробиотиков в пищевых продуктах, сформулированные рабочей группой FAO/WHO в 2002 г. (<http://www.fermented-foods.net/wgreport2.pdf>) должны служить отправной точкой для правительственных организаций в отношении политики к новым пробиотическим штаммам, предназначенным для использования в пищу населением.

- Производителям продуктов рекомендуется указывать класс, вид и штамм каждого пробиотика, а также количество жизнеспособных клеток в каждом штамме, остающееся до срока реализации продукта.

Таблица 1. Примеры пробиотических штаммов в различных продуктах

Штамм (альтернативная направленность)	Торговое название	Изготовитель
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> подвид <i>lactis</i> Bb-12		Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru™ Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	Retueri	BioGaia Biologics
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit и другие	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) lyo	DiarSafe, Ultralevure и другие	Wren Laboratories, Biocodex, и другие
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 & <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 & <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Исследовано как смесь: VSL#3 (mixture of 1 strain of <i>Streptococcus thermophilus</i> , four <i>Lactobacillus</i> spp & three <i>Bifidobacterium</i> spp strains)	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 & <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 & <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica и другие	Institut Rosell
Исследовано как смесь: <i>Bacillus clausii</i> strains O/C, NR, SIN, and T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

1.8 Продукты: дозы и качество

Наиболее широко распространенными формами пробиотиков служат молочные продукты и продукты, усиленные пробиотиками (таблица 1).

Необходимая доза пробиотка сильно варьирует в зависимости от штамма и вида продукта. Хотя во многих продуктах, находящихся в свободной продаже, доза составляет 1 – 10 млрд КОЕ (колониеобразующих единиц), некоторые продукты эффективны в меньшей дозе, а другим требуется большая. Например, *Bifidobacterium infantis* показал эффективность в уменьшении симптомов СРК в дозе 100 миллионов КОЕ/сутки, в то время как в исследовании VSL#3 требовалось применение 300 – 450 млрд 2 раза в день.

Обобщенную дозу пробиотика определить не представляется возможным; все дозы основываются на результатах исследований, показавших пользу для здоровья пациента.

Несмотря на существующий научный консенсус, не существует четкого определения термина «пробиотик». Минимальными критериями для пробиотических продуктов является то, что пробиотик должен быть:

- Определен по классу и штамму – исследования специфических пробиотических штаммов не могут применяться к любому продукту, заявленному как пробиотик.
- Живым.
- Получен в адекватной дозе к концу срока реализации (с минимальной вариабельностью между партиями товара).
- Обладать эффективностью, доказанной контролируруемыми исследованиями на пациентах.

Так как стандарты содержания пробиотика и утверждений производителя не установлены повсеместно и/или не утверждены, производство (таблица 2) должно само поддерживать интеграцию в составе продукта и своих заявлений, так чтобы потребитель мог доверять категории продукта.

Таблица 2. Информация о поставщиках про- и пребиотиков.

Компания	Описание	Сайт в Интернете
Biogaia	Культура <i>Lactobacillus reuteri</i> производится в трех различных, формах: заморожено-высушенный порошок, заморожено-высушенные DVS (Direct Vat Set) гранулы и замороженные шарики	www.biogaia.com
Bio K +	Изготовитель и продавец пробиотической смеси, включающей <i>L. acidophilus</i> и <i>L. casei</i>	www.biokplus.com
Chr. Hansen	Пробиотическая культура “nu-trish”, состоящая из Probio-Tec, Yo-Fast других видов культуры « nu-trish» с четко очерченным профилем склеиваемости, который позволяет быструю ферментацию	www.chr-hansen.com
Cerbios-Pharma	Производитель <i>Enterococcus</i> LAB SF 68	www.cerbios.ch
Danisco	Отдел культур микроорганизмов производит, развивает и продает культуры, технологии, коагулянты и ферменты для сыров, молочных и других пищевых продуктов, а также поставляет пробиотические культуры для пищевых продуктов и добавок, и естественные пищевые протектанты	www.danisco.com
Danone	Производитель нескольких видов ферментированных молочных продуктов, содержащих пробиотики	www.danone.com
DSM	Линия пробиотиков The Lafti составлена для стабильности, выживаемости микроорганизмов и их концентрации, содержит <i>L. acidophilus</i> (Lafti L10), <i>L. casei</i> (Lafti L26), and <i>Bifidobacterium</i> (Lafti B94)	www.dsm.com
GTC Nutrition	Короткоцепочечные фрукто-олигосахариды NutraFlora (scFOS) представляют собой тростниковый сахар или натуральными пребиотическими волокнами, получаемыми из сахарной свеклы	www.gtcnutrition.com
Lallemand	Эта канадская компания поставляет пробиотики и биодобавки в диетологическую, фармацевтическую и производящую «функциональную-пищу» индустриям	www.lallemand.com

National Starch	Основанный на кукурузе крахмало-резистентный продукт The Hi-Maize обладает многими эффектами, включая пребиотическое действие на ЖКТ	www.hi-maize.com
Orafti	VeneoSynergy1 – это уникальный, запатентованный обогащенный олигосахаридами инулиновый пребиотик, использовавшийся в знаменитом проекте SynCan по пробиотикам и раку толстой кишки	www.orafiti.com
Probi	Эта биотехнологическая компания разрабатывает и патентует пробиотические штаммы, включая <i>L. plantarum</i> 299v и <i>L. rhamnosus</i> 271. <i>L. plantarum</i> 299 пока что не поступил в свободную продажу, но находится на стадии лицензирования	www.probi.com
Proctor & Gamble	“Align” –это пробиотическая пищевая добавка, производимая P&G. Капсулы Align содержат <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	www.alinggi.com
Sanofi-Aventis	Производитель штаммов <i>Bacillus clausii</i> O/C, NR, SIN, и T, продающихся в Европе, Азии и Южной Америке под названием Enterogermina	www.sanofi-aventis.com
Sensus	Frutafit инулин и Frutalose фрукто-олигосахариды (FOS) – это растворимые дметические волокна с бифидогенными/пребиотическими свойствами, созданные для включения в различные продукты для обогащения, уменьшения количества калорий и замены сахара и жиров	www.sensus.us
Solvay	Производитель лактулозы (Дюфалак) для лечения запоров и печеночной энцефалопатии	www.solvay.com
Valio	Пробиотик <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG наиболее широко исследованный во всем мире и недавно лицензированный Dannon для рынка йогуртов в США. Семейство Gefilus , содержащее LGG, доступно в продаже во всем мире	www.valio.fi
VSL Pharmaceuticals	VSL#3 представляет собой смесь восьми штаммов с 450 миллиардами живых бактерий.	http://www.vsl3.com/
Winlove	Компания продает пробиотические штаммы для разнообразных целей.	www.winlove.com

1.9 Безопасность продукта

- Некоторые штамма лактобактерий и бифидобактерий являются нормальными, или естественным образом преходящими, представителями кишечной флоры и, как таковые, не вызывают инфицирования или токсичности.
- Традиционные бактерии молочной кислоты, с давних пор ассоциируемые с ферментированием пищи, в целом считаются безопасными для употребления, как часть пищевых продуктов и добавок, здоровой популяцией.
- Во многих странах не существует специальных постановлений, регламентирующих диетические добавки, или они значительно менее строги по отношению к рецептурным лекарственным препаратам.
- В настоящее время Федеральное Агентство по лекарствам и пищевым продуктам США (FDA) не одобряет любые утверждения о возможности пробиотиков снижать риск заболевания. Утверждения о «структуре – функции» используются в основном для пробиотиков, но они не требуют подтверждение FDA.
- Диетическая добавочная продукция варьирует среди производителей и, возможно, через какое-то время у одного производителя. Эффективность и побочные эффекты, вероятно, различаются между штаммами, продуктами, брендами, или

даже между различными партиями одного и того же продукта. Покупаемые продукты могут не соответствовать форме, использованной в исследовании.

- Долгосрочные эффекты большинства диетических добавок, за исключением витаминов и минералов, не известны. Также многие диетические добавки долгосрочно не используются.
- Вопрос о безопасности был поднят в недавнем времени в связи с применением изолятов бактерий в высокой дозе у пациентов с тяжелыми формами заболеваний. Использование пробиотиков для лечения больных ограничено штаммами и показаниями с доказанной эффективностью, что описано в разделе 5. Тестирование или применение пробиотиков при других заболеваниях возможно только после одобрения этическим комитетом.
- На основании превалирования лактобактерий, как естественных представителей кишечной флоры, в ферментированной пище, и считающегося низким уровня инфицированности, безопасность этих микроорганизмов была подтверждена, а их патогенный потенциал признан достаточно низким.
- Основанные на *Практических рекомендациях по Оценке Пробиотиков в Пищевых Продуктах* FAO/WHO сообщения совместной рабочей группы FAO/WHO гласят о необходимости мультидисциплинарного подхода в оценке патологических, генетических, токсикологических, иммунологических, гастроэнтерологических и микробиологических аспектах безопасности применения новых пробиотических штаммов. Стандартная оценка токсикологии и безопасности не может быть применена, так как пробиотики предназначены для выживания и/или роста для обеспечения эффективности для здоровья человека.

Судя по научным перспективам, утверждения о соответственном описании пробиотика должны содержать:

- Указание класса и вида в соответствии с номенклатурой с научно обоснованными в настоящее время названиями.
- Направленность штамма.
- Количество жизнеспособных бактерий в каждом штамме к концу периода реализации.
- Рекомендуемые условия хранения.
- Безопасность в рамках рекомендуемого использования.
- Рекомендуемую дозу, которая должна основываться на произведении физиологического эффекта.

- Точное описание физиологического эффекта, в соответствии с существующими законами.
- Контактную информацию для постмаркетингового наблюдения.

Пробиотики – научные данные

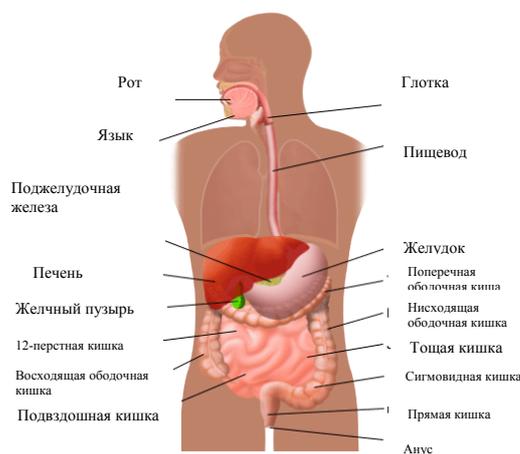
1.10 Микробная экосистема и иммунитет слизистой оболочки

Знания о микробной составляющей желудочно – кишечной экосистемы у здоровых и больных людей в настоящее время все еще ограничены (рисунок 4).

- Кишечник содержит огромное количество микроорганизмов – 100.000 миллиардов, обитающих в основном в толстой кишке, и представленных сотнями видов бактерий. Многие бактериальные клетки в анализах кала не могут быть культивированы.
- На уровне видов и штаммов различие в микробной культуре между людьми очень высоко: каждый человек обладает четкой схемой бактериальной среды, частично обусловленной генотипом хозяина и первичной инициализацией при рождении, обусловленной вертикальной передачей от матери к ребенку.
- У здорового взрослого человека состав кала во времени не меняется. Доминирующими классами бактерий в кишечнике являются Bacteroidetes, Firmicutes и, в меньшей степени Actinobacteria.

Кишечная микрофлора формирует разнообразную и динамичную экосистему, включающую бактерии, Archaea и Eukarya, которые адаптированы к жизни на поверхности слизистой оболочки кишечника или в его просвете

- Желудок и 12-перстная кишка
 - Содержат небольшое количество микроорганизмов: $< 10^3$ бактериальных клеток на грамм содержимого
 - В основном лактобактерии и стрептококки
 - Кислота, желчь и ферменты поджелудочной железы подавляют большинство микробов, попавших с пищей
 - Фазовая пропульсивная моторная активность препятствует стабильной колонизации в просвете кишечника
- Тощая и подвздошная кишка
 - Количество бактерий прогрессивно увеличивается от приблизительно 10^4 клеток в тощей кишке до 10^7 клеток на грамм содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки.
- Толстая кишка
 - Значительная популяция анаэробов: 10^{12} клеток на грамм содержимого кишечника



Источник: <http://www.healthsystem.virginia.edu>

Рисунок 4. Кишечная флора человека.

Нормальное взаимодействие между кишечными бактериями и хозяином представляет собой симбиоз. Важным фактором воздействия флоры верхних отделов

ЖКТ на иммунную функцию служит большое количество организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкой кишки (Пейеровы бляшки). Их эпителий специализирован для захвата и отбора антигенов. Они содержат в себе зачаточные лимфоидные центры для возбуждения адаптивного иммунного ответа. В толстой кишке микроорганизмы могут пролиферировать с помощью ферментирования доступных веществ из пищи или эндогенной секреции.

Кишечник – это самый важный для иммунной функции орган человеческого тела: приблизительно 60% иммунных клеток организма находятся в его слизистой оболочке.

Иммунная система контролирует ответы на:

- Белки, получаемые с пищей
 - Профилактика пищевой аллергии
- Патогенные микроорганизмы
 - Вирусы (ротавирус, полиовирус)
 - Бактерии (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium* и т.д.)
 - Паразиты (*Toxoplasma*)

1.11 Механизмы действия

Пребиотики влияют на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшением популяции потенциально патогенных микроорганизмов (рис. 5). Пребиотики оказывают воздействие на желудочно – кишечную экосистему стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами.

Предполагается, что этот феномен вызывает положительные эффекты, включающие уменьшение частоты и тяжести диареи, и является одним из наиболее признанных действий пробиотиков. Пребиотики уменьшают риск развития рака толстой кишки на животных моделях, вероятно, за счет их роли в подавлении активности определенных бактериальных ферментов, которые могут повышать уровень прокарциногенов, но у человека этот факт не доказан. Для определения роли пробиотиков как терапевтических средств при ВБК все еще требуется проведение рандомизированных клинических исследований с хорошо разработанным дизайном.

Механизмы взаимодействия пробиотик/хозяин

Симбиоз между микрофлорой и хозяином может быть оптимизирован с помощью фармакологических или диетологических вмешательств в кишечную микробную экосистему с помощью про- или пребиотиков.

ПРОБИОТИКИ

- Иммунологические эффекты
 - Активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно
 - Модулирование цитокиновых профилей
 - Вызов гиперответа на пищевые аллергены
- Неиммунологические эффекты
 - 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

ПРЕБИОТИКИ

- Метаболические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, жировой метаболизм, абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg)
- Усиление иммунитета хозяина (продукция IgA, цитокиновая модуляция и т.д.)

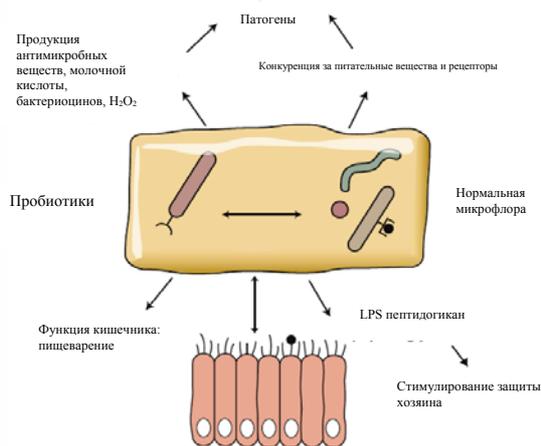


Рис. 5 Нормальная микрофлора и пробиотики взаимодействуют с хозяином в метаболической активности и иммунной функции, а также предотвращают колонизацию оппортунистических и патогенных микроорганизмов (источник: J Intern Med 2005;257:78–92).

Клиническое применение

Существующие в настоящее время взгляды на клиническое использование пробиотиков или пребиотиков показаны ниже (в алфавитном порядке).

1.12 Сердечно – сосудистые заболевания

- Роль пробиотиков и пребиотиков в профилактических целях и в снижении риска развития сердечно – сосудистых заболеваний до сих пор не доказаны.

1.13 Рак толстой кишки

- Исследование SYNCAN оценивало эффект олигофруктозы в сочетании с двумя пробиотическими штаммами у пациентов с риском развития рака толстой кишки. Результаты исследования позволяют предполагать, что синбиотический препарат может уменьшить экспрессию биомаркеров рака толстой кишки.

1.14 Диарея

Лечение острой диареи

- Различные пробиотические штаммы (см. табл. 3), включающие *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. Casei* DN-114 001 и *Saccharomyces cerevisidae* (*boulardii*) доказали свою эффективность в снижении тяжести и длительности

острой инфекционной диарее у детей. Оральное применение пробиотиков уменьшает длительность диарейной болезни у детей приблизительно на 1 сутки.

- Несколько опубликованных мета-анализов, показавших убедительные данные, контролируемых клинических исследований позволяют предположить, что применение пробиотиков безопасно и эффективно. Полученные данные в исследованиях вирусного гастроэнтерита более убедительны по сравнению с бактериальной или паразитарной инфекцией. Механизм действия штамм – специфичен: существуют доказательства эффективности некоторых штаммов лактобактерий (например, *Lactobacillus casei* и *GG Lactobacillus reuteri ATCC 55730*) и *Saccharomyces boulardii*. Важным вопросом является время применения препаратов.

Профилактика острой диареи

- Для профилактики диареи у детей и взрослых имеются доказательства об эффективности *Lactobacillus GG*, *L. Casei DN-114 001* и *Saccharomyces boulardii* в определенных специфических обстоятельствах (см. табл. 3).

Антибиотико – ассоциированная диарея

- При антибиотико – ассоциированной диарее единственными доказательствами эффективности являются исследования по *S. Boulardii* или *L. rhamnosus GG* у взрослых и детей при применении антибиотика. Недавние исследования показали эффективность *L. Casei DN-114 001* при госпитализации взрослых пациентов для профилактики антибиотико – ассоциированной диареи и диареи, вызванной *C. difficile*.

Диарея при радиационном лечении

- Исследований VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* или *Streptococcus thermophilus*), для уверенности в результатах которых, по эффективности при диарее при радиационном лечении не проводилось.

1. 15 Эрадикация *Helicobacter pylori*

- Некоторые штаммы лактобактерий и бифидобактерий, также как и *Bacillus clausii*, вероятно уменьшают побочные эффекты антибиотикотерапии и способствуют согласию пациента на проведение лечения. Определенные штаммы эффективны в снижении побочных действий препаратов, но не влияют на уровень эрадикации. Недавно проведенный мета-анализ 14 рандомизированных исследований позволяет предположить, что добавление некоторых пробиотиков к анти – *H. pylori* антибактериальному лечению

может оказаться эффективным в усилении эрадикации и помочь пациентам с ее пониженным уровнем. Существуют неподтвержденные данные об эффективности монотерапии пробиотиками без сопутствующей антибиотикотерапии. В целом, данные литературы дают возможность предположить, что определенные пробиотики могут быть полезны в качестве адъювантной терапии при эрадикации *H. pylori* с помощью антибиотиков.

Аллергия

- Наиболее существенным доказательством профилактики атопического дерматита является эффективность назначения определенных пробиотиков беременным женщинам и новорожденным детям в возрасте до 6 месяцев. Тем не менее, недавно проведенное клиническое исследование не подтвердило эти данные. В отношении лечения аллергической болезни получено мало сведений об эффективности специфических пробиотических штаммов у пациентов с атопической экземой. Также мало что известно о влиянии пробиотиков на профилактику пищевой аллергии.

1.16 Печеночная энцефалопатия

- Пребиотики, такие как лактулоза, широко используются для профилактики и лечения этого осложнения цирроза печени. Минимальная печеночная энцефалопатия разрешается в 50% случаев при применении синбиотической смеси (четыре штамма пробиотиков и четыре компонента клетчатки, включающей инулин и резистентный крахмал) в течении 30 дней.

1.17 Иммунный ответ

- Существуют доказательства того, что некоторые штаммы пробиотиков и пребиотическая олигофруктоза эффективны для повышения иммунного ответа. Непрямые доказательства этого были получены в исследованиях, направленных на профилактику острых инфекционных заболеваний (внутрибольничная диарея у детей, зимняя эпидемия гриппа), а также в работах, оценивающих ответ антител на введение вакцин.

1.18 Воспалительная болезнь кишечника (ВБК)

Поушит

- Есть весомые доказательства эффективности пробиотиков для профилактики первичного приступа поушита (VSL#3), а также для предотвращения рецидивов заболевания после терапии антибиотиками.

Пробиотики могут быть рекомендованы пациентам с поушитом умеренной активности в ремиссии в качестве поддерживающей терапии.

Язвенный колит

- Пробиотический штамм *E. coli* Nettle может быть эквивалентен мезасалазину в поддержании ремиссии язвенного колита. Существуют определенные доказательства этой эффективности.

Болезнь Крона

- Данные исследований эффективности пробиотиков при болезни Крона разочаровали, и недавно проведенный систематический обзор Cochrane показал, что при данном заболевании нет доказательств эффективности пробиотиков в поддержании ремиссии.

1.19 Синдром раздраженного кишечника

- Несколько исследований продемонстрировали значительные терапевтические выгоды при применении пробиотиков по сравнению с плацебо. Уменьшение метеоризма кишечника в результате применения пробиотиков является важной находкой в опубликованных исследованиях; некоторые штаммы могут уменьшать боль и в дополнение к этому улучшать общее самочувствия (*B. infantis* 35624). *Lactobacillus reuteri* могут ослабить колики в течении недели применения, что показано в недавно проведенном исследовании, в котором участвовало 90 новорожденных, получавших грудное кормление, с инфантильными коликами. В целом, данные литературы позволяют предположить, что некоторые пробиотики уменьшают симптоматику СРК.

1.20 Мальабсорбция лактозы

- *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus* улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, относящиеся к ее непереносимости. Эти данные были подтверждены во множестве контролируемых исследований с применением йогуртов с живой культурой.

1.21 Некротизирующий энтероколит

- Клинические исследования показали, что дополнительное применение пробиотиков снижает риск некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных (менее 33 недель беременности). Системный обзор рандомизированных клинических исследований также показал снижение риска смерти в группах, получавших пробиотики. В

целом, существуют существенные доказательства для применения пробиотических штаммов у недоношенных новорожденных.

1.22 Неалкогольная жировая болезнь печени

- Эффективность пробиотиков, как варианта лечения, не была достаточно доказана результатами рандомизированных клинических исследований.

1.23 Профилактика системных инфекций

- Доказательств эффективности пробиотиков и синбиотиков у критически больных взрослых пациентов в реанимационных отделениях в настоящий момент не достаточно.

Пробиотики и доказательства – глобальная картина

Таблица 3 приводит клинические состояния, при которых оральное применение специфических пробиотических штаммов показало эффективность и пользу для здоровья или терапевтического исхода заболевания по меньшей мере в одном правильно проведенном клиническом исследовании с хорошим дизайном. Уровень доказательности может варьировать между различными показаниями к применению. Указанные дозы рекомендованы по результатам исследований. Порядок размещения продуктов в таблице случаен и не отражает уровень эффективности. В настоящее время нет достаточных данных для сравнительной оценки уровня эффективности продуктов на основании результатов исследований.

Таблица 3. Показания, основанные на доказательствах, для применения пробиотиков и пребиотиков в гастроэнтерологии.

Показания	Продукт	Рекомендуемая доза	Ref.
Лечение острой инфекционной диареи у детей	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10 ¹⁰ –10 ¹¹ кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	10 ⁹ кфе каждый, 3 раза в день	<u>0</u>
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Возраст 1 год	200 мг, 3 раза в день	<u>0</u>
Лечение острой инфекционной диареи у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ кфе, 3 раза в день	<u>0</u>
Профилактика антибиотико - ассоциированной диареи у детей	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Возраст 1 год	250 мг, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ кфе 1 – 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ кфе/гр по формуле	<u>0</u>
Профилактика	<i>Enterococcus faecium</i> LAB	10 ⁸ кфе, 2 раза в день	<u>0</u>

антибиотико - ассоциированной диареи у взрослых	SF68		
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Возраст 1 год	1 гр или 3×10^{10} кфе в день	<u>0</u>
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10^{10} – 10^{11} кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10^{10} кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>B. clausii</i> (Enterogermina штаммы)	2×10^9 спор, 3 раза в день	<u>0</u>
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> Lbc80r	5×10^{10} кфе, 1 раз в день	<u>0</u>
Профилактика внутрибольничной диареи у детей	<i>L. rhamnosus</i> GG	10^{10} – 10^{11} кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>B. lactis</i> BB12 + <i>S. thermophilus</i>	10^8 + 10^7 кфе/гр по формуле	<u>0</u>
	<i>B. lactis</i> BB12	10^9 кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10^9 кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
Профилактика диареи, вызванной <i>C. difficile</i> у взрослых	<i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10^{10} кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (Cultech штаммы)	2×10^{10} кфе каждого, 1 раз в день	<u>0</u>
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Возраст 1 год	2×10^{10} кфе в день	<u>0</u>
	Олигофруктоза	4 гр, 3 раза в день	<u>0</u>
Адьювантная терапия при эрадикации <i>H. pylori</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG	6×10^9 кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>B. clausii</i> (Enterogermina штаммы)	2×10^9 спор, 3 раза в день	<u>0</u>
	АВ йогурт с неспецифичными лакто- и бифидобактериями	5×10^9 живой культуры, 2 раза в день	<u>0</u>
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Возраст 1 год	1 гр или 5×10^9 кфе в день	<u>0</u>
	<i>L. casei</i> DN-114 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10^{10} кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
Уменьшение симптомов, связанных с неперевариваемостью лактозы	Обычный йогурт с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	Йогурт, не обработанный температурно после пастеризации, содержит необходимые культуры для переваривания лактозы	<u>0</u>
Уменьшение некоторых симптомов при синдроме раздраженного	<i>B. infantis</i> 35624	10^8 кфе, 1 раз в день	<u>0</u>
	<i>L. rhamnosus</i> GG	6×10^9 кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
	VSL# 3 mixture	4.5×10^{11} кфе, 2 раза в день	<u>0</u>

кишечника	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99, и <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	10 ¹⁰ кфе, 1 раз в день	<u>0</u>
	<i>B. animalis</i> DN-173 010 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ¹⁰ кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
Поддержание ремиссии при язвенном колите	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ живой культуры, 2 раза в день	<u>0</u>
Профилактика и поддержание ремиссии при поушите	VSL# 3 смесь 8 штаммов (1 <i>S. thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacillus</i> , 3 <i>Bifidobacterium</i>)	4.5 × 10 ¹¹ кфе, 2 раза в день	<u>0</u>
Лечение запоров	Лактулоза	20–40 гр в день	<u>0</u>
	Олигофруктоза	> 20 гр в день	<u>0</u>
Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> и <i>B. bifidum</i>	0.35 × 10 ⁹ кфе каждого штамма, 1 раз в день	<u>0</u>
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (Inflogan штаммы)	10 ⁹ кфе каждого, 2 раза в день	<u>0</u>
Профилактика послеоперационных инфекций	Синбиотик 2000: 4 бактериальных штаммов и клетчатка, включающая пробиотический инулин	10 ¹⁰ кфе + 10 гр клетчатки, 2 раза в день	<u>0</u>
Лечение печеночной энцефалопатии	Лактулоза	45–90 гр в сутки	<u>0</u>

Ссылки по таблице 3.

- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003048. [Pmid 15106189](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Can J Gastroenterol 2007;21:732–6. [Pmid 18026577](#)
- Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. Int Microbiol 2004;7:59–62. [Pmid 15179608](#)
- Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:442–8. [Pmid 15880313](#)
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. 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. [Pmid 17229240](#)
- Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. J Clin Gastroenterol 2005;39:692–8. [Pmid 16082279](#)
- Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. World J Gastroenterol 2006;12:187–91. [Pmid 16482616](#)
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005;128:541–51. [Pmid 15765388](#)
- Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 177–84. [Pmid 17229242](#)
- Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. Neurogastroenterol Motil 2005;17:687–96. [Pmid 16185307](#)

15. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387–94. [Pmid 16128676](#)
16. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475–86. [Pmid 17635382](#)
17. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23. [Pmid 15479682](#)
18. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202–9. [Pmid 12730861](#)
19. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr* 2002;41(Suppl 1): 17–25. [pmid 12420112](#)
20. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 2):S163–8. [Pmid 12088514](#)
21. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20. [Pmid 17499603](#)
22. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation — a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005;5:125-30. [Pmid 15636620](#)

Поиск, рекомендуемая литература и сайты в Интернете

1.24 Автоматический поиск в PubMed



Поиск 1

←CTRL+щелчок по иконке для поиска

Точный литературный поиск по исследованиям пробиотиков, опубликованных за последние 3 месяца в ведущих клинических журналах

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=\(%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+probiotics%5BText+Word%5D\)+AND+\(%222007%2F10%2F16%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D&WebEnv=09JxOvUx8kswm4-6DMXq9xe4_oShrXlr4jN3Hg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=(%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+probiotics%5BText+Word%5D)+AND+(%222007%2F10%2F16%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D&WebEnv=09JxOvUx8kswm4-6DMXq9xe4_oShrXlr4jN3Hg)



Поиск 2

←CTRL+щелчок по иконке для поиска

Литературный поиск по исследованиям пробиотиков, опубликованных за последние 3 года во всех журналах

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+AND+\(%222005%2F01%2F14%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D&WebEnv=0qr79t5_FnJrK2YFULCJoLrMCnofqGFbRxxvJio8IH3K80OzNxx50bA1VGBL-B8-6UKhd241Fax8%4026410F9F7396D7F0_0144SID&WebEnvRq=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+AND+(%222005%2F01%2F14%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D&WebEnv=0qr79t5_FnJrK2YFULCJoLrMCnofqGFbRxxvJio8IH3K80OzNxx50bA1VGBL-B8-6UKhd241Fax8%4026410F9F7396D7F0_0144SID&WebEnvRq=1)

1.25. Рекомендуемая литература

1. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64. [PMID 17269987](#)
2. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004827. [PMID 17443557](#)
3. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004826. [PMID 17054217](#)
4. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005573. [PMID 17943867](#)
5. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005165. [PMID 17253543](#)
6. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. [PMID 17943912](#)

7. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. 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. [PMID 17229240](#)
8. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20. [PMID 17499603](#)
9. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149:367–72. [PMID 16939749](#)
10. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:871–81. [PMID 17402990](#)
11. Quigley EMM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:166–72. [PMID 17300285](#)
12. Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. *J Paediatr Child Health* 2007;43:331–6. [PMID 17489821](#)
13. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis* 2007;13:443–51. [PMID 17714346](#)
14. Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:275–8. [PMID 16633136](#)
15. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:146–55. [PMID 15703637](#)
16. Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr Rev* 2007;65:469–89. [PMID 18038940](#)
17. Sazawal SG, Hiremath U, Dhingra P, 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](#)
18. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80. [PMID 17604300](#)
19. O'Mahony LJ, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51. [PMID 15765388](#)
20. Giralt J, Regadera JP, Verges R, et al. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; Feb 1 [Epub ahead of print]. [PMID 18243569](#)
21. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048. [PMID 15106189](#)
22. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12. [PMID 7782892](#)

23. Van Loo JV, Gibson GR, Probert HM, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004;17:259–75.

1.26 Сайты в Интернете

1. <http://www.dannonprobioticscenter.com/index.asp>
Компания Данон — одна из ведущих исследовательских организаций в области пробиотиков.
2. <http://www.isapp.net>
ISAP: Международная Научная Ассоциация Пробиотиков и Пребиотиков
Организация, целью которой является распространение информации о высококачественных, мультидисциплинарных, научных исследованиях в области пробиотиков и пребиотиков, и развития научно подтвержденных, способствующих улучшению здоровья пробиотических и пребиотических продуктов во всем мире.
3. <http://www.usprobiotics.org>
Webcast:
Пробиотики: Применение в гастроэнтерологии
Представлен совместно с 72-й Ежегодной Научной Встречей, осень 2007)
Американского Колледжа Гастроэнтерологии
4. http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp
Сайт Федерального Агентства по пищевым и лекарственным препаратам США по безопасности и эффективности пробиотиков.
5. <http://www.nestlefoundation.org/>