

двадцать тысяч
лье под кишечником



ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Автор: Екатерина Маркова (B.Sc. Pharmacology, McGill University)
Редакция: Алексей Недосугов
Оформление: Леонид Малаев, Cornu Ammonis
Верстка: Cornu Ammonis

"Почему вид моря доставляет нам такое бесконечное и неизбывное удовольствие? Потому что море наводит на мысли о необъятности и движении"
Шарль Бодлер, 1865

ВВЕДЕНИЕ

С бурным развитием биотехнологий за последние десятилетия ученые, наконец, получили возможность заглянуть в некогда неизведанные глубины нашего кишечника. Кишечник выполняет не только пищеварительную функцию, но и, как выяснилось, служит средой обитания для множества микроорганизмов (в совокупности называемые микробиотой), которые участвуют в формировании и поддержании иммунитета. Изменения в составе микробиоты нередко сопровождают воспалительные заболевания, что и обуславливает современную погоню за укреплением иммунной системы с помощью пробиотиков. Однако эта гонка нередко подпитывается мифами, заблуждениями и маркетинговыми уловками. Связи с этим данная статья ставит перед собой две цели: во-первых, ознакомить читателя с перспективным направлением — применением пробиотиков против воспалительных заболеваний, а во-вторых, обозначить ключевые нюансы, которые часто остаются в тени на фоне растущего хайпа.

СНАЧАЛА ДАВАЙТЕ ОПРЕДЕЛИМ, ЧТО ТАКОЕ «ПРОБИОТИКИ» И В КАКОМ ВИДЕ ОНИ БЫВАЮТ

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при употреблении в определенном количестве приносят пользу. Пробиотики можно получить из двух основных источников: пищевых добавок и ферментированных продуктов.¹

РАССМОТРИМ РЯД ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ ИЗУЧАЛОСЬ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКОВ

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Начнем с атопического дерматита (АтД), который является хроническим воспалительным заболеванием кожи, чаще встречающимся у детей и характеризующимся сухостью кожи, постоянным зудом и рецидивирующими экзематозными высыпаниями. Считается, что развитие АтД начинается с нарушения структуры и функции эпидермального барьера, что позволяет патогенам проникать внутрь, тем самым влияя на состав кожной микробиоты и одновременно вызывая воспалительные реакции.

Примечательно, что при АтД наблюдается сдвиг как в кожной, так и в кишечной микробиоте в сторону провоспалительного состояния — с увеличением количества условно-патогенных бактерий и снижением численности комменсальных бактерий (подробнее в таблице 1).²⁰

Учитывая ключевую роль кишечника в формировании иммунной системы кожи и всего организма в раннем возрасте, а также его связь с воспалительными заболеваниями, включая АтД,⁴⁰ ряд исследований решили протестировать пробиотики в качестве потенциального вмешательства, направленного на модуляцию кишечной микробиоты с целью профилактики и смягчения симптомов АтД в различных возрастных группах.

Следует заранее отметить, что на данный момент не существует рекомендаций по применению пробиотиков для лечения или профилактики АтД. Однако, согласно ряду мета-анализов и систематических обзоров, отдельные виды бактерий продемонстрировали потенциал в снижении уровня воспалительных маркеров и улучшении симптомов АтД.

У младенцев и детей наибольшую эффективность в снижении частоты АтД показало пре- и постнатальное применение пробиотиков, содержащих как отдельные, так и комбинированные виды *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. rhamnosus*) и *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. longum*), согласно данным метаанализов.^{21–26} Например, пробиотическая смесь, включающая такие бактериальные виды как *B. lactis*, *B. longum* и *L. casei*, применяемая более трех месяцев у детей в возрасте 4–17 лет с АтД, не только уменьшала выраженность симптомов, но, что особенно важно, снижала необходимость

Таблица 1 | Изменения в составе микробиоты кожи и ЖКТ при атопическом дерматите.

Атопический дерматит		
Изменение в составе микробиоты	Кожа	Снижение комменсальных бактерий: ↓ виды <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i>) ↓ виды <i>Lactobacillus</i> (<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i>)
		Увеличение условно-патогенных бактерий: ↑ виды <i>Staphylococcus</i> (<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>)
	ЖКТ	Снижение комменсальных бактерий: ↓ виды <i>Bifidobacterium</i> ↓ виды <i>Bacteroides</i>
		Увеличение условно-патогенных бактерий: ↑ виды <i>Staphylococcus</i> (<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> и <i>S. haemolyticus</i>) ↑ <i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> , ↑ <i>Clostridium difficile</i> ↑ <i>Escherichia coli</i>

в использовании топических стероидов.²⁵ Хотя эффективность некоторых пробиотических добавок остается спорной,²² и необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной дозировки и состава пробиотиков, интерес к совершенствованию форм доставки стремительно возрастает. Недавним примером является технология микрокапсулирования SIMO3, которая обеспечивает сохранение жизнеспособности бактерий пробиотической смеси (*B. bifidum* и *B. breve*) при доставке их в кишечник и доказала свою эффективность в снижении выраженности симптомов АТД у детей в возрасте 1–5 лет с экземой в течение трех месяцев.²⁷

У взрослых прием пробиотика *L. plantarum* приводил к снижению тяжести симптомов АТД и повышению уровня IL-10^{28,32} — противовоспалительного цитокина, активация которого, вероятно, обусловлена ко-стимуляцией TLR-2 (Толл-подобных 2 рецепторов) и Mincle (макрофаг-индуцируемых Ca²⁺-зависимых лектиновых) рецепторов в дендритных клетках кишечника.^{37–39} Кроме того, было зафиксировано снижение уровня цитокина IL-4, что особенно важно с учетом его провоспалительной роли в переключении изотипов, рекрутировании тучных клеток и подавлении защитных антимикробных пептидов.³² Последние представляют собой биологически активные компоненты кожи, подавляющие рост условно-патогенной бактерии *S. aureus* и формирование ее биопленки,²⁰ что подтверждается снижением экспрессии функциональных генов *S. aureus* в тех же исследованиях.^{28, 32}

Смесь пробиотиков, содержащая виды *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. reuteri* и *L. rhamnosus*), обеспечила быстрое и устойчивое снижение выраженности симптомов у взрослых пациентов с легкой и умеренной формой АТД, особенно зуда и увлажнения кожи. Одновременно снижался уровень провоспалительных цитокинов (тимический стромальный лимфопоэтин TSLP и фактор некроза опухоли-альфа TNF-α) и хемокина CCL17,³¹ что, вероятно, объясняет положительную динамику клинической картины. Особенно важно, что TSLP усиливает зуд, участвуя в положительной обратной связи: выделяясь кератиноцитами, он активирует дендритные клетки, способствуя дифференцировке Th2-клеток, которые вырабатывают IL-4, который, кроме вышесказанного, еще является мощным стимулятором кератиноцитов.³⁰ Таким образом, снижение TSLP позволяет разорвать эту патологическую цепь и ослабить влияние Th2-цитокинов на структурные белки кожи, такие как филаггрин, что способствует восстановлению кожного барьера и уменьшению трансэпидермальной потери влаги. Аналогично, смесь пробиотиков, включающая виды *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. salivarius*) и *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. lactis*), продемонстрировала эффективность в лечении взрослых пациентов с АТД и улучшении качества жизни согласно данным метаанализов.^{30,37} Совместное применение пробиотиков обоих родов способствует выработке гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и кинурениновой кислоты, обладающих противозудным эффектом.²⁰ Кроме того, представители рода *Bifidobacterium* (за исключением *B. pseudocatenulatum*) преимущественно обладают противовоспалительным действием. Это связано с их способностью вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые индуцируют регуляторные Т-лимфоциты (Treg) в лимфоидной ткани кишечника. Эти лимфоциты способны мигрировать в кожу, где модулируют повреж-

дения и воспаление, связанные с поражениями при АТД. КЦЖК также способствуют поддержанию кислой среды на поверхности кожи, что препятствует росту *S. aureus*.^{20,40} Примечательно, что апоптоз кератиноцитов, возникающий при расчесывании, сопровождается высвобождением дополнительных провоспалительных цитокинов, усиливающих воспалительный процесс. Регуляция этого механизма под воздействием КЦЖК через рецепторы свободных жирных кислот представляется перспективным терапевтическим направлением, способным снизить вклад кератиноцитов в развитие воспаления.

Наконец, что касается топических пробиотиков, пробиотические ванны (содержащие *B. lactis*, *B. longum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus*) показали клинически значимое снижение выраженности симптомов АТД. У пациентов старше 5 лет отмечалось улучшение состояния кожи, уменьшение сухости и зуда.³³ Эти положительные эффекты сопровождалось снижением средней численности генетических копий *S. aureus* на 83% и ростом микробного разнообразия комменсальных бактерий кожи. Другой перспективный топический пробиотик на основе *Roseomonas mucosa* продемонстрировал эффективность в облегчении симптомов экземы как у детей, так и у взрослых. Он способствует восстановлению липидного барьера кожи, снижает потребность в применении кортикостероидов, уменьшает зуд и в целом улучшает качество жизни пациентов.³⁴ Таким образом, топические пробиотики представляют собой многообещающий, локальный и неинвазивный метод поддержки в терапии АТД, открывая новые горизонты в лечении кожных воспалительных заболеваний.

Вывод

Несмотря на обнадеживающие результаты, большинство подобных исследований требует увеличения выборки, более тщательной стратификации пациентов, прозрачности в отношении используемых пробиотических штаммов, оптимизации дозировок и путей введения. Дополнительным препятствием выступают ограничения, связанные с патентной защитой.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Двигаемся дальше. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой хронические воспалительные расстройства, которые могут поражать как детей, так и взрослых. Исследования показали, что ВЗК сопровождаются изменением состава микробиоты: увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов и снижается численность комменсальных бактерий (подробнее см. таблицу 2).³

Учитывая изменения, способствующие смещению микробиоты в сторону провоспалительного состояния, пробиотики рассматриваются как потенциальное терапевтическое вмешательство. Их применение направлено на модуляцию микробного состава с целью индукции или поддержания ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей и взрослых. Согласно систематическому обзору Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (AGA, 2020) и Кокрейновскому обзору (Cochrane, 2020), на сегодняшний день недостаточно достоверных данных, чтобы с

Таблица 2 | Изменения в составе микробиоты ЖКТ и клинические результаты применения пробиотиков при ВЗК.

Изменения в составе микробиоты ЖКТ	Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)
	Снижение комменсальных бактерий: ↓ виды <i>Bacteroides</i> ↓ виды <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> Увеличение условно-патогенных микроорганизмов: Бактерий ↑ <i>Escherichia coli</i> ↑ <i>Ruminococcus gnavus</i> Вирусы ↑ <i>Caudovirales</i> ↑ <i>Helleviridae</i> ↑ <i>Microviridae</i> ↑ <i>Picornaviridae</i> Грибы ↑ <i>Candida albicans</i> ↑ <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Клинические результаты применения пробиотиков	Нет рекомендаций по применению бактериальных пробиотиков при ВЗК, поскольку у протестированных штаммов недостаточно доказательств эффективности.
	Рекомендуемый состав (VSL#3) для детей и взрослых с паучитом (резервуарный илеит) включает смесь восьми бактериальных штаммов: Виды <i>Lactobacillus</i> (<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>), виды <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i>), и вид <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>

уверенностью рекомендовать или отвергать использование каких-либо пробиотиков у пациентов с ВЗК.^{4,5,6,7}

Отдельные исследования демонстрируют, что определенные пробиотики могут быть безопасными и столь же эффективными, как и традиционная терапия, по показателям ответа и ремиссии при легком и умеренно активном язвенном колите как у взрослых, так и у детей. Тем не менее, мета-анализ Cochrane 2020 года показал, что доказательства эффективности пробиотиков для индукции ремиссии при легкой и умеренной форме язвенного колита остаются малонадежными. Более того, не было выявлено данных, подтверждающих их эффективность при тяжелом течении заболевания. Что касается болезни Крона, то исследования пробиотиков не выявили убедительных доказательств их пользы ни для индукции, ни для поддержания ремиссии.²

Стоит отметить, что определенная пробиотическая смесь VSL#3 из восьми бактериальных видов (указанных в таблице 2) продемонстрировала по сравнению с плацебо потенциальную пользу в профилактике и поддержании ремиссии резервуарного илеита (паучита) — частого послеоперационного осложнения у пациентов с язвенным колитом, развитие которого связывают с дисбиозом кишечной микробиоты. Хотя, согласно систематическому обзору AGA (2020), качество доказательств остается низким, данную пробиотическую смесь рекомендуют применять у детей и взрослых с паучитом.

В чем же заключается польза пробиотической смеси VSL#3 при паучите? Польза данной пробиотической смеси заключается в ее способности восстанавливать нарушен-

ный при паучите микробиотический баланс, создавая благоприятную противовоспалительную среду и укрепляя защитный барьер кишечника. Это предотвращает проникновение патогенов и, как следствие, снижает риск развития воспаления. Предполагаемые механизмы действия пробиотической смеси VSL#3 включают:

- Укрепление механического кишечного барьера достигается за счет поддержания плотных межклеточных контактов в эпителии кишечника и прочной адгезии колонизирующих бактерий. В частности, наблюдается повышение уровня белков, усиливающих межклеточные связи (окклюдин и zonula occludens-1), снижение экспрессии белка, повышающего проницаемость барьера (клаудин-2), а также увеличение численности представителей рода *Bifidobacterium*, геном которых кодирует пили, которые обеспечивают плотное приращение к эпителию.^{9,10}
- Укрепление биологического кишечного барьера за счет увеличения количества полезных бактерий и снижения численности грибов, избыточный рост которых (особенно после применения антибиотиков) могут способствовать осложнению паучита.⁸ Анаэробные бактерии рода *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* (в частности *B. infantis*) способны ферментировать клетчатку, образуя КЦЖК. Эти кислоты, в свою очередь, снижают pH до физиологически кислого уровня, способствуют поддержанию здоровья слизистой оболочки кишечника, уменьшают воспаление и предотвращают инвазию и избыточный рост условно-патогенных бактерий.^{9,12,13} Кроме того, кислотоустойчивые виды *Bifidobacterium* (например, *B. longum*), по сравнению с кислоточувствительными видами, демонстрируют более высокую способность адгезии к кишечной слизи человека и более эффективное вытеснение патогенных микроорганизмов, среди которых важнейший при паучите *E. coli*.¹¹
- Модуляция иммунной системы кишечного барьера посредством активации противовоспалительных механизмов проявляется в увеличении количества регуляторных Т-лимфоцитов в слизистой оболочке, снижении воспалительной реакции за счет подавления активности провоспалительных медиаторов (TNF-α, IFN-γ, NF-κB) и хемокинов (IL-1β), а также в усилении экспрессии защитных белков, включая белки теплового шока (HSP).^{7,9} Какие бактерии участвуют в этих процессах? Ключевую роль в поддержании кишечного иммунитета играет род *Bifidobacterium*, особенно *B. infantis*. Этот вид продуцирует индол-3-молочную кислоту (indole-3-lactic acid, ILA) — метаболит триптофана, обладающий противовоспалительными свойствами. ILA активирует рецептор арилуговодородов (AhR), что способствует защите кишечного эпителия и усилению местного иммунного ответа.^{9,12,13} *Streptococcus thermophilus* обладает генами, кодирующими основные элементы защитных систем, тогда как у представителей рода *Lactobacillus* выявлены потенциальные белки, способные взаимодействовать с кишечной слизи-

стой оболочкой и дендритными клетками. Однако их точная роль в иммунной модуляции до сих пор остается недостаточно изученной.¹⁰

Вывод

Хотя точные причины воспаления кишечника при паучите до сих пор остаются не до конца изученными, у многих пациентов отмечается выраженный дисбаланс кишечной микробиоты. Традиционная терапия обычно включает применение антибиотиков, однако она редко обеспечивает длительную ремиссию, что часто приводит к повторным обострениям. В этой связи особое внимание привлекают пробиотики с комбинированным составом видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* — они рассматриваются как перспективное дополнительное средство для восстановления микробного равновесия и укрепления различных компонентов кишечного барьера. Так, пробиотическая смесь VSL#3 уже нашла свое место в клинических рекомендациях в качестве поддерживающей терапии, способствующей продлению ремиссии при хроническом паучите.

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

Продолжаем с некротизирующим энтероколитом (НЭК). Это тяжелое воспалительное заболевание кишечника связано с некрозом слизистой кишечника, предположительно после бактериальной инвазии, поражающее преимуще-

ственно недоношенных новорожденных. Исследования показали, что НЭК сопровождается изменениями в составе микробиоты, в частности, снижение количества комменсальных бактерий и рост оппортунистических бактерий (подробнее см. таблицу 3).¹⁴

В связи с такими изменениями, способствующими смещению микробиоты в сторону провоспалительного состояния, было принято решение исследовать применение пробиотиков как потенциального вмешательства, направленного на модуляцию микробиоты с целью предотвратить и сократить длительность госпитализации НЭК у недоношенных новорожденных. Согласно систематическому обзору Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA, 2020), у недоношенных (менее 37 недель гестации) новорожденных с низкой массой тела определенные комбинации видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* (указанных в таблице 3) рекомендованы для снижения общей смертности, тяжести НЭК и сокращения срока госпитализации по сравнению с плацебо. Недавний систематический обзор и метаанализ (JAMA, 2023) показал, что у недоношенных детей с низкой массой тела комбинированные пробиотики, среди которых чаще всего встречались виды, относящиеся к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, оказались эффективнее пребиотиков, лактоферрина, комплексных добавок и плацебо в снижении общей смертности, частоты тяжелого НЭК и длительности госпитализации.¹⁵

Чем обусловлены положительные эффекты применения комбинированных пробиотиков, содержащих *Bifidobacterium* и *Lactobacilli*, при НЭК? Польза комбинированных пробиотиков состоит в способности восстанавливать нарушенный при НЭК баланс кишечной микробиоты, способствуя созданию благоприятной противовоспалительной среды, укрепляющей кишечный барьер. Это предотвращает проникновение патогенов и, как следствие, снижает риск развития воспаления. Предполагаемые механизмы действия включают:

Укрепление механического кишечного барьера. В частности, бактериальные виды *B. infantis* и *L. rhamnosus* способствуют усиленной экспрессии белков плотных контактов в кишечном эпителии. Кроме того, *L. rhamnosus* стимулирует регенерацию кишечных стволовых клеток за счет активации сигнального пути Wnt/ β -катенин. На моделях у мышей оба пробиотика укрепляют целостность кишечной стенки, снижают тяжесть НЭК и уменьшают связанную с ним смертность.^{13,17}

Укрепление биологического кишечного барьера. Как показала практика, *B. infantis* снижает pH каловых масс у младенцев, что важно для предотвращения колонизации и чрезмерного роста патогенных бактерий в кишечнике. Кроме того, *B. infantis* способен метаболизировать олигосахариды грудного молока, образуя КЦЖК, которые, как мы уже отмечали ранее, играют ключевую роль в развитии кишечного иммунитета, способствуют прикреплению к клеткам кишечника, стимулируют противовоспалительные и подавляют провоспалительные цитокины. Что касается *L. rhamnosus*, его применение способствует восстановлению микробного баланса: наблюдалось увеличение численности бактерии рода *Bifidobacterium* и *Clostridia*, что повышает микробное разнообразие и помогает регулировать микробное сообщество и предотвращать развитие НЭК у мышей.^{12,17}

Таблица 3 | Изменения в составе микробиоты ЖКТ и клинические результаты применения пробиотиков при НЭК.

Некротизирующий энтероколит (НЭК)	
Изменения в составе микробиоты ЖКТ	Снижение комменсальных бактерий: ↓ виды <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. bifidum</i>, <i>B. breve</i>, <i>B. longum</i> sp. <i>Infantis</i>) ↓ виды <i>Bacteroides</i> ↓ виды <i>Streptococcus</i> ↓ виды <i>Akkermansia</i> ↓ виды <i>Actinomyces</i> ↓ виды <i>Schaalia</i> ↓ виды <i>Veillonella</i>
	Увеличение оппортунистических бактерий: ↑ <i>Enterococcus faecalis</i> ↑ <i>Escherichia coli</i> ↑ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↑ <i>Clostridioides difficile</i> ↑ <i>Ureaplasma parvum</i> ↑ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↑ <i>Pseudomonas nosocomialis</i> ↑ <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Клинические результаты применения пробиотиков	Рекомендуемые комбинированные пробиотики рода <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i> для недоношенных новорожденных с НЭК включают следующие бактериальные штаммы: • <i>L. rhamnosus</i> и <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i>; или • <i>L. casei</i> и <i>B. breve</i>; или • <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. casei</i>, <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i>, <i>B. bifidum</i>, и <i>B. longum</i> subsp <i>longum</i>; или • <i>L. acidophilus</i> и <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i>; или • <i>L. acidophilus</i> и <i>B. bifidum</i>; или • <i>L. rhamnosus</i> и <i>B. longum</i>; или • <i>L. acidophilus</i>, <i>B. bifidum</i>, <i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i>, и <i>B. longum</i> subsp <i>longum</i>), или • <i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i>, или • <i>L. reuteri</i>; или • <i>L. rhamnosus</i>

Модулирование иммунитета кишечного барьера за счет активации противовоспалительных механизмов. Бактерии рода *Bifidobacterium*, особенно *B. infantis*, стимулируют выработку противовоспалительного цитокина IL-10, который усиливает активность регуляторных Т-клеток. Эти клетки играют ключевую роль в поддержании иммунной толерантности и контроле воспалительного ответа, снижая риск чрезмерного воспаления при НЭК у недоношенных детей.¹⁶

В экспериментальных моделях *B. infantis* снижал экспрессию провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6, TNF α , IL-23, а также индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и антимикробных пептидов. Он также изменял экспрессию белков, связанных с кишечной слизью, что, по-видимому, способствовало снижению частоты НЭК.

Кроме того, *B. infantis* укрепляет кишечный иммунитет с помощью ILA, активирующего AhR. Этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию генов в иммунных клетках кишечника.¹² Рецептор AhR экспрессируется различными клетками кишечника, включая иммунные клетки и энтероциты, и играет ключевую роль в поддержании целостности эпителия, баланса мукозального иммунного ответа и защиты от инфекции.¹⁸

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Давайте сейчас поговорим о ревматоидном артрите (РА) — хроническом системном аутоиммунном заболевании, характеризующееся воспалением суставов и их повреждением. У пациентов с РА состав кишечной микробиоты смещается в сторону провоспалительного состояния: количество комменсальных бактерий снижается, а число оппортунистических бактерий возрастает (подробнее см. в таблице 4).⁴⁵ С учетом указанных изменений пробиотики рассматривались в качестве средства модуляции кишечной микробиоты с целью снижения уровня воспалительных маркеров и облегчения симптомов заболевания.

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по применению пробиотиков при РА.

Некоторые исследования выделяют бактерию *Lactobacillus casei* как наиболее перспективного кандидата для вспомогательной терапии у пациентов с РА, однако данные остаются противоречивыми. Согласно метаанализу 2017 года, применение пробиотиков на основе *Lactobacillus* (включая *L. casei*) показало значительное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в плазме, однако не оказало достоверного влияния на показатели ACR20 и DAS28, вероятно, из-за малого размера выборки.⁴³

Таблица 4 | Изменения в составе микробиоты ЖКТ и клинические результаты применения пробиотиков при РА.

Ревматоидный Артрит (РА)	
Изменения в составе микробиоты ЖКТ	Снижение противовоспалительных бактерий: ↓ виды <i>Bifidobacterium</i> ↓ виды <i>Lactobacillus</i>
	Увеличение оппортунистических видов бактерий: ↑ <i>Actinobacteria</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Collinsella</i> ↑ <i>Eggerthella</i> ↑ <i>Escherichia</i> ↑ <i>Faecalibacterium</i> ↑ <i>Shigella bacteria</i>

ACR20 — критерий клинического ответа при ревматоидном артрите, означающий улучшение суставных и ряда клинико-лабораторных показателей на $\geq 20\%$, тогда как DAS28 — композитный индекс, рассчитываемый по числу болезненных и отежных суставов (из 28), уровню СРБ или СОЭ и количественной оценки активности заболевания.

Рандомизированное клиническое исследование показало, что ежедневный прием *L. casei* в течение восьми недель снижал уровни воспалительных маркеров (IL-10, IL-12 и TNF- α) и облегчал симптомы заболевания: уменьшались уровни высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) в сыворотке, количество болезненных и опухших суставов, а также улучшались общая оценка здоровья и индекс DAS28. Учитывая потенциальные антимикробные свойства *Lactobacillus*, 8-недельный курс терапии *L. casei* улучшал ключевые патологические показатели РА. Также было установлено, что прием капсул с *L. casei* снижал отежность суставов, выраженность суставного синдрома и уровень провоспалительных цитокинов по сравнению с плацебо.⁴⁴ У пациентов с легкой и умеренной формой РА, которые в течение как минимум трех месяцев получали стабильную медикаментозную терапию (БМАРП и стероиды), ежедневный прием перорального пробиотика *L. casei* на протяжении восьми недель привел к значительному снижению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке (TNF, IL-6, IL-10 и IL-12), а также к уменьшению болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).⁴⁶ Доклинические исследования показывают, что благоприятное действие *L. casei* обусловлено не только его противовоспалительными свойствами, но и антиоксидантной активностью, подтверждение которой на клиническом уровне в настоящее время отсутствует.^{47,48}

Что касается комбинированных пробиотических добавок, в одном рандомизированном контролируемом исследовании участники из интервенционной группы, помимо стандартной терапии (БМАРП и стероиды), ежедневно получали капсулу, содержащую *L. casei*, *L. acidophilus* и *B. bifidum* в течение восьми недель. Несмотря на то, что в исследование были включены пациенты с умеренно-тяжелой активностью заболевания, пробиотическая добавка способствовала улучшению индекса DAS-28 и значительному снижению уровня вч-СРБ, однако не оказала влияния на маркеры окислительного стресса.⁴⁹ В другом исследовании пациенты с РА в течение 60 дней ежедневно принимали пробиотическую смесь, содержащую штаммы *L. casei*, *L. acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *B. lactis* и *B. bifidum*. В этой группе отмечалось значительное снижение количества лейкоцитов, а также уровней TNF и IL-6 в плазме, но при этом не было изменений в DAS-28, уровнях IL-10 и CRP. Однако исследование показало, что пробиотическая терапия улучшает окислительно-нитрозативный профиль у пациентов с РА.⁵⁰

ПСОРИАЗ

Псориаз является хроническим пролиферативным и воспалительным заболеванием кожи, которое может возникать в возрасте от 15 до 20 лет, а второй пик заболеваемости приходится на 55–60 лет.⁶¹ Считается, что внешний фактор запускает Т-клеточно-опосредованное воспаление, вызывающее гиперпролиферацию кератиноцитов и формирование характерных для псориаза эритематозных бляшек с

серебристыми чешуйками на разгибательных поверхностях конечностей, коже головы и пояснице. Для нас важно учитывать, что псориаз связан не только с провоспалительным дисбиозом кожи, но и кишечника, где отмечается уменьшение количества комменсальных бактерий и бактерий, вырабатывающих кислотные и антибиотикоподобные вещества для защиты от патогенов, а также увеличение числа оппортунистических бактерий (подробности см. в таблице 5).⁶³

С учетом смещения кишечной микробиоты в сторону провоспалительного состояния, пробиотики рассматриваются как модуляторы, способные увеличить численность полезных бактерий и тем самым предотвратить колонизацию патогенами, уменьшить системное воспаление и восстановить функции микробиоты и кишечного барьера.

В настоящее время не существует клинических рекомендаций, подтверждающих использование пробиотиков для лечения псориаза; однако ряд клинических исследований показал благоприятное действие отдельных видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Недавние метаанализы и систематические обзоры подчеркивают высокий клинический потенциал пробиотических добавок, содержащих отдельные или комбинированные штаммы *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. langum*, *B. longum*) и *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*). При назначении пациентам старше 18 лет на срок 2–6 месяцев такие пробиотики были связаны со значительным снижением выраженности симптомов и тяжести псориаза, что подтверждалось снижением показателей PASI. Эффект связывают с модуляцией кишечной микробиоты и уменьшением системного воспаления, в частности уровня СРБ в сыворотке.^{35,51,53} Дополнительный метаанализ показал, что подобные пробиотики улучшали не только показатели PASI, но и индекс DLQI у взрослых пациентов при курсовом приеме в течение 2–3 месяцев.

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) это композитный индекс тяжести Psoriasis, учитывающий площадь пораже-

Таблица 5 | Изменения в составе микробиоты ЖКТ и клинические результаты применения пробиотиков при псориазе.

Псориаз		
Изменение в составе микробиоты	Кожа	Снижение комменсальных родов бактерий: ↓ <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Proteobacteria</i> ↓ <i>Propionibacterium</i> (<i>P. acnes</i>) ↓ <i>Cutibacterium</i> (<i>C. acnes</i> , <i>C. granulosum</i>) ↓ <i>Staphylococcus</i> (<i>S. epidermidis</i>)
		Увеличение оппортунистических родов бактерий: ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Pseudomonas</i> genera ↑ <i>Staphylococcus</i> (<i>S. aureus</i> , <i>S. pettenkoferi</i>) ↑ <i>Firmicutes</i>
	ЖКТ	Снижение комменсальных родов бактерий: ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Akkermansia</i> ↓ <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Pseudobutyrvibrio</i>
		Увеличение оппортунистических родов бактерий: ↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i>

ния кожи и выраженность эритемы, инфильтрации и шелушения, тогда как DLQI (Dermatology Life Quality Index) — опросник, оценивающий влияние кожного заболевания на качество жизни пациента.

Примечательно, что по эффективности они даже превосходили синбиотики и некоторые фармакологические вмешательства, включая анти-TNF-α и анти-IL препараты. Предполагается, что такой результат объясняется выраженным системным противовоспалительным действием (снижением TNF-α и IL-17) и укреплением целостности кишечного барьера.⁵²

Как было отмечено ранее, представители родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* синтезируют КЦЖК, которые играют ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера, а также оказывают выраженное противовоспалительное действие посредством регуляции иммунного баланса между субпопуляциями Th1/Th2 и Th17/Treg.⁵⁴ У пациентов с псориазом отмечается снижение уровня КЦЖК, и введение пробиотиков, способствующих их синтезу, может объяснить наблюдавшееся в вышеупомянутых исследованиях облегчение тяжести симптомов псориаза.

КАКИЕ ВЫВОДЫ МОЖНО СДЕЛАТЬ ИЗ ЭТОЙ ИНФОРМАЦИИ И О ЧЕМ СТОИТ ЗАДУМАТЬСЯ?

На сегодняшний день рекомендации по применению пробиотиков при сложных воспалительных заболеваниях остаются ограниченными. Тем не менее, отдельные пробиотики рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* выделяются своими противовоспалительными свойствами и рассматриваются как перспективное направление дополнительной или альтернативной терапии, потенциал которой усиливается благодаря развитию новых биотехнологий для сбора и анализа данных.

В дальнейшем исследованиям следует уделять особое внимание стандартизации процессов биопроизводства, охватывающих пищевые, технологические и микробиологические параметры, чтобы обеспечить надлежащий уровень очистки и эффективность пробиотических продуктов. Учитывая колоссальный объем мирового рынка пробиотиков (с прогнозируемым ростом до 85,4 млрд долларов США к 2027 году),⁷⁸ необходима также разработка четких маркетинговых регламентов. Они должны включать стандартизированные указания на этикетках относительно числа и типов живых микроорганизмов, а также закрепить единый международный консенсус по номенклатуре штаммов, используемой различными производителями. Наконец, крайне важно повысить уровень стратификации и воспроизводимости клинических исследований, в том числе за счет применения ИИ-моделирования и анализа данных секвенирования 16S рПНК. Такой подход позволит учитывать гетерогенность пациентов и выявлять более четкие причинно-следственные связи, что, в свою очередь, является ключевым условием для идентификации биомаркеров, необходимых для своевременной диагностики и подбора оптимальной терапии в рамках профилактической и персонализированной медицины.

Источники:

1. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Probiotics-HealthProfessional/#ref>
2. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english#Ref014>
3. [https://www.nature.com/articles/s41579-025-01163-0#:~:text=Microbiota%20and%20IBD%20therapy&text=Potential%20therapeutic%20options%20specifically%20targeting,\(FMT\)%20and%20dietary%20interventions.](https://www.nature.com/articles/s41579-025-01163-0#:~:text=Microbiota%20and%20IBD%20therapy&text=Potential%20therapeutic%20options%20specifically%20targeting,(FMT)%20and%20dietary%20interventions.)
4. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)34729-6/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)34729-6/fulltext)
5. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005573.pub3/full>
6. https://www.cochrane.org/CD006634/GUT_probiotics-treatment-active-crohns-disease
7. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(19\)31486-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(19)31486-1/fulltext)
8. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1856240/#sec21>
9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7190945/#sec2>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29451876/>
11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362028X22075068?via%3Dihub>
12. <https://www.nature.com/articles/s41390-023-02716-w#Sec22>
13. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9919561/#sec5-nutrients-15-00709>
14. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.01176-21#core-collateral-B32>
15. <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2810095>
16. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11510697/#sec3-nutrients-16-03510>
17. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464622003139#s0095>
18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933021922004615#cesec90>
19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448071/>
20. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6021588/#sec6>
21. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-018-0404-3#Tab3>
22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345893/>
23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37181018/>
24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36161401/>
25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36637147/>
26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111741/>
27. <https://www.nature.com/articles/s41598-024-53848-w>
28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342226/>
29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37706436/>
30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35670101/>
31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871363/>
32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040631/>
33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730257/>
34. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/niaid-discovery-leads-novel-probiotic-eczema>
35. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.16299>
36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978397/>
37. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.01196-24>
38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328399/>
39. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)01798-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)01798-2/fulltext)
40. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11610564/>
41. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6518061/>
42. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9978199/>
43. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809917301479>
44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673738/>
45. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8157104/#sec6-microorganisms-09-01070>
46. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8346200/#B113>
47. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8346200/#B5>
48. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8346200/#B114>
49. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8346200/#B128>
50. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8346200/#B22>
51. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11426359/#abstract1>
52. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590097825000072>
53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938815/>
54. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576924014498>
55. <https://encyclopedia.pub/entry/23009>
56. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3744517/>
57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842110/>
58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857215/>
59. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-024-10418-w>
60. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9321451/#B101-nutrients-14-02970>
61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448194/>
62. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10614657/#s0001>
63. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10614657/#s0001>
64. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2020.1800532>
65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36710113/>
66. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214799323000310#bib27>
67. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9915096/#sec1-ijerph-20-02481>
68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33665175/>
69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35417188/>
70. <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03615-9>
71. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6428516/#sec6>
72. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7524346/#s0002>
73. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9572805/#B138-nutrients-14-03985>
74. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214799323000310#bib32>
75. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214799323000310>
76. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12192021/#sec4-foods-14-02077>
77. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531706000741>
78. <https://www.marketsandmarkets.com/>