

# Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Е. А. Полуэктова, Ю. О. Сидорина, С. Ю. Кучумова, А. В. Королев, О. С. Шифрин, В. Т. Ивашкин

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

## Substantiation of application and estimation of efficacy of probiotics at inflammatory bowel diseases

Ye.A. Poluektova, Yu.O. Sidorina, S.Yu. Kuchumova, A.V. Korolev, O.S. Shifrin, V.T. Ivashkin

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation*

**Цель обзора.** Обосновать правомочность применения пробиотиков и проанализировать данные оригинальных исследований, выполненных для оценки эффективности различных пробиотических препаратов в терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

**Основные положения.** Роль микрофлоры в патогенезе данной группы заболеваний становится все более очевидной. У пациентов с ВЗК кишечный микробиом отличается по количественному и качественному составу от микробиома здоровых лиц в сторону увеличения содержания условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Изменения микробиома приводят к инициации целого каскада патологических реакций иммунной системы хозяи-

**The aim of review.** To prove competency of application of probiotics and to analyze data of the original studies of efficacy of various probiotic agents in treatment of *inflammatory bowel diseases* (IBD).

**Summary.** The role of microflora in pathogenesis of this group of diseases becomes more and more obvious. At patients with IBD the intestinal microbiome have quantitative and qualitative differences from microbiome of healthy patients aside of increase in contents of opportunistic and pathogenic microorganisms. Microbiome changes result in initiation of cascade of pathological immune reactions of the host in related to presence of genetical defects, that, in turn, promotes development of clinical symptoms and morphological changes in intestinal wall. Potential of probiotic agents

**Полуэктова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Инновационной терапии», врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Poluektova Elena A.** — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

**Шифрин Олег Самуилович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: oleg\_shifrin@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Shifrin Oleg S.** — MD, PhD, professor, head of department of chronic bowel and pancreatic diseases. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: oleg\_shifrin@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

на в связи с наличием генетически обусловленных дефектов последней, что, в свою очередь, способствует формированию клинических симптомов и морфологических изменений в стенке кишки. В последние годы активно изучается возможность влияния на микрофлору при помощи пробиотических средств, в том числе у пациентов с ВЗК.

**Заключение.** Наибольшей эффективностью пробиотики, содержащие бифидум- и лактобактерии, обладают для достижения и поддержания ремиссии резервуарного илеита (паучита). Включение в схему лечения пробиотиков достоверно увеличивает вероятность клинического улучшения и, на уровне статистической тенденции, наступления клинической ремиссии у больных язвенным колитом. Для поддержания ремиссии заболевания эффективность исследованных пробиотических препаратов сравнима с эффективностью поддерживающих доз месалазина. Не доказана эффективность пробиотиков при их включении в схему стандартной терапии, применяемой для достижения и поддержания ремиссии болезни Крона.

**Ключевые слова:** пробиотики, микробиом, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, паучит.

effect on microflora is actively studied in the last years, including patients with IBD.

**Conclusion.** The highest efficacy the Bifidum and Lactobacilli-containing probiotics, possess at advance and maintenance of remission of reservoir ileitis (pouchitis). Addition of probiotics in mode of treatment significantly increases probability of clinical improvement and, at level of the statistical trend, achievement of clinical remission at ulcerative colitis. In remission maintenance efficacy of the studied probiotic drugs is comparable to efficacy of maintenance doses of mesalazine. Efficacy of probiotics is not proved at their addition in the mode of standard therapy used for achievement and maintenance of remission of a Crohn's disease.

**Key words:** probiotics, microbiome, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, pouchitis.

История изучения *воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)* насчитывает не одно столетие. Первое описание гранулематозного колита принадлежит итальянцу Джованни Морганьи, жившему в шестнадцатом веке. Он описал историю болезни молодого человека, страдавшего от болей в животе, кровавого поноса и умершего в возрасте двадцати лет [1]. Сходное клиническое наблюдение приведено шведским врачом Йоном Бергом в 1898 г. [2], затем, с 1903 по 1905 г., польский врач Антон Лесневский опубликовал несколько историй болезни пациентов, заболевание которых протекало с болью в животе, кровавым поносом и истощением [3]. В 1913 г. на собрании Британской медицинской ассоциации Кеннеди Далциел в своем докладе привел данные о девяти случаях секционных исследований, при которых отмечалось утолщение дистальной части тонкой кишки, иногда с вовлечением восходящей толстой кишки [4]. В то время предполагалось, что симптомы, о которых идет речь, связаны с проникновением в организм пациента инфекционного агента.

В дальнейшем инфекционная теория развития ВЗК разрабатывалась на протяжении многих лет. Например, многократно предпринимались попытки обнаружения микобактерий в биопсийном материале, полученном у пациентов, страдающих *болезнью Крона (БК)* и *язвенным колитом (ЯК)*, выделения их культуры из тканей, а также при помощи серологических исследований. Убедительных доказательств, свидетельствующих в пользу того, что микобактерии (*M. tuberculosis*,

*M. kansasii*) служат возбудителем ВЗК, получено не было. Однако при исследовании методом ПЦР образцов кала пациентов с БК и здоровых испытуемых в первой группе достоверно чаще выявлялись фрагменты ДНК микобактерий паратуберкулеза (*M. paratuberculosis*), чем в группе здоровых [5]. В системном обзоре и мета-анализе на основе 28 оригинальных исследований, опубликованном в журнале «Lancet» в 2007 г., подтверждена роль микобактерий паратуберкулеза как одного из возможных этиологических факторов развития БК [6].

Предполагалось также, что персистирующая вирусная инфекция может вызывать повреждение эндотелия капилляров с развитием васкулита, ишемии и, как следствие, воспаление стенки кишечника. В качестве доказательства этой гипотезы приводились данные, свидетельствовавшие об обнаружении у пациентов с БК при электронной микроскопии в эндотелии пораженных сосудов частичек, похожих на вирус кори [7, 8]. В эпидемиологическом исследовании M. Feeney [9] было зафиксировано повышение риска возникновения ВЗК у лиц, вакцинированных против кори. Тем не менее, сегодня недостаточно данных для того, чтобы однозначно рассматривать вирус кори в качестве патогенетического фактора развития указанных заболеваний.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств считать инфекционные возбудители основным патогномичным этиологическим фактором развития ВЗК.

В процессе проверки инфекционной теории проводились исследования, в ходе которых лабо-

раторным животным вводили гликопротеины оболочки различных бактериальных клеток, в том числе непатогенных, что приводило к возникновению гранулематозного энтерита [10]. Данное наблюдение послужило основанием для формирования гипотезы о том, что БК, ЯК и резервуарный илеит (паучит) развиваются не из-за контакта организма хозяина с патогенным микроорганизмом, а в результате непрерывной микробной антигенной стимуляции собственной микрофлорой патогенных иммунных реакций, являющихся следствием врожденных генетических дефектов барьерной функции слизистой оболочки кишечника, иннантной и адаптивной иммунной системы [11].

Более детальное исследование биоценоза дистального отдела подвздошной и толстой кишки у пациентов с ВЗК позволило выявить у них отличия количественного и качественного состава микрофлоры по сравнению с группой здоровых лиц. В частности, у таких больных отмечается уменьшение содержания в кишечнике *Clostridium* и *Bacteroides*, служащих основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) [12]; достоверно чаще в фекалиях выявляется *E. coli* с повышенной способностью к адгезии и инвазии слизистой оболочки [13, 14].

#### Становление кишечной микрофлоры и факторы, влияющие на ее качественный и количественный состав

Колонизация кишечника микробными клетками происходит во время прохождения плода по родовым путям матери [15]. Доказательством этому служит схожесть кишечной микрофлоры новорожденного с вагинальной микробиотой [16]; причем кишечная микрофлора детей, появившихся на свет при помощи кесарева сечения, отличается от обитающей во влагалище матери [17]. В течение первого года жизни состав кишечной микрофлоры не отличается разнообразием [18], но зависит от ряда факторов. В 2001–2003 гг. в Голландии проводилось когортное исследование КОАЛА, в рамках которого у 1032 детей в возрасте от одного до шести месяцев исследовались образцы кала. В фекальной микрофлоре *Bifidobacteria* были выявлены у 98,6%, *E. coli* у 87,7%, *Bacteroides fragilis* у 81,6%, *Cl. difficile*

у 25,0% и *Lactobacilli* у 32,4% детей. При этом у рожденных при помощи кесарева сечения в сравнении с младенцами, рожденными через естественные родовые пути, в образцах кала несколько реже выявлялись *Bifidobacteria* и достоверно чаще *Cl. difficile*. У детей, находившихся на искусственном вскармливании, достоверно выше была частота колонизации *Cl. difficile* по сравнению с находящимися на грудном вскармливании (табл. 1) [19].

Предполагается, что первичная колонизация кишечника — основополагающий фактор формирования его микробиома [20]. В пользу данной гипотезы свидетельствуют результаты, полученные в исследовании R. E. Ley и соавт. [21], в котором было показано, что у мышей микробиота потомства схожа с микробиотой матери, кроме того, схожей микрофлорой обладают взрослые моно- и дизиготные близнецы и сиблинги (*у животных сиблинги — потомки одних и тех же родителей от разных пометов*).

Однако уже на втором году жизни кишечная микрофлора начинает изменяться и походит на микрофлору взрослого, но изменения ее протекают медленно и зависят от факторов внешней среды, особенностей питания, приема антибиотиков, нарушения взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма хозяина.

**В число факторов окружающей среды входит, например, контакт с энтеропатогенной флорой.** Патогенные микроорганизмы обладают закрепленным естественным отбором свойством к адгезии, т. е. способностью фиксироваться и размножаться, колонизируя различные поверхности и нарушая состав комменсальной флоры [22].

К другим факторам, определяющим состав кишечного микробиома, относят **особенности питания**. Так, de Filippo и соавт., исследуя рацион европейских детей, богатый животными жирами, белками, легкоусваиваемыми углеводами, и африканских детей, в рацион которых входили преимущественно пищевые волокна и растительные углеводы, выявили зависимость кишечной микрофлоры от характера питания. В группах отмечалось достоверное различие в содержании *Firmicutes* и *Bacteroidetes*: содержание *Firmicutes* оказалось более высоким

Таблица 1

Состав фекальной микрофлоры у новорожденных в зависимости от способа родоразрешения и вида вскармливания, % [19]

Исследуемые факторы	<i>Bifidobacteria</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. difficile</i>	<i>B. fragilis group</i>	<i>Lactobacilli</i>
Естественные роды	99	94	26	85	34
Кесарево сечение	96	91	34	87	30
Грудное вскармливание	99	85	21	79	29
Искусственное вскармливание	97	94	33	88	41

у европейских, а *Bacteroidetes* у африканских детей [23].

Влияние **антибиотиков** на состав бактериальной флоры осуществляется за счет снижения численности сахаролитической флоры (бактероидов, бифидо-, фузобактерий и пр.), расщепляющей углеводы с образованием КЖК, обладающих протективным действием в отношении слизистой оболочки кишки [24] и соответственно способностью к снижению продукции КЖК, уменьшению кровотока в слизистой оболочке и продукции слизи, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для развития патогенной флоры.

Кроме того, к изменению состава кишечной микрофлоры может приводить **нарушение взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма хозяина** при генетически обусловленных или приобретенных дефектах последней. Такой механизм изменения кишечной микрофлоры имеет место у пациентов с ВЗК, у которых определяется полиморфизм большого количества генов, ответственных за взаимодействие с бактериальными клетками [25]. Например, в исследовании D.N. Frank и соавт. (2011) отмечалось изменение состава микрофлоры у больных БК в зависимости от наличия мутации генов NOD2 и/или ATG16L1 [26].

Таким образом, в ряде случаев оказывается необходимым инструментом для поддержания и/или восстановления кишечного микробиома. В качестве такого инструмента могут рассматриваться **пробиотики** – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных дозах способствуют улучшению здоровья макроорганизма [27].

Уменьшение воспалительных изменений в стенке кишки при применении данной группы препаратов было доказано в эксперименте на животных [28]. В частности, на модели ЯК у лабораторных мышей с искусственно отключенным транскрипционным фактором T-bet (*T-bet отключает за дифференцировку наивных T-лимфоцитов в T-хелперы 1-go типа*) [29] доказана эффективность пробиотического продукта *Activia*, содержащего штамм *Bifidobacterium animalis subsp lactis DN 173010*. У генетически измененных мышей развивается воспаление кишечной стенки, сходное с тяжелым обострением ЯК. При анализе уровня цитокинов сыворотки крови у таких животных выявляется высокий уровень экспрессии цитокина TNF- $\alpha$ . При исследовании состава микрофлоры кишечника определяется существенное снижение количества *Bifidobacterium*, увеличение числа *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*.

Согласно протоколу проводимого исследования, животные были разделены на три группы: грызуны первой группы получали пробиотический продукт *Activia*, содержащий штамм *Bifidobacterium animalis subsp lactis DN 173010*, второй группы – кисломолочный продукт без

добавления пробиотиков, третьей группы – стерильную воду. В результате лишь у мышей из первой группы было отмечено уменьшение воспалительных изменений в кишечной стенке. При этом снижение активности заболевания коррелировало с увеличением в составе микрофлоры числа *Bifidobacterium* и снижением экспрессии TNF- $\alpha$ . Из сказанного следует, что употребление пробиотического продукта *Activia*, содержащего штамм *Bifidobacterium animalis subsp lactis DN 173010*, может приводить к регрессии воспалительных изменений кишечной стенки [30, 31].

### Механизмы действия пробиотиков

Пробиотики оказывают влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры за счет нескольких механизмов: 1) снижения pH в просвете кишечника вследствие образования летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной); 2) поддержания барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) в результате подавления бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов [32]; 3) модулирования местного и/или системного иммунного ответа. Эти факторы в совокупности обеспечивают предотвращение колонизации патогенными микроорганизмами [33].

Значительным преимуществом пробиотиков является их способность восстанавливать нормальную популяцию микробиоты кишечника и его эпителиальный гомеостаз без развития существенных побочных эффектов [34]. Так, применение в эксперименте на мышах кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis subsp. lactis DN 173010*, приводило к снижению уровня pH в слепой кишке, изменению профиля КЖК, увеличению численности лактат-поглощающих и бутират-продуцирующих бактерий, что способствовало созданию среды, не пригодной для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и развития воспаления [31].

Барьерная функция кишечника поддерживается за счет секреции IgA плазматическими клетками, а также благодаря наличию плотных контактов между эпителиоцитами. Нарушение барьерной функции может привести к потере иммунной толерантности к нормальной микробиоте, а также способствовать проникновению патогенных микроорганизмов в подслизистый слой [33]. Известно, что проницаемость слизистой оболочки тонкой и толстой кишки у пациентов, страдающих ВЗК, значительно увеличена по сравнению со здоровыми лицами [35]. Применение пробиотиков, содержащих такие микроорганизмы, как *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus plantarum*, способствует ее укреплению за счет их способности адгезироваться



(прилипать) к кишечному эпителию [33]. На культуре колоноцитов Ca-co-2 [36] было показано, что определенные штаммы микроорганизмов «прилипают» к эпителию, вызывая тем самым укрепление цитоскелета эпителиоцитов кишки (усиливаются экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина и окклюдина), снижение проницаемости (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений), повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3), стимуляцию синтеза и активацию рецептора *эпидермального фактора роста* (EGF), увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [37].

Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных видов пробиотиков, наличие ее доказано [38]. Например, у *L. acidophilus* и *Bifidobacteriae*, по данным M. Juntunen с соавт. [39], адгезионная способность максимальна (34%) у *Lactobacillus GG* (LGG), достаточно высока у *B. bifidum* (31%) и увеличивается при сочетании штаммов: в частности, при совместном применении LGG и *B. bifidum* адгезия возрастает до 39–44%, что делает предпочтительным применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков.

Пробиотики оказывают влияние на состояние иммунной системы в зависимости от конкретного вида или штамма. Так, применение VSL#3 (комбинированный пробиотик, содержащий 3 штамма *Bifidobacterium spp.*, 4 штамма *Lactobacillus spp.* и штамм *S. salivarius thermophilus*) у мышей способствует быстрой элиминации патогенных микроорганизмов за счет увеличения экспрессии эпителиального TNF- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B *in vitro* и восстанавливает адекватный ответ иннатной иммунной системы [40].

При изучении в экспериментах на мышах влияния пробиотиков, в частности *Lactobacillus rhamnosus*, на стресс обсуждалось их возможное прямое воздействие на рецепторы нейротрансмиттеров (ГАМК) в центральной нервной системе. Изменение экспрессии ГАМК-рецепторов вовлечено в патогенез тревоги и депрессии, которые достаточно часто выявляются у больных как с функциональными, так и с воспалительными заболеваниями кишечника. При применении *L. rhamnosus* отмечалось увеличение экспрессии ГАМК в поясной, прелимбической извилинах головного мозга, полосатом и миндалевидном теле, гиппокампе, ядрах ствола мозга. Кроме того, использование *L. rhamnosus* уменьшало выработку стресс-индуцированного гормона кортикостерона [41].

Таким образом, с учетом доказанных механизмов действия пробиотиков применение их представляется обоснованным у пациентов, страдающих ВЗК.

### Эффективность пробиотиков в терапии ВЗК

Эффективность пробиотиков оценивалась у пациентов с ЯК, БК и хроническим резервуаритом (паучитом) — табл. 2.

### Эффективность пробиотиков для индукции ремиссии ЯК

Выполнен ряд исследований для оценки эффективности пробиотиков у пациентов с ЯК в стадии обострения. При этом в протоколах различных исследований допускались значительные вариации в отношении изучаемых бактериальных штаммов, доз препаратов, продолжительности лечения и методики обследования больных.

Так, в 2009 г. E. Miele и соавт. [42] было выполнено первое рандомизированное двойное слепое исследование для оценки эффективности пробиотических препаратов в достижении ремиссии у детей с ЯК. В исследовании приняли участие 29 детей в возрасте от 1 года и 7 месяцев до 16 лет с впервые выявленным ЯК. Все больные были разделены на две группы: в первой группе ( $n=14$ ) проводилась стандартная терапия стероидами, месалазином, а также VSL#3 (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*) в дозе  $450-1800 \times 10^9$  КОЕ в день в зависимости от массы тела; во второй группе ( $n=15$ ) проводилось лечение стероидами, месалазином и плацебо вместо пробиотика. Ремиссии заболевания удалось достичь у 13 из 14 пациентов в первой группе (92,8%), и у 4 из 15 (28,6%) во второй.

В исследовании A. Tursi и соавт. [43] изучалась эффективность комбинированной терапии балсалазидом и VSL#3 для индукции ремиссии при легком и среднетяжелом обострении ЯК. Пациенты первой группы получали балсалазид (2,25 г в сутки) и VSL#3 ( $1500 \times 10^9$  КОЕ в сутки), во второй группе — только балсалазид в дозе 4,5 г в сутки, в третьей — месалазин 2,4 г в сутки. Назначение комбинированной терапии балсалазидом и VSL#3 позволило достичь ремиссии заболевания за более короткий срок, чем при проведении лечения балсалазидом и месалазином ( $p < 0,05$ ).

R. D'Inca и соавт. [44] обследовали пациентов с легким и среднетяжелым обострением левосторонней формы ЯК. В течение 8 нед наблюдаемые больные получали препараты 5-АСК (2,4 г в сутки) или 5-АСК в комбинации с *Lactobacillus casei per os*, или в комбинации с *Lactobacillus casei per rectum*. Для оценки эффективности применяемых препаратов исследовали состав кишечной микрофлоры и уровень мРНК TLR до и после лечения. Оказалось, что у больных, получавших

Таблица 2

Эффективность пробиотиков у пациентов с ВЗК (на основании литературных данных)

Заблевание	Группа больных, получающих пробиотик	Контрольная группа	n	Длительность терапии (месяцы)	Результат	Источник
ЯК (обострение)	Стероиды + 5-АСК + VSL#3 (450–1800×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	ГКС+ 5-АСК + плацебо	29	12	Ремиссия достигнута в 92,8/28,6%	[41]
ЯК (обострение)	Балсалазид (2,25 г/сут) + VSL#3 (1500×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	1) Балсалазид (4,5 г/сут) 2) Месалазин (2,4 г/сут)	90	2	Ремиссия достигнута в 80/77/53,3%	[42]
ЯК (обострение)	1) 5-АСК (2,4 г/сут) + <i>Lactobacillus casei</i> per os 2) 5-АСК (2,4 г/сут) + <i>Lactobacillus casei</i> per rectum	5-АСК (2,4 г/сут)	26	2	—	[43]
ЯК (ремиссия)	<i>Bifidobacterium</i> в составе молочнокислого продукта	Плацебо	21	12	Рецидив в 27/90%	[45]
ЯК (ремиссия)	1) <i>Lactobacillus GG</i> (18×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут) 2) Месалазин (2,4 г/сут) + <i>Lactobacillus GG</i> (18×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Месалазин (2,4 г/сут)	187	12	Рецидив в 15/16/20%	[46]
Хронический паучит в стадии обострения	VSL#3 (3600×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	—	23	1	У 69% клиническое улучшение	[55]
Хронический паучит в стадии клинико-эндоскопической ремиссии	VSL#3 (3000×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Плацебо	40	9	Рецидив в 15/100%	[56]
Профилактика паучита	VSL#3 (900×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Плацебо	40	12	Паучит у 10/40%	[57]
Хронический рефрактерный паучит, после достижения ремиссии	VSL#3 (1800×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Плацебо	36	12	Рецидив у 15/94%	[58]
БК (обострение, >150 баллов по индексу Беста)	ГКС + <i>E. coli</i> (Nissle 1917)	ГКС + плацебо	28	12	Ремиссия у 85,7/91,7%	[61]
БК (обострение, 250–450 баллов по индексу Беста)	Стандартная терапия + фруктоолигосахарид (ФОС) + <i>Bifidobacterium longum</i>	Стандартная терапия + плацебо	24	6	Ремиссия у 62/45%	[62]
БК (после оперативного лечения)	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	Плацебо	70	—	Рецидив у 21/15%	[65]

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота; VSL#3 – комбинированный пробиотик, содержащий 3 штамма *Bifidobacterium spp.*, 4 штамма *Lactobacillus spp.* и штамм *S. salivarius thermophilus*; ГКС – глюкокортикостероиды

5-АСК и 5-АСК в комбинации с *Lactobacillus casei* per os, состав микрофлоры и уровень экспрессии TLR не изменились, у получавших 5-АСК в комбинации с *Lactobacillus casei* per rectum. увеличилось количество *Lactobacillus spp.* и снизился уровень экспрессии мРНК TLR.

В 2013 г. был опубликован мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 362 пациента

с ЯК в стадии легкого и среднетяжелого обострения. Изучалась эффективность включения пробиотиков в стандартные схемы лечения, применяемые для достижения ремиссии заболевания. В качестве пробиотика в различных исследованиях применялись смесь штаммов бифидум- и лактобактерий VSL#3, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri*, *E. coli* (Nissle 1917) и кисломолочный продукт, содержащий *Bifidobacteria*.

В четырех исследованиях пациенты контрольной группы получали плацебо, в одном — балсалазид. В четырех исследованиях пробиотический препарат назначали *per os*, в одном *per rectum*. При статистической обработке полученных результатов оказалось, что клинического улучшения (*клиническое улучшение — уменьшение выраженности клинических симптомов по шкале Truelove–Witts*) удалось добиться у 51,1% пациентов, в схему лечения которых были включены пробиотики, и у 28,7% получавших вместо пробиотика плацебо. Клинической ремиссии (*клиническая ремиссия — исчезновение основных клинических симптомов заболевания без заживления слизистой оболочки толстой кишки*) достигли 53,6% больных, получавших в схемах лечения пробиотики, и 38,9% получавших плацебо.

