

Энтеропатия, ассоциированная с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия)

Е.Н. Карева^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто используемых лекарств в мире, при этом частота их побочных эффектов очень высока. В первую очередь, это НПВП-гастропатии, но в долгосрочной перспективе у 50–70% пациентов НПВП вызывают повреждение тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), иногда с серьезными последствиями. До настоящего времени не предложено ни одного лекарства с доказанной эффективностью для предотвращения данного побочного эффекта. По-видимому, это объясняется не до конца выясненным механизмом его патогенеза. Наиболее перспективной представляется гипотеза участия отдельных представителей микрофлоры в развитии энтеропатии. Поэтому модулирование кишечной флоры с помощью пробиотиков может стать базисной терапевтической стратегией для профилактики и лечения такого повреждения.

Ключевые слова: НПВП-энтеропатия, механизмы патогенеза, микробиота, пробиотики.

Для цитирования: Карева Е.Н. Энтеропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-энтеропатия). Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 85–92. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000453

NSAID enteropathy

E.N. Kareva^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used drugs in the world, and their side effects are very high. First of all, these are NSAID gastropathy, but in the long term, 50–70% of NSAIDs cause damage to the small intestine (NSAID enteropathy), sometimes with serious consequences. To date, no drugs have been proposed with proven effectiveness to prevent this side effect. Apparently, this is not due to the fully clarified mechanism of pathogenesis. The most promising is the hypothesis of the participation of individual representatives of microflora in the development of enteropathy. Therefore, modulating the intestinal flora with the help of probiotics can be the basic therapeutic strategy for the prevention and treatment of such damage.

Keywords: NSAIDs, enteropathy, pathogenesis, microbiota, probiotics.

For citation: Kareva E.N. NSAID enteropathy. Therapeutic Archive. 2020; 92 (2): 85–92. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000453

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ЛПС – липополисахариды
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ЦОГ – циклооксигеназа

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
IL-1 β – интерлейкин-1 β
LcS – *Lactobacillus casei* strain Shirota
TLR-4 – Toll-подобный рецептор 4
TNF- α – фактор некроза опухоли α

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее используемыми лекарственными средствами в мире [1]. Применение НПВП показано при широком круге заболеваний и патологических состояний: острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит, неспецифическая боль в спине, подагра и др.), острых травмах и иных состояниях, сопровождающихся болью, связанной с повреждением или острым воспалением, боли в периперитонеальном периоде, почечной и билиарной колике, головной боли напряжения и мигрени, боли, связанной с онкологическими заболеваниями, при гинекологических заболеваниях, дисменорее [2]. Самые частые и потенциально опасные побочные эффекты НПВП вызывают в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), в первую очередь это касается гастропатий. Знание патогенеза данного эффекта НПВП позволило разработать надежные схемы профилактики

НПВП-гастропатии с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) [3]. На этом фоне другое повреждение ЖКТ – НПВП-энтеропатия – вызывает все более серьезную озабоченность [4], в первую очередь из-за появления доказательств более высокой, чем ранее предполагалось, частоты данного побочного эффекта, благодаря появившейся возможности визуализации слизистой оболочки ЖКТ (капсульная и баллонная эндоскопия) [5] и из-за отсутствия эффективных мер ее профилактики. НПВП-гастропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки тонкой кишки с развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, перфорации, появления циркулярных стриктур, нарушения кишечной проходимости [6]. У 50–70% пациентов, длительно получающих НПВП, развивается повреждение слизистой оболочки тонкой кишки [7], иногда с такими последствиями, как перфорация и кровотечение [8]. Основными

факторами риска НПВП-энтеропатии являются отягощенный анамнез и возраст. В частности, более 90% рецептов на НПВП выписывают для пациентов старше 65 лет (увеличение риска примерно на 4% в год) [9].

Патогенез НПВП-энтеропатии

Выделяют несколько патогенетических механизмов действия НПВП на кишечную стенку: местное токсическое действие препарата на слизистую оболочку после его приема внутрь; системные эффекты после всасывания в кровь (ингибирование циклооксигеназы-1 – ЦОГ-1); повторное местное токсическое повреждение эпителиоцитов после попадания НПВП в гепатоэнтеральный цикл. Отдельного внимания заслуживает выявленная роль кишечной флоры в патогенезе НПВП-энтеропатий.

Блокада ЦОГ

Основным механизмом как терапевтического действия, так и побочных эффектов НПВП является ингибирование ЦОГ, при этом разные представители данной фармакотерапевтической группы имеют разное сродство к конститутивной (ЦОГ-1) и индуцибельной (ЦОГ-2) формам фермента. Ген ЦОГ-1 относится к генам «домашнего хозяйства» и работает в большинстве тканей, в том числе и в кишечнике. Среди продуктов активности ЦОГ имеются простагландины, которые играют гастропротекторную роль за счет синтеза и секреции муцинов и бикарбоната (защита эпителия и пристеночное гашение кислоты), а также за счет улучшения кровоснабжения слизистой оболочки (метаболическая поддержка пролиферации эпителия). Следовательно, торможение продукции простагландинов снижает защитный потенциал слизистой оболочки и повышает риск ее повреждения кислым содержимым желудка. Работа ЦОГ-2 преимущественно зависит от наличия воспалительных стимулов в ткани (индуцибельный характер транскрипции гена), однако в некоторых тканях он может работать постоянно [1]. Торможение обеих форм ЦОГ принимает участие в развитии НПВП-энтеропатии [10]. НПВП, включая низкие дозы аспирина, обуславливают множественные эрозии слизистой оболочки и язвы в тонкой кишке, которые вызывают кровотечение и непроходимость тонкой кишки [11].

Нарушение углеводного обмена в энтероцитах

Нарушение мембранного пищеварения в слизистой оболочке тонкой кишки ассоциировано с нарушением углеводного обмена в энтероцитах и повышением межклеточной проницаемости. В частности, обнаружено повышение активности дисахаридаз под влиянием цитопротектора ребампида, обладающего способностью укреплять межклеточные контакты [12].

В эксперименте у мышей, которых содержали на безглютеновой диете, индометацин или диклофенак вызывали очень слабое повреждение слизистой оболочки тонкой кишки по сравнению с таковым у мышей на стандартной диете, содержащей пшеницу. Добавление глиадина к безглютеновой диете усиливало НПВП-энтеропатию у мышей. При этом повышались инфильтрация нейтрофилов в слизистую оболочку и уровень фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β

(IL-1 β) в тонкой кишке. Глиадин увеличивал кишечную проницаемость без введения индометацина (в 4,3 раза) и дополнительно увеличивал проницаемость после введения индометацина (еще в 2,1 раза). Глиадин индуцировал фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в тканях тонкого кишечника, а эрлотиниб (ингибитор тирозинкиназы EGFR) ослаблял индуцированное индометацином повреждение кишечника и проницаемость, усугубляемую глиадином, что сопровождалось ингибированием фосфорилирования EGFR. Эти результаты позволяют предположить, что глиадин играет важную роль в индукции и обострении НПВП-энтеропатии и что в его патогенезе участвует увеличение кишечной проницаемости, опосредованное сигнальным путем EGFR [10].

Микрофлора

Роль микроорганизмов в патогенезе НПВП-энтеропатии доказана в эксперименте: животные без микрофлоры в кишечнике оказались устойчивыми к индометацин-индуцированной энтеропатии [13]. Если в слизистой оболочке желудка основным повреждающим фактором на фоне снижения защитных свойств эпителия служит соляная кислота, то в кишечнике основная повреждающая роль отводится желчи и НПВП-индуцированному изменению свойств микрофлоры. При этом патогенетическое значение имеет снижение уровня простагландинов и их защитного эффекта в слизистой оболочке кишки. ИПП, вызывая снижение продукции соляной кислоты, успешно защищают пациентов от НПВП-индуцированного изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако частота энтеропатий на фоне такой терапии может даже увеличиться, что может быть результатом сдвига микробиоты кишечника в условиях изменения pH химуса.

Вовлечение бактерий в вызванное НПВП повреждение тонкой кишки

Около 40 лет назад стало известно, что крысы, лишенные микробов в кишечнике, устойчивы к индометациновому повреждению тонкой кишки. Введение этим животным *Escherichia coli* перед воздействием НПВП вызывало серьезные повреждения тонкой кишки [14]. В другом исследовании *Bifidobacterium* или *Lactobacillus*, заселенные в кишечник крыс, защищали их от НПВП-энтеропатии, в отличие от *Eubacterium limosum* или *E. coli*, на фоне которых появлялись язвы в кишечнике [14]. Не удивительно, что ампициллин, эффективный против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, уменьшает количество энтеробактерий и ингибирует появление индометациновых повреждений тонкой кишки [15]. Следовательно, состав кишечной флоры является важным фактором в развитии НПВП-индуцированной энтеропатии.

Дисбактериоз – это сдвиг (снижение) количества полезных для здоровья хозяина бактерий и увеличение числа патогенных бактерий, которые обычно присутствуют в небольших количествах. Дисбактериоз является очевидным следствием применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Также он связан с такими заболеваниями, как сахарный диабет [16], ожирение [17] и неалкогольная жировая болезнь печени [18]. По сравнению с толстым кишечником, в просвете тонкой кишки бактериальное представительство в норме довольно скудное. Увеличение количества и расширение разнообразия флоры (дисбиоз) характеризуется наличием избыточных бактерий в тонкой кишке: $MO \geq 10^5$ КОЕ/мл с симптомами дисбиоза или мальабсорбцией [19]. Избыточный бактериальный рост у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом, получавших НПВП в течение более чем 3 мес, ассоциирован с повышением риска тяжелого повреждения тонкой кишки [20].

ИПП (омепразол и лансопризол) вызывают у экспериментальных животных дисбиоз (снижение доли актинобак-

Сведения об авторе / контактная информация

Карева Елена Николаевна – д.м.н., проф. каф. фармакологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; тел.: +7(499)246-60-05; e-mail: elenakareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9441-3468

терий и бифидобактерий) и усугубляют НПВП-зависимое повреждение тонкой кишки [21]. Реконструкция комменсальными бактериями, обогащенными бифидобактериями, предотвращала вызванные НПВП и ИПП повреждения тонкого кишечника и кровотечения. В клинической практике получены аналогичные результаты: ИПП были факторами риска повреждения тонкой кишки, вызванного НПВП [22–24]. Необходимы дополнительные проспективные исследования для изучения связи между приемом ИПП и НПВП-зависимыми повреждениями тонкой кишки.

Существуют убедительные доказательства того, что энтеробактериальная инвазия является наиболее важным патогенным событием для развития НПВП-индуцированной энтеропатии [9], несмотря на существование других многочисленных факторов, таких как кишечная гипермобильность, снижение секреции слизи и активация индуцибельной синтазы оксида азота / оксида азота.

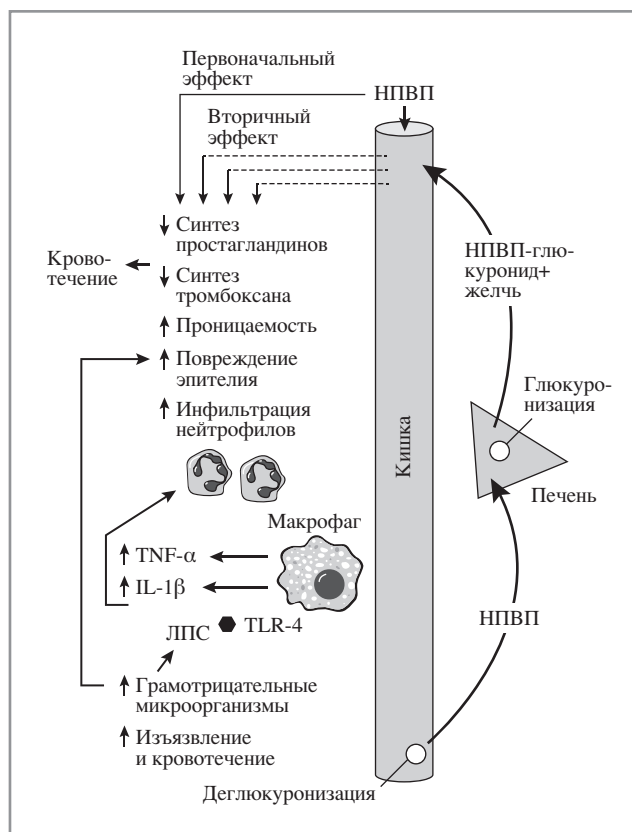
Токсичность молекулы

Большинство НПВП являются липофильными слабыми кислотами, которые действуют как детергенты и могут повреждать пограничные фосфолипиды, приводя к повреждению плазматических мембран эпителия, мембран митохондрий с блокадой их ферментных систем, что способствует увеличению количества свободных радикалов и нарушению межклеточных контактов [25]. Все эти эффекты вызывают увеличение проницаемости собственной пластинки слизистой оболочки кишечного барьера, позволяя желчным кислотам, протеолитическим ферментам, кишечным бактериям или токсинам проникать под слизистую оболочку, что приводит к воспалительной реакции. Первоначальное микроскопическое повреждение прогрессирует в развитие эрозий и язв [26]. В частности, кишечные бактерии и их фрагменты служат хемоаттрактантами для нейтрофилов и запускают воспалительную реакцию. Интраорганные воспалительные процессы и фиброз вызывают формирование патогномичных для НПВП-энтеропатии рубцовых циркулярных сужений, так называемых «диафрагмоподобных (клапаноподобных) стриктур» («болезнь диафрагм»). Клапаноподобные стриктуры (диафрагмы) представляют собой множественные тонкие (от 2 до 4 мм) концентрические выступы слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, которые суживают просвет кишки [6].

Практически все НПВП (кроме аспирина) попадают в гепатоэнтеральный цикл и секретируются с желчью в просвет кишечника с повторным повреждающим действием на энтероциты. Взаимодействие между желчью, бактериями и рециркулирующей НПВП является сложным. Например, бактериальные ферменты превращают первичные желчные кислоты во вторичные, которые могут быть более вредными; в то же время бактериальные ферменты необходимы для деглюкуронизации, которая обеспечивает реабсорбцию и энтерогепатическую рециркуляцию НПВП. Опять же в эксперименте показано, что перевязка общего желчного протока уменьшает риск НПВП-энтеропатии [27].

Ацетилсалициловая кислота, потенциально менее опасная в отношении эпителия кишечника, так как не попадает в рециркуляцию, при использовании ее в кишечнорастворимой форме вызывает повреждение дистального отдела тонкой кишки [25], по-видимому, за счет повышенной концентрации вещества в просвете кишечника.

Как только барьерная функция слизистой оболочки нарушена из-за НПВП-индуцированного дефицита простагландинов и нарушения работы митохондрий, липополисахариды (ЛПС) из просветных грамотрицательных бактерий и HMGB1 из поврежденных эпителиальных клеток связываются с Toll-подобным рецептором-4 (TLR-4) на макрофа-



Патогенез НПВП-энтеропатии [28, 29].

НПВП оказывают первоначальное (после приема внутрь) и повторное (после секреции в просвет кишечника с желчью) повреждающее действие на энтероциты. Подавление синтеза тромбксана, вероятно, играет важную роль в развитии кровотечений (особенно с аспирином, необратимым ингибитором синтеза тромбоцитов). Повторное действие на кишечный эпителий комбинации НПВП и желчи способствует повреждению, которое усугубляется дисбиозом (повышение доли грамотрицательных бактерий). Эти эффекты, по-видимому, опосредованы эндотоксином, действующим, по крайней мере частично, через TLR-4.

гах; это приводит к активации NF-κB через MyD88-зависимый путь и NLRP3-воспаление [28]. Далее происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-1β, и хемокинов, которые вызывают миграцию нейтрофилов в слизистую и подслизистую оболочку тонкой кишки, вызывая повреждение тонкой кишки продуктами активации нейтрофилов (активные формы кислорода и эластаза; см. рисунок).

Клиническая картина НПВП-энтеропатии

Если НПВП-гастропатия характеризуется неопределенными абдоминальными симптомами (эпигастральная боль, боль в животе, запор и вздутие живота), то при развитии патологического состояния в тонкой кишке появляются такие типичные симптомы, как наличие крови в кале, анемия неясной этиологии, симптомы обструкции [29]. Современные эндоскопические методы позволяют прямо обнаружить поражения слизистой оболочки тонкой кишки. Эндоскопическая картина НПВП-энтеропатии включает комбинацию субэпителиальных кровоизлияний, красноватые эрозии, изъязвления и концентрические стенозы [5], с преобладанием макроскопического повреждения (около 60–70%), как

показывает капсульная эндоскопия у пациентов, длительно получающих НПВП [30]. Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска [31]. Риск развития патологии тонкой кишки возрастает у пациентов пожилого возраста, на фоне приема глюкокортикоидов (способствуют развитию бактериальной транслокации и замедляют темпы регенерации поврежденных эпителиоцитов) и антикоагулянтов, при наличии дивертикулов, а также хронических воспалительных заболеваний кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) [6].

Лечение и профилактика

Основой лечения побочных эффектов лекарственных средств является отмена вызвавшего их препарата. Однако отмена препарата часто не устраняет проявлений энтеропатии [32]. В этом случае, учитывая воспалительный характер процесса и участие патогенной микрофлоры, полезным оказывается применение сульфасалазина, метронидазола и препаратов висмута.

С другой стороны, полное прекращение приема НПВП невозможно, например, у пациентов с хронической болью или воспалением, в связи с отсутствием альтернативных средств контроля боли. Отсутствие удовлетворительной картины патогенеза заболевания объясняет отсутствие утвержденной лекарственной профилактики НПВП-энтеропатии. Предпринимался ряд попыток таких исследований, но до сих пор не получено удовлетворительных выводов оценки терапевтических стратегий лечения этого осложнения.

Терапевтические стратегии профилактики НПВП-энтеропатии включают два направления: замещение простагландинов (прямое – мизопропростол, либо косвенное – индукция синтеза, ребамипид) [13] и влияние на микрофлору кишечника (антибиотики, пробиотики).

Простагландины

Исполнение утраченного в ходе применения НПВП простагландина вполне логично, однако при системном применении простагландины могут снизить активность НПВП. Локальное применение простагландинов не имеет больших перспектив, так как их эпителиопротекторная функция опосредована сосудистым эффектом. Кроме того, простагландины – весьма нестойкие молекулы с широким набором собственных побочных эффектов. Тем не менее при краткосрочном (2 нед) совместном с диклофенаком введении мизопростола (аналог простагландина E1) уменьшается эффект НПВП на слизистую оболочку тонкой кишки у 15 добровольцев [33]. Проведение более крупных исследований ограничено плохой переносимостью мизопростола из-за высокой частоты диареи и боли в животе [25].

Значительно лучшим профилем безопасности/переносимости отличается индуктор простагландинов – ребамипид. Среди фармакологических эффектов ребамипида – увеличение продукции слизи в желудке и уменьшение частоты НПВП-гастропатии. Противоречивые данные получены в исследованиях по влиянию ребамипида на частоту НПВП-повреждений слизистой оболочки кишки: на небольшом количестве добровольцев обнаружено значительное снижение риска [34, 35], в других исследованиях ребамипид был неэффективен в снижении риска энтеропатии после 2-недельного приема диклофенака у здоровых субъектов. Правда, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, среднее количество разрывов и оголенных участков слизистой оболочки оказалось ниже у пациентов, принимающих ребамипид [36]. Ограничением данных исследований яв-

ляется количество субъектов и тот факт, что это были здоровые добровольцы. Снижение частоты НПВП-энтеропатий на фоне применения ребамипида вполне может сопровождаться снижением эффективности анальгетической и антифлогистической активности основного препарата.

Таким образом, предварительные итоги должны быть подтверждены в более крупных работах, с включением пациентов, вынужденных длительно получать НПВП, и с обязательным контролем эффективности анальгетической и противовоспалительной терапии.

Микробиом

Второе, более перспективное с фармакологических позиций направление коррекции кишечных побочных эффектов НПВП – манипуляция с микробиомом. Собственно потенциальное участие микроорганизмов в появлении НПВП-гастропатий заподозрено еще при анализе эффектов ИПП. Оказалось, что снижение кислотности желудочного сока сопровождается изменением спектра бактериальной флоры верхнего отдела кишечника, который не проявляется в виде клинически значимого дисбиоза, но создает благоприятные условия для повреждения слизистой оболочки кишечника.

Вполне разумной в такой ситуации стратегией выглядит применение метронидазола для предупреждения роста «недружественной» флоры [37]. У здоровых добровольцев метронидазол снижает проницаемость слизистой оболочки кишечника [38], на фоне длительного приема НПВП – уменьшает воспаление (экскреция меченных индием-111 нейтрофилов) и кровь в кале (меченные хромом-51 эритроциты) без снижения проницаемости кишечника [39]. Применение антибиотиков для профилактики НПВП-энтеропатий хотя и оказалось эффективным (правда, на небольшой выборке пациентов), не приемлемо в клинической практике. Это связано с еще более грозной проблемой – неуклонным ростом резистентности микрофлоры к антибактериальным средствам.

Наличие еще одного эффективного рычага управления флорой кишечника – про- и пребиотической терапии – все еще надежду на скорую разработку профилактической схемы НПВП-энтеропатий.

Пробиотики при НПВП-энтеропатии – эксперимент

Не только изменение pH желудочного содержимого, но и сами НПВП могут нарушить гомеостаз кишечной флоры и вызвать разрастание грамотрицательных и анаэробных бактерий, которые способны усугублять вызванное НПВП повреждение кишечника [37, 40]. Механизм увеличения числа грамотрицательных бактерий у пользователей НПВП еще не выяснен. Тем не менее эти бактерии могут легко проникнуть в слизистую оболочку при повышении ее проницаемости на фоне приема НПВП.

Известно, что кишечные эпителиальные клетки через собственные рецепторы распознают ЛПС клеточной стенки грамотрицательных энтеробактерий и инициируют секрецию цитокинов, миграцию нейтрофилов и окислительное повреждение [41]. Подавление грамотрицательных, но не грамположительных бактерий в кишечнике уменьшает индометациновую энтеропатию [42]. Следовательно, сигнальный путь ЛПС/TLR-4/MyD88 играет принципиальную роль в развитии энтеропатии и агенты с антимикробной активностью или ингибированием пути TLR-4 могут быть полезными для ее профилактики.

В эксперименте показано, что ИПП усугубляют НПВП-энтеропатию, вызывая значительное увеличение числа грамотрицательных бактерий и сокращение доли актинобакте-

рий (в основном *Bifidobacter* spp.) в тощей кишке [21]. Восстановление числа актинобактерий в тонком кишечнике путем применения пробиотиков во время лечения омега-3-жирными кислотами и напроксеном позволило предотвратить изъязвление кишечника / кишечное кровотечение.

Очевидно, что модулирование кишечной флоры с помощью пробиотиков потенциально может защищать и человека от НПВП-индуцированной энтеропатии, без значительных побочных эффектов [43]. Способность пробиотиков укреплять кишечную барьерную функцию доказана большим количеством исследований [44].

Микробный состав в тонкой кишке – эксперимент

С помощью пироквенирования определен состав микроорганизмов в ЖКТ мышей [45]. Оказалось, что микроорганизмы тонкой кишки мыши приблизительно на 25% представлены семейством *Lactobacillaceae*, тогда как в толстом кишечнике преобладали микроорганизмы, принадлежащие к семейству *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Уровень кислорода в желудке и тонкой кишке выше, чем в толстой кишке, и это объясняет, почему высокие уровни факультативных анаэробных бактерий, включая *Lactobacillaceae*, присутствуют в тонкой кишке, а строго анаэробные бактерии доминируют в толстой кишке.

В эксперименте *Lactobacillus casei* предупреждают вызванное TNF- α или интерфероном- γ нарушение кишечного эпителиального барьера (Сако-2 модель – трансэпителиальный потенциал, проницаемость и экспрессия zonula occludens 1 – в качестве маркера целостности межклеточных контактов) [44]. Доказана роль пробиотиков в стабилизации трансэпителиального потенциала и сохранении плотных контактов в модели сокультуры [46].

Пробиотики могут увеличить экспрессию и секрецию муцина бокаловидными клетками, тем самым ограничивая движение бактерий через слизистую оболочку. Они также повышают уровень экспрессии и секреции b-дефензина в слизь эпителиальными клетками, таким образом предотвращая размножение комменсалов и болезнетворных микроорганизмов [47]. Более того, они могут повышать уровень секреторного IgA, продуцируемого клетками собственной пластинки слизистой оболочки, и уменьшают колонизацию эпителия. Кроме того, некоторые пробиотики могут непосредственно убивать или ингибировать рост патогенных бактерий через экспрессию антимикробных факторов, таких как бактериоцины [48]. Пробиотики могут также конкурировать с патогенами или комменсалами за сайты связывания муцинов или на эпителиальных клетках, тем самым предотвращая колонизацию и укрепляя барьерную функцию. Кишечная флора противодействует колонизации патогенными бактериями кишечника, вырабатывая физиологическую ограничительную среду – по сути снижая pH. Пробиотики уменьшают pH в просвете кишки у пациентов с язвенным колитом [44, 50]. Повторное введение штамма *Lactobacillus casei* strain Shirota (LcS) вызывает повышение концентрации молочной кислоты в содержимом тонкой кишки и предотвращает развитие индуцированного индометацином повреждения тонкого кишечника с уменьшением воспалительной реакции – подавлением инфильтрации ткани нейтрофилами и экспрессии цитокинов [49]. Является ли ведущим фактором терапевтического действия пробиотика изменение кислотности среды, или вступают в силу другие механизмы – еще предстоит выяснить. Однако бесспорным является лечебный эффект применения пробиоти-

ческих бактерий при воспалительных заболеваниях кишечника [50], синдроме раздраженного кишечника, кишечных инфекциях и антибиотик-ассоциированной диарее [50, 51]. Немногочисленные исследования с неоднозначными результатами посвящены попыткам использования разных штаммов пробиотиков для профилактики НПВП-энтеропатии.

В частности, показано, что пробиотик на основе *Lactobacillus acidophilus* штамм LB (LaLB) отменял торможение ацетилсалициловой кислотой экспрессии zonula occludens 1 и появление связанных с этим структурных нарушений плотных контактов [52].

В эксперименте на животных показано, что бифидобактерии (*Bifidobacterium lactis* Bb12 – Bb12) не влияли, а лактобактерии (*L. rhamnosus* GG – LGG) даже усугубляли индометациновую энтеропатию у крыс (6 мг/кг ежедневно в течение 7 дней). Авторы оценивали миелопероксидазную активность и площадь изъязвления [53]. Возможный механизм, связанный с повышением воспалительной реакции кишки после лечения LGG в модели индометациновой энтеропатии, остался необъясненным.

С другой стороны, Т. Watanabe и соавт. обнаружили, что 1-недельное введение жизнеспособных LcS (в отличие от убитых бактерий и однократного введения) предотвращал индометациновую энтеропатию, что сопровождалось увеличением концентрации молочной кислоты в содержимом тонкого кишечника, торможением миелопероксидазной активности и снижением экспрессии TNF- α у крыс [49].

Микробный состав в тонкой кишке – клиническая практика

Анализ микробиома ЖКТ человека имеет ряд ограничений, в первую очередь из-за отсутствия прямого доступа в отделы кишечника и межиндивидуального разнообразия кишечной флоры. Тем не менее имеются сведения, что у здоровых добровольцев *Bacteroidetes*, *Clostridium* XIVa и *Proteobacteria* доминируют в образцах из подвздошной жидкости, а бактерии из класса *Bacilli*, *Clostridium* subclusters IX и XIVa и класса протеобактерии – Gamma преобладают в районе тощей кишки, собранной назоподвздошным катетером [54].

Первая попытка оценить эффект пробиотиков в профилактике НПВП-энтеропатии у людей предпринята в 2001 г. [55]. Авторы оценивали с помощью тестов проницаемость барьеров желудка и кишечника (сахароза и лактулоза/маннит в моче, соответственно) у добровольцев и пришли к выводу, что регулярный прием препарата с живыми LGG может оказывать защитное действие на целостность эпителиального барьера слизистой оболочки желудка против индометацин-индуцированной гастропатии, но не оказывает влияния на уровне кишечника. Отсутствие эффекта, по мнению авторов, может быть связано с использованием моноштамма, коротким сроком и недостаточной дозой LGG. Кроме того, низкое содержание белка в препарате могло привести к уменьшению количества бактерий, выживших в желудке и попавших в кишечник.

В двойном слепом перекрестном исследовании смесь пробиотиков в большой дозе (VSL # 3, 21 день) у 20 здоровых добровольцев, принимавших индометацин (50 мг/сут с 16-го по 19-й день), предупреждала прогрессивное увеличение концентрации фекального кальпротектина (FCC) [56]. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что такая терапевтическая стратегия может быть полезной для уменьшения выраженности НПВП-энтеропатии. Ограничениями исследования являются небольшая выборка, короткие сроки лечения и здоровые добровольцы. Поэтому

особого внимания заслуживает исследование, в котором пациенты, вынужденные принимать ацетилсалициловую кислоту в виде кишечнорастворимой лекарственной формы в антиагрегантном режиме (100 мг/сут) плюс омепразол (20 мг/сут) и имеющие необъяснимую железодефицитную анемию, получали пробиотик на основе *L. casei* в течение 3 мес. Капсульная эндоскопия показала значительное снижение числа травм слизистой оболочки кишечника в группе *L. casei* по сравнению с контрольной группой. Ограничение исследования – небольшая выборка.

Стимуляция пробиотиков пребиотиками способствует регуляции их метаболической активности в кишечнике, развитию полезной микрофлоры и ингибированию потенциальных патогенов, присутствующих в ЖКТ. Употребление синбиотиков приводит к снижению концентрации нежелательных метаболитов, инактивации нитрозаминов и других канцерогенных веществ, а также значительному повышению уровней короткоцепочечных жирных кислот, кетонов, дисульфидов углерода и метилацетата, что может благоприятно отражаться на здоровье хозяина.

В России зарегистрировано большое количество пробиотических продуктов в разных формах – лекарственных препаратов, БАД, продуктов питания. Препаратом выбора при НПВП-энтеропатии может быть синбиотик Максилак®. В его составе (на 1 капсулу) – сочетание лиофильно высушенных штаммов пробиотических бактерий: трех штаммов бифидобактерий (*B. longum* 6,75·10⁸ КОЕ, *B. breve* 4,5·10⁸ КОЕ, *B. bifidum* 2,25·10⁸ КОЕ), четырех штаммов лактобактерий (*L. acidophilus* 9·10⁸ КОЕ, *L. rhamnosus* 4,5·10⁸ КОЕ, *L. plantarum* 2,25·10⁸ КОЕ, *L. casei* 2,25·10⁸ КОЕ) и двух штаммов молочнокислых микроорганизмов (*Lactococcus lactis* 9·10⁸ КОЕ, *Streptococcus thermophilus* 4,5·10⁸ КОЕ). Есть пребиотический компонент – фруктоолигосахариды (63 мг/капсула), которая способствует быстрому размножению бифидобактерий и увеличению устойчивости микрофлоры кишечника к инфекциям [57].

Одно из ключевых свойств продукта – устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды – зависит

от надежности капсулы препарата. Технология защиты капсулы SFERA® предохраняет бактерии, входящие в состав синбиотика Максилак®, от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов, а также делает возможным хранение препарата при комнатной температуре.

Сбалансированный состав, доказанная польза и безопасность компонентов препарата [наличие сертификата Generally Regarded As Safe (GRAS) как свидетельство того, что регулятор, т. е. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), расценивает препарат как безопасный], устойчивая структура и удобная кратность приема (1 раз в сутки), а также отсутствие в составе лактозы и казеина, что обеспечивает возможность применения у пациентов с лактазной недостаточностью, – все это выделяет Максилак® на фоне прочих БАД, которые применяются в рамках коррекции патологических изменений микрофлоры кишечника, возникающих при заболеваниях ЖКТ и применении НПВП.

Заключение

Стратегия профилактики и лечения НПВП-энтеропатии до сих пор не разработана, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов, лежащих в основе этого повреждения. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что микробиота играет ключевую роль в индуцированном НПВП повреждении тонкой кишки. В связи с этим модуляция состава кишечной микробиоты может стать базисной лечебной стратегией профