

Пробиотики: деньги в унитаза или того хуже?

Дженнифер Аббаси (Jennifer Abbasi)

С ростом интереса к лечению природными средствами, растёт и популярность пробиотиков. В 2012 г. почти 4 млн взрослых американцев принимали пробиотики или пребиотики, что в 4 раза превышает показатель 2007 г. Пробиотики использовали в более чем 50 000 случаях госпитализации в 139 американских лечебных учреждениях в 2012 г. В одном только прошлом году американские потребители потратили, по приблизительным расчётам, 2,4 млрд долларов на пищевые добавки.

Однако недавно были опубликованы два исследования, в которых учёные из Израиля задаются вопросом: действительно ли столь широкое применение пробиотиков с целью улучшения общего самочувствия и восстановления микрофлоры кишечника после применения антибиотиков целесообразно.

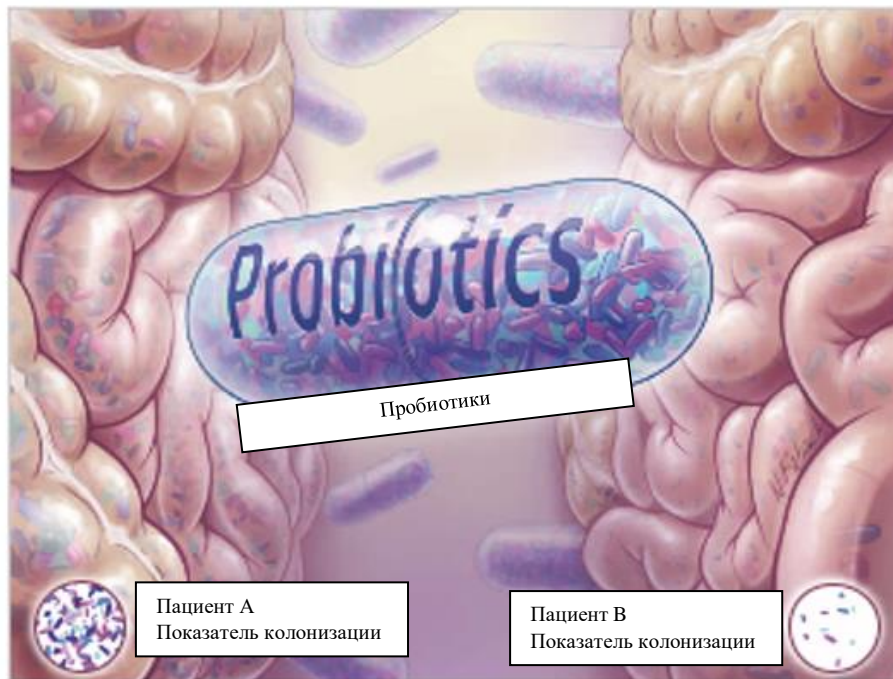
Первое исследование показало, что бактерии из пробиотических микроорганизмов, содержащиеся в пищевой добавке, не способны колонизировать надлежащие отделы долу кишечника, и, предположительно, они могут миновать ЖКТ без всякого на него влияния. В другом исследовании, те же бактерии поселялись в кишечнике после курса антибиотиков, однако при этом наблюдалась задержка восстановления собственной микробиоты. Оба исследования, проведённые на здоровых добровольцах, были опубликованы в журнале Cell в октябре 2018 года.

Термин «пробиотики» означает «живые микроорганизмы, которые при их введении в адекватной дозе, способствуют пользе для здоровья организма-хозяина». Однако некоторые эксперты заявляют, что любые доказательства пользы, ограниченные незначительным количеством показаний, являются спорными, а их качество зачастую неудовлетворительно. Проведённый в 2018 г. Кокрановский анализ показал, что в данные 10 из 14 систематического обзоров клинических исследований, были недостаточными для определения того, чтобы установить улучшают ли пробиотики состояние ЖКТ.

Казалось бы, что лучше дела должны обстоять у пациентов с диареей. Несмотря на то, что многие исследования свидетельствуют о том, что прием пробиотиков может предотвращать или лечить антибиотико-ассоциированную диарею и инфекцию *Clostridium difficile*, в других исследованиях (как детей, так и взрослых) не было отмечено эффекта при этих состояниях. Два последних, наиболее актуальных исследования, опубликованных в конце предыдущего года в журнале New England Journal of Medicine, не показали эффективности пробиотиков *Lactobacillus ghamposus* для детей с гастроэнтеритом или желудочным гриппом.

Среди учёных и практикующих врачей, использующих бактериальную

jama.com



терапию, такая неопределённость «вызвала крайне большую путаницу», как заявляет Эран Элинав (Eran Elinav), доктор медицинских наук, профессор Института имени Вецмана в Реховоте (Израиль), ведущий автор нового исследования в опубликованного в Cell.

Оценка колонизации

В 2015 г. Элинав со своей коллегой Эраном Сегалом (Eran Segal), специалистом в области вычислительной биологии, продемонстрировали, что одна и та же пища может по-разному влиять на сахар крови у различных лиц, не страдающих диабетом, что частично зависит от микрофлоры их кишечника.

Эти учёные разработали метод прогнозирования пиков глюкозы в крови после приёма пищи, основанный на широком наборе клинических и лабораторных показателей, в т. ч. микробиоты стула. Прогнозируемые изменения глюкозы в крови использовали для разработки персонализированного режима питания, способствующего снижению пиков глюкозы крови после приёма пищи. Впоследствии, данный подход зарегистрировали в качестве инновации в области питания.

Элинав и Сегал, в своей последней работе, предполагают, что наиболее эффективным средством восстановления микрофлоры кишечника является тот, который является персонализированным. В своём новом исследовании они, вместе с Замиром Хальперн (Zamir Halpern), главным терапевтом гастроэнтерологического института при медицинском центре Сураски в Тель-Авиве (Израиль), вновь рассмотрели основные вопросы, которые, как им кажется, они в недостаточной мере осветили в своих предыдущих работах: в какой степени

пробиотики колонизируют кишечник человека и какой эффект они на него оказывают?

В первом исследовании девятнадцать здоровых добровольцев принимали либо представленную на рынке пробиотическую добавку с 11 штаммами, либо плацебо дважды в день в течение 4 недель. По словам Элинава, добавка включала 4 основных рода бактерий, используемых в пробиотиках по всему миру.

Не полагаясь только на исследования кала (что являлось обычной практикой при исследованиях кишечной микрофлоры), учёные также изучили участки на всём протяжении ЖКТ, как до, так и во время курса пробиотиков. С помощью колоноскопии и глубокой эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта учёные собрали пробы содержимого и слизистой оболочки кишечника, а также провели биопсию его ткани. Затем, пробы подвергли тщательному генетическому секвенированию для определения состава микробиоты, её функционирования и экспрессии генов клеток кишечника организма-хозяина.

Пробы оболочки кишечника, отобранные спустя 3 недели после начала курса пробиотиков, показали, что субъектов, принимавших антибиотики, можно разделить на 2 лагеря: «восприимчивых» и «резистентных». Восприимчивые добровольцы продемонстрировали значительное содержание пробиотических штаммов в оболочке кишечника, тогда как в кишечниках резистентных добровольцев значительной колонизации выявлено не было. У восприимчивых лиц также отмечали изменения индигенного микробиома и профиля экспрессии генов по

JAMA 19 февраля 2019 г. Том 321, №7

всей длине кишечника, чего не отмечали у резистентных субъектов, а также в группе плацебо.

По словам Колин Келли (Colleen Kelly), врача-гастроэнтеролога и профессора Медицинской школы Уоррена Альперта Брауновского Университета, не привлечённой к данному исследованию, данная работа первой продемонстрировала, что у некоторых людей слизистая оболочка кишечника резистентна к пробиотической колонизации, «где и происходит всё действие».

Исходная естественная микробиота кишечника добровольцев во многом определяет, будут ли они восприимчивы или резистентны к пробиотикам. Интересно отметить, что в пробах кала не было обнаружено подобной разницы: как у восприимчивых, так и у резистентных субъектов выявили сравнимое количество пробиотических бактерий, причём большее количество бактерий было обнаружено в стуле добровольцев, получавших плацебо.

Согласно Элинав, данные результаты позволяют предположить, что «наш текущий подход к пробиотикам, вероятно, неправильный». Такая вариабельность между индивидуумами означает, что некоторые люди могут выиграть от приёма пробиотиков, а другие — нет.

Такой результат не удивителен, заявляет Роб Найт (Rob K, доктор наук, руководитель Инновационного микробиома при Университете Калифорнии (г. Сан-Диего), не принимавший участия в исследовании. Он отметил, что разные люди по-разному реагируют на те же самые продукты питания, лекарственные средства и патогены. «Это распространяется и на полезные организмы», — сказал он относительно данного исследования и добавил, что в предшествующей работе была выявлена аналогичная вариабельность.

Среди врачей и общественности сложилось мнение, что употребление внутрь «хороших» бактерий может вытеснить «плохие» бактерии и улучшить состояние кишечника даже у здорового человека. В большинстве опубликованных до сих пор клинических исследований на здоровых добровольцах **не было выявлено значительных изменений микрофлоры кишечника**. С публикацией исследования Института Вейцмана, заявление о пользе пробиотиков вызывает ещё больше сомнений, чем когда-либо. Келли говорит: «Идея того, что люди принимают пробиотики только для улучшения общего самочувствия может быть пустой тратой денег».

После антибиотиков

В своём втором исследовании учёные рассмотрели, что происходит в кишечнике, когда человек принимает пробиотики после курса антибиотиков. Двадцать один здоровый доброволец прошёл лечение антибиотиками широкого спектра (ципрофлоксацин и метронидазол)

в течение одной недели. После чего они либо в течение 4-х недель, дважды в день принимали ту же добавку, что и в первом исследовании, либо аутологичный трансплантат фекальной микробиоты, представляющий образец собственной микрофлоры субъектов до приёма антибиотиков, взятый с помощью эндоскопии верхней части ЖКТ, либо ничего и составляли группу контроля.

На этот раз никто из субъектов, принимавших пробиотики не был резистентен к колонизации. Антибиотики убили большую часть естественного микробиома, что позволило экзогенным штаммам распространиться. Однако за это пришлось заплатить: естественные бактерии кишечника восстанавливались в течение более длительного периода в группе, принимавшей пробиотики, по сравнению с группой контроля. Возврат к исходному показателю экспрессии генов клеток кишечника организма-хозяина также подавлялся в группе пробиотиков в течение шестимесячного периода последующего наблюдения.

Александр Хоруц (Alexander Khoruts), врач-гастроэнтеролог и руководитель медицинской программы по кишечной микрофлоре Университета Миннесоты, не принимавший участия в исследовании, заявил, что был удивлен, что пробиотики продемонстрировали вообще сколь-нибудь явный эффект, даже столь незначительный. Он отметил: «Я не ожидал, что эти микробы были активны настолько, чтобы повлиять на восстановление микробиома».

В основном, Хоруц занимается пациентами с инфекцией, вызванной *S. difficile* и с трудом поддающейся лечению, и едва ли не все его пациенты заявляют, что принимали пробиотики. Хотя он и не спорит с ними, а лишь подталкивает к употреблению большего количества ферментируемых продуктов питания, Хоруц всё же говорит, что доказательства, подтверждающие пользу применения пробиотиков, слабее, чем многие думают. «В своём литературном обзоре (хотя многие могут с ним не согласиться), я не обнаружил никаких убедительных доказательств, по меньшей мере в отношении инфекции *S. difficile*, о каком-либо положительном влиянии приёма пробиотиков», — заявляет врач.

Одним из значительных недостатков является очевидная нехватка рандомизированных исследований, предоставляющих данные по безопасности пробиотиков — именно эту тему поднимает **системный обзор**, представленный в журнале *Annals of internal medicine*.

Несмотря на результаты исследования Института Вейцмана, до сих пор неизвестно действительно ли приём пробиотиков во время или после курса антибиотиков замедляет восстановление естественного микробиома, и могут ли подобные пертурбации вызвать проблемы. Состав пробиотиков различен и, согласно Найту, исследователи вводили чрезвычайно

высокую дозу. К тому же, дизайн исследования не включал анализ клинических результатов.

Тем не менее, длительные нарушения после курса антибиотиков связаны с рядом проблем со здоровьем, в т. ч. с инфекциями, ожирением, аллергией и хроническими воспалениями, заявляет Элинав. По его мнению, длительные нарушения, вызванные пробиотиками, исследованием которых занималась его команда, «потенциально могут привести к долгосрочным побочным эффектам у потребляющих их лиц».

Найт отмечает, что исследование проводили на здоровых добровольцах, которым вводили антибиотики только для целей научного исследования. В действительности же люди принимают антибиотики, страдая от какого-либо заболевания. Замедлят ли пробиотики восстановление естественной микрофлоры кишечника в этом случае?

«В этом исследовании абсолютно не рассматривается данный вопрос», — говорит Найт. — «В нём обсуждают введение антибиотиков здоровым субъектам, ситуация с которыми может в корне отличаться от клинической популяции пациентов».

Хоруц полагает, что ущерб от приёма большинства пробиотиков, вероятно, будет минимальным. Однако для него «и этого вполне достаточно, чтобы прекратить их назначение и задуматься над тем, чему верить. Полагаю, лечащий врач должен обладать здоровой степенью скептицизма в отношении заявлений, которые делают касательно подобных продуктов».

Применение результатов

Как и Хоруц, Келли занимается пациентами с инфекцией *S. difficile*, лечение которых затруднительно. В прошлом она советовала им принимать пробиотики, если лечение включало антибиотики. Ныне она стала сомневаться в таком подходе: «Правильно ли я поступаю? Выписывая им пробиотики, не замедляю ли я восстановление естественных бактерий?» Аналогично Найту, она полагает, что для окончательного решения вопроса необходимо провести исследование на клинической популяции. В настоящее время Американская гастроэнтерологическая ассоциация **рекомендует** «в целом, воздержаться от неизбирательного применения пробиотиков».

Тем не менее, в исследовании был и светлый момент. У субъектов, которым их собственную микрофлору пересаживали с помощью аутологичного фекального трансплантата, микрофлора возвращалась к состоянию до приёма антибиотиков и исходному профилю экспрессии генов клеток кишечника в течение нескольких дней, «что доказывает эффективность персонализированного подхода к вмешательству в микрофлору», — отмечает Элинав.


Однако размножение аутологичной фекальной микробиоты может стать

проблемой: необходимо собрать образцы, когда человек ещё здоров, и после хранить его в течение неограниченного срока. Но в этом случае, можно будет создать персонализированный банк пробиотических бактерий с индивидуально подобранными характеристиками.

Элинав полагает, что в не столь отдалённом будущем станет возможным использовать алгоритмы машинного обучения для индивидуального подбора специфических пробиотических штаммов для пациента на основании исходной

микробиоты кишечника и профиля экспрессии генов, что повысит шансы оказания клинического эффекта пробиотиками. Так как вероятно, что универсальную пробиотическую колонизацию отмечают только после курса антибиотиков, такой подход применим только к лицам, не принимающим антибиотики.

Элинав также отмечает в результатах позитивный момент касательно торможения пробиотиками восстановления микрофлоры после антибиотиков. Почему

бы не использовать комбинацию антибиотиков и пробиотиков для перезапуска экосистемы кишечника и, в идеале, лечения заболеваний, связанных с микрофлорой (например, воспаления кишечника), и даже ожирения? «Полагаю, это крайне перспективный и интересный аспект, требующий дополнительных исследований», — заявляет учёный. 

Примечание: Ресурсы, на которые ссылается автор статьи, доступны онлайн по гиперссылкам, встроенным в текст.