Таким образом, включение в схему лечения пробиотиков достоверно увеличивает вероятность наступления клинического улучшения и, на уровне статистической тенденции, достижения клинической ремиссии ЯК [45].

#### **Эффективность пробиотиков для поддержания ремиссии ЯК**

В исследовании Н. Ishikawa и соавт. [46] оценивалась эффективность для поддержания ремиссии ЯК *Bifidobacterium* в составе молочнокислого продукта. Больные из основной группы получали пробиотический продукт как дополнение к основному рациону на протяжении года, в контрольной группе принимали плацебо. Количество рецидивов в течение этого года составило 27 и 90% соответственно.

М. Зоссо и соавт. [47] обследовали 187 пациентов с ЯК в стадии ремиссии. Все больные путем случайной выборки были разделены на три группы: в первой ( $n=65$ ) назначали терапию *Lactobacillus GG*  $18 \times 10^9$  КОЕ в день, во второй ( $n=60$ ) — месалазин 2,4 г в день, в третьей ( $n=62$ ) — комбинированную терапию месалазином и *LGG*. У всех пациентов оценивали длительность ремиссии. Через 12 мес после начала исследования ремиссия заболевания сохранялась у 85% больных, получавших *LGG*, у 80% получавших месалазин и у 84% получавших комбинированную терапию. Таким образом, достоверного различия в эффективности указанных схем лечения не отмечалось.

Эффективность комбинированного препарата *Probio-Tec AB-25*, в состав которого входят *Lactobacillus acidophilus La-5* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, для поддержания ремиссии у больных с левосторонней формой ЯК оценивалась в исследовании S. Wildt и соавт. [48]. Были обследованы 32 пациента с ЯК в стадии ремиссии. Длительность наблюдения составила 52 нед. При этом 20 пациентов получали пробиотический препарат, 12 — плацебо. Другой под-

держивающей терапии не проводилось. В конце наблюдения (52-я неделя) ремиссия сохранялась у 25% обследованных, получавших терапию *Probio-Tec AB-25*, и у 8% получавших один из пробиотиков. В данном исследовании не было выявлено достоверного различия в эффективности пробиотика по сравнению с плацебо, что может быть связано с малым количеством пациентов.

Согласно мета-анализу пяти рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков *Escherichia coli* (Nissle 1917), *Escherichia coli* (serotype O6:K5:H1), *Lactobacillus GG* и *Probio-Tec AB-25* для поддержания ремиссии у 638 больных ЯК, установлено, что у получавших пробиотические препараты обострение возникло в 25,0% случаев, а у получавших месалазин — в 26,3%, т. е. эффективность пробиотических препаратов для поддержания ремиссии ЯК была сравнима с эффективностью месалазина [45].

#### **Эффективность пробиотиков при паучите**

Пациентам с тяжелым течением ЯК, у которых исчерпаны все возможности консервативной терапии, а также при развитии таких осложнений, как перфорация толстой кишки, массивное кровотечение, дисплазия, токсический мегаколон, показано хирургическое лечение. Оптимальным вариантом выполнения оперативного вмешательства, позволяющим избежать пожизненного наложения илеостомы, сохранить функцию ануса и адекватный акт дефекации, служит создание тонкокишечного резервуара, или пауча (от англ. *pouch*), низведение его в малый таз и формирование илеоанального анастомоза, что обеспечивает естественный пассаж кишечного содержимого.

Данная операция выполняется в два этапа, первым этапом проводится колэктомия с выведением на переднюю брюшную стенку илеостомы, а затем, после окончания периода заживления (в среднем через 6 мес), осуществляется реконструктивная операция с формированием пауча (второй этап). Однако в слизистой оболочке сформированного пауча возможно развитие воспаления — паучита (резервуарита) [49]. Этиология паучита окончательно не изучена, вероятнее всего, немаловажную роль играют изменения бактериальной микрофлоры и снижение скорости эвакуации кишечного содержимого [50]. Так, в исследовании J.G.H.R. Vanembden и соавт. было показано, что в кишечном микробиоме пациентов с паучитом снижено количество *Lactobacilli* и *Bifidobacterium* [51].

Клиническими проявлениями паучита служат учащение стула, неудержание каловых масс, подтекание кишечного содержимого в ночные часы, спастическая боль в животе, ощущение дискомфорта в малом тазу [52]. Для лечения применяются антибактериальные средства, аминокислоты, глюкокортикостероиды, изучается также

эффективность пробиотических препаратов для поддержания ремиссии и профилактики обострения. У некоторых больных заболевание, несмотря на проводимую терапию, принимает хроническое рефрактерное течение [53].

В 2007 г. было выполнено исследование эффективности пробиотиков у 23 пациентов с хроническим паучитом легкого течения в стадии обострения (индекс активности 7–12 согласно шкале активности паучита) [54]. Назначалось лечение VSL#3 в дозе  $3600 \times 10^9$  КОЕ в сутки на протяжении 28 дней. Положительный эффект терапии (снижение активности заболевания ниже 4 баллов по шкале активности паучита) был достигнут у 16 из 23 пациентов (69%). Для поддержания ремиссии применялся VSL#3 в дозе  $1800 \times 10^9$  КОЕ бактерий в день в течение 6 мес. Лишь у одного пациента из 16, достигших ремиссии, отмечалось обострение заболевания. Уровень качества жизни, оцениваемый при помощи специализированного опросника для больных ВЗК (IBDQ – inflammatory bowel disease questionnaire) [55], оказался достоверно выше у пациентов после лечения пробиотиком, чем до лечения [56].

В исследовании Р. Gionchetti и соавт. [57] 40 пациентов с хроническим паучитом в стадии клинико-эндоскопической ремиссии путем случайной выборки были разделены на две группы: 20 получали монотерапию VSL#3 в дозе  $3000 \times 10^9$  КОЕ в течение 9 мес, 20 на протяжении того же времени – плацебо. По завершении срока наблюдения рецидивы возникли у 3 пациентов, принимавших пробиотик (15%), и у всех больных, которые получали плацебо. В 2003 г. той же группой авторов была проанализирована эффективность VSL#3 у 40 пациентов с ЯК непосредственно после выполнения операции формирования тонкокишечного резервуара. Одной группе больных ( $n=20$ ) с целью профилактики паучита назначалась терапия VSL#3 в дозе  $900 \times 10^9$  КОЕ в день, другой ( $n=20$ ) – плацебо. В результате за первый год наблюдения паучит развился у 10% пациентов первой группы и у 40% второй [58].

Т. Mimura и соавт. [59] обследовали 36 пациентов с рефрактерным течением паучита. В исследование были включены больные с двумя и более обострениями заболевания за истекший год, ремиссия у которых была достигнута лишь благодаря приему ципрофлоксацина и метронидазола в течение 4 нед. Пациенты были разделены на две группы: 20 на протяжении года получали монотерапию VSL#3 в дозе  $1800 \times 10^9$  КОЕ в день, 16 в течение того же периода принимали плацебо. Рецидив заболевания за время наблюдения развился у 3 больных из первой группы (15%) и у 15 из второй (94%). Кроме того, в данном исследовании с помощью специализированного опросника IBDQ оценивалось качество жизни пациентов, которое оказалось достоверно выше в группе получавших пробиотик.

В 2012 г. М. Ritchie и соавт. [60] был опубликован мета-анализ 84 оригинальных исследований, посвященных эффективности различных пробиотиков при заболеваниях ЖКТ (паучите, инфекционной диарее, синдроме раздраженного кишечника, антибиотико-ассоциированной диарее, диарее путешественников, ишемическом колите). Согласно обобщенным данным, из всех перечисленных заболеваний наибольшая эффективность пробиотиков продемонстрирована для лечения и профилактики паучита, при этом пробиотическая смесь VSL#3 обладала неоспоримым преимуществом перед монокомпонентными препаратами для терапии обострений у пациентов с хроническим паучитом легкого течения и поддержания ремиссии заболевания.

### Эффективность пробиотиков для индукции ремиссии БК

В работе J. L. Benjamin и соавт. [61] изучалась эффективность пребиотика *фруктоолигосахарид* (ФОС). В исследование были включены 103 пациента с БК умеренной и высокой активности (250–450 баллов по индексу Беста). Больным одной группы к стандартной терапии был добавлен ФОС, в другой группе – плацебо. Положительным результатом считалось снижение индекса активности БК на 70 единиц и более. Достоверного различия между двумя группами выявить не удалось.

В исследовании Н. А. Malchow и соавт. [62] в этих целях по сравнению с плацебо изучалась эффективность непатогенного штамма *E. coli* (*Nissle 1917*). В исследовании приняли участие 28 пациентов с активным течением БК (>150 баллов по индексу Беста). Для достижения ремиссии больные первой группы получали ГКС в сочетании с *E. coli* (*Nissle 1917*), во второй группе – ГКС и плацебо в течение года. Ремиссия была достигнута у 85,7% пациентов из первой группы и у 91,7% из второй. Однако в течение этого года следующее обострение возникло у 66,3% пациентов, получавших ГКС + плацебо, и лишь у 33,3% больных, получавших ГКС + *E. coli* (*Nissle 1917*).

В исследовании Н. Steed и соавт. [63] приняли участие 24 пациента с БК активного течения (150–450 баллов по индексу Беста). Одной группе пациентов проводилась стандартная терапия (ГКС, азатиоприн, 5-АСК) в сочетании с синбиотиком (препарат, состоящий из пробиотика *Bifidobacterium longum* и пребиотика ФОС), больные другой группы получали стандартную терапию и плацебо. В результате 62% пациентов из первой группы и 45% из второй достигли ремиссии. После проведения статистического анализа оказалось, что добавление синбиотического препарата к стандартной терапии достоверно не увеличило вероятность достижения ремиссии по сравнению с плацебо.



### Эффективность пробиотиков для поддержания ремиссии БК

В исследовании А. Bousvaros [64] изучалась эффективность *Lactobacillus GG* в комплексной терапии БК у детей. Для поддержания ремиссии в одной группе назначалась стандартная терапия в сочетании с *LGG*, в другой — стандартная терапия и плацебо. Обострение развилось у 31% пациентов из группы получавших пробиотик и у 17% получавших плацебо. Таким образом, был сделан вывод, что назначение *LGG* неэффективно для поддержания ремиссии заболевания у детей с БК.

Согласно результатам мета-анализа, включившего четыре рандомизированных плацебоконтролируемых исследования, посвященных изучению эффективности пробиотиков *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus johnsonii LA1* для поддержания ремиссии у больных БК ( $n=280$ ), не было выявлено достоверных различий эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо: обострение заболевания возникало в 26,5% случаев у пациентов, которым в составе стандартной терапии назначались пробиотики, и у 29,6% из тех, кому назначалось плацебо [45].

Был проведен ряд исследований для оценки возможности применения пробиотических препаратов для поддержания ремиссии у пациентов с БК после оперативного вмешательства, (резекция кишечника, стриктуропластика) [65]. Так, А. van Gossom и соавт. [66] изучали эффективность *Lactobacillus johnsonii* в лечении лиц, перенесших резекцию подвздошной кишки. Пациенты были разделены на две группы: 34 больным назначали пробиотик *Lactobacillus johnsonii* в дозе  $10^{10}$  КОЕ, 36 получали плацебо. Обострение заболевания возникло у 21% обследованных из группы получавших пробиотик и у 15% из группы плацебо. Разница между группами оказалась недостоверной.

В мета-анализе G. Doherty и соавт. [67] были обобщены результаты применения пробиотиков для поддержания ремиссии у пациентов с БК

после хирургического лечения, полученные в семи рандомизированных исследованиях. Изучалась эффективность *Lactobacillus johnsonii*, *LGG*, а также комбинированного препарата VSL#3 и *Synbiotic 2000*, состоящего из 4 видов лактобактерий (*Pediococcus pentoseceus*, *L. raffinolactis*, *L. paracasei susp paracasei 19*, *L. plantarum 2362*) и 4 типов пищевых волокон ( $\beta$ -глюкан, инулин, пектин, крахмал). Достоверных различий продолжительности ремиссии в группах больных, в схему лечения которых включались или не включались пробиотики, выявлено не было.

### Заключение

С учетом значимой роли кишечной микрофлоры в развитии ВЗК назначение препаратов, способных влиять на качественный и количественный состав кишечного микробиома, представляется обоснованным.

Исследования, выполненные для оценки эффективности пробиотиков у пациентов с ВЗК, в основном подтверждают целесообразность назначения данной группы препаратов, в частности, для достижения и поддержания ремиссии ЯК, достижения и поддержания ремиссии паучита. Вместе с тем в протоколах различных исследований допускались значительные вариации в отношении количества обследуемых пациентов, изучаемых бактериальных штаммов, доз препарата, продолжительности лечения и методики обследования больных, что затрудняет проведение мета-анализа.

Поликомпонентные пробиотики, содержащие композицию штаммов бифидо- и лактобактерий, обладают преимуществом перед монокомпонентными пробиотиками.

Остается актуальной необходимость выполнения дальнейших клинических исследований для определения наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов, длительности терапии и ее безопасности, в частности, у пациентов, получающих лечение иммуносупрессорами и/или биологическую терапию.

#### Список литературы

1. Hanson C.E. Clinical and histological implications of genotyping in Crohn's disease, 2011. [https://theses.ncl.ac.uk/dspace/bitstream/10443/1334/1/Hanson,%20C.%202011%20\(M.D.\).pdf](https://theses.ncl.ac.uk/dspace/bitstream/10443/1334/1/Hanson,%20C.%202011%20(M.D.).pdf)
2. Naser S.A., Arce M., Khaja A., Fernandez M., Naser N., Elwasila S., Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:412-24.
3. Bartnik W. Inflammatory bowel disease — Polish contribution. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 Suppl 3:205-10.
4. Mayberry J.F., Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: a review of the literature. *Gut* 1984; 25:886-99.
5. Del Prete R., Quaranta M., Lippolis A., Giannuzzi V., Mosca A., Jirillo E., Miragliotta G. Detection of

- Mycobacterium paratuberculosis* in stool samples of patients with inflammatory bowel disease by IS900-based PCR and colorimetric detection of amplified DNA. *J Microbiol Meth* 1998; 33:105-14.
6. Feller M., Huwiler K., Stephan R., Altpeter E., Shang A., Furrer H., Pfyffer G.E., Jemmi T., Baumgartner A., Egger M. *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:607-13.
7. Norby E., Oxman M.N. In: B.N. Fields Virology, Ed. Raven: New York, 1990:1013-44.
8. Hadfield G. The primary histological lesion of regional ileitis. *Lancet Infect Dis* 1939; 2:773-5.
9. Feeney M., Clegg A., Winwood P., Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1997; 350:764-6.

10. Videla S., Vilaseca J., Guarner F., Salas A., Treserra F., Crespo E., Antolin M., Malagelada J.R. Role of intestinal microflora in chronic inflammation and ulceration of the rat colon. *Gut* 1994; 35:1090-7.
11. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134:577-94.
12. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Hamer H.M., Lindsey P.J., Koek G.H., Jonkers D.M., Kodde A., Venema K., Brummer R.J. Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa. *Plos One* 2009; 4:e6759. DOI: 10.1371/journal.pone.0006759.
13. Gijffers M.H., Holdsworth C.D., Duerden B.I. Virulence properties of *Escherichia coli* strains isolated from patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33:646-50. DOI: 10.1371/journal.pone.0006759
14. Barnich N., Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* and Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:16-20.
15. Redondo-Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role of *Lactobacilli* in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12:856-72.
16. Mandar R., Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69:30-5.
17. Huurre A., Kalliomaki M., Rautava S., Rinne M., Salminen S., Isolauri E. Mode of delivery – effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008; 93:236-40.
18. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1035-45.
19. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I., van den Brandt P.A., Stobberingh E.E. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118:511-21.
20. Zoetendal E.G., Akkermans A.D.L., Akkermans-van Vliet W.M., de Visser J.A.G.M., de Vos W.M. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13:129-34.
21. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:11070-5.
22. Frick J.S., Fink K., Kahl F., Niemiec M.J., Quitadamo M., Schenk K., Autenrieth I.B. Identification of commensal bacterial strains that modulate Yersinia enterocolitica and dextran sodium sulfate-induced inflammatory responses: implications for the development of probiotics. *Infect Immun* 2007; 75:3490-7.
23. De Filippo C., Cavalieri D., di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:14691-6.
24. Ng K.M., Ferreyra J.A., Higginbottom S.K., Lynch J.B., Kashyap P.C., Gopinath S., Naidu N., Choudhury B., Weimer B.C., Monack D.M., Sonnenburg J.L. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature* 2013; 502:96-9.
25. Rogler G., Sandborn W. The keys to IBD 2010: treatment, diagnosis and pathophysiology. *Proceedings of Falk Symposium* 172. March 26-27, 2010. Miami, Florida, USA. *Dig Dis* 2010; 28:385-568.
26. Frank D.N., Robertson C.E., Hamm C.M., Kpadeh Z., Zhang T.Y., Chen H.Y., Zhu W., Sartor R.B., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R., Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:179-84.
27. Picard C., Fioramonti J., Francois A., et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents - physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:495-512.
28. Claes I.J.J., De Keersmaecker S.C.J., Vanderleyden J., Lebeer S. Lessons from probiotic-host interaction studies in murine models of experimental colitis. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:1441-53.
29. Трофимов В.И., Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема М.А., Лим В.В., Еремеева А.В. Значение кооперации транскрипционных факторов STAT6, STAT4, GATA-3 И T-bet при бронхиальной астме. *Мед академ журн* 2013; 13:67.
29. Trofimov V.I., Mineyev V.N., Sorokina L.N., Nema M.A., Lim V.V., Yeremeyeva A.V. Value of transcriptional factors STAT6, STAT4, GATA-3 And T-bet cooperation at bronchial asthma. *Med akad zhurn* 2013; 13:67.
30. Sancez B., De Los Reyes-Gavilan C.G., Margolles A., Gueimonde M. Probiotic fermented milks: Present and future. *Intern J Dairy Technology* 2009; 62:472-83.
31. Veiga P., Gallini C.A., Beal C., Michaud M., Delaney M.L., DuBois A., Khebnikov A., Vlieg J.E.T.V., Punit S., Glickman J.N., Onderdonk A., Glimcher L.H., Garrett W.S. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes (vol 107, pg 18132, 2010). *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:21943. <http://www.pnas.org/content/107/42/18132.full>
32. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, Gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol* 2011; 17:252-66.
33. Ohland C.L., Macnaughton W.K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298:807-19.
34. Khan M.W., Kale A.A., Bere P., Vajjala S., Gounaris E., Pakanati K.C. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:81-94.
35. Weber C.R., Turner J.R. Inflammatory bowel disease: is it really just another break in the wall? *Gut* 2007; 56:6-8.
36. Biancone L., Palmieri G., Lombardi A., Vavassori P., Monteleone I., Blanco G.D., Colantoni A., Spagnoli L., Tonelli F., Pallone F. Cytoskeletal proteins and resident flora. *Dig Liver Dis* 2002; 34:34-6.
37. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. *Детские инфекции* 2007; 3:64-9.
37. Kornienko Ye.A. Modern principles of probiotics choice. *Pediatric infections* 2007; 3:64-9.
38. Kailasapathy K., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp.* *Immunol Cell Biol* 2000; 78:80-8.
39. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:293-6.
40. Pagnini C., Saeed R., Bamias G., Arseneau K.O., Pizarro T.T., Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:454-9.
41. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:16050-5.
42. Miele E., Pascarella F., Giannetti E., Quaglietta L., Baldassano R.N., Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:437-43.
43. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Forti G., Modeo M.E., Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2004; 10:126-31.

44. D'Inca R., Barollo M., Scarpa M., Grillo A.R., Brun P., Vettorato M.G., Castagliuolo I., Sturniolo G.C. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1178-87.
45. Fujiya M., Ueno N., Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7:1-13.
46. Ishikawa H., Akedo I., Umasaki Y., Tanaka R., Imaoka A., Otani T. Randomized controlled trial of the effect of *Bifidobacteria*-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:56-63.
47. Zocco M.A., Dal Verme L.Z., Cremonini F., Piscaglia A.C., Nista E.C., Candelli M., Novi M., Rigante D., Cazzato I.A., Ojetti V., Armuzzi A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1567-74.
48. Wildt S., Nordgaard I., Hansen U., Brockmann E., Rumessen J.J. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis subsp lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5:115-21.
49. Андреас М. Кайзер. Пер. с англ. / Под ред. Ю.А. Шельгина, С.Е. Урядова. Колоректальная хирургия; Издательство Панфилова, БИНОМ 2011:751 с.
49. Andreas M. Kaiser. Russian transl. / Ed. Yu.A. Shelygin, S.Ye. Urjadov. Colorectal surgery; Panfilov's Publishing house, BINOM 2011:751 с.
50. Yamamoto T., Umegae S., Kitagawa T., Matsumoto K. The impact of the fecal stream and stasis on immunologic reactions in ileal pouch after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: A prospective, pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2248-53.
51. Vanembden J.G.H.R., Schouten W.R., Vanlieshout L.M.C. Pouchitis – result of microbial imbalance. *Gut* 1994; 35:658-64.
52. Pardi D.S., D'Haens G., Shen B., Campbell S., Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1424-31.
53. Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H., Bennett A.E., Lopez R., Brzezinski A., Oikonomou I., Sherman K.K., Lashner B.A. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:498-508.
54. Sandborn W.J., Tremaine W.J., Batts K.P., Pemberton J.H., Phillips S.F. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis – a pouchitis disease-activity index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:409-15.
55. Irvine E.J., Zhou Q., Thompson A.K., et al. The short inflammatory bowel disease questionnaire: A quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1571-8.
56. Gionchetti P., Rizzello F., Morselli C., Poggioli G., Tambasco R., Calabrese C., Brigidi P., Vitali B., Straforini G., Campieri M. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:2075-82.
57. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Brigidi P., Matteuzzi D., Bazzocchi G., Poggioli G., Miglioli M., Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-9.
58. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U., Venturi A., Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Poggioli G., Miglioli M., Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-9.
59. Mimura T., Rizzello F., Helwig U., Poggioli G., Schreiber S., Talbot I.C., Nicholls R.J., Gionchetti P., Campieri M., Kamm M.A. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53:108-14.
60. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *Plos One*. 2012; 7:e34938. DOI: 10.1371/journal.pone.0034938 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034938>.
61. Benjamin J.L., Hedin C.R., Koutsoumpas A., Ng S.C., McCarthy N.E., Hart A.L., Kamm M.A., Sanderson J.D., Knight S.C., Forbes A., Stagg A.J., Whelan K., Lindsay J.O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011; 60:923-9.
62. Malchow H.A. Crohn's disease and *Escherichia coli* – A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:653-8.
63. Steed H., Macfarlane G.T., Blackett K.L., Bahrami B., Reynolds N., Walsh S.V., Cummings J.H., Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption – a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:872-83.
64. Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R.N., Botelho C., Evans J., Ferry G.D., Goldin B., Hartigan L., Kugathasan S., Levy J., Murray K.E., Oliva-Hemker M., Rosh J.R., Tolia V., Zholudev A., Vanderhoof J.A., Hibberd P.L. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:833-9.
65. Yamamoto T., Fazio V.W., Tekkis P.P. Safety and efficacy of stricturoplasty for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1968-86.
66. Van Gossum A., Dewit O., Louis E., de Hertogh G., Baert F., Fontaine F., Devos M., Enslin M., Paintin M., Franchimont D. Multicenter randomized-control led clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:135-42.
67. Doherty G.A., Bennett G.C., Cheifetz A.S., Moss A.C. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:802-9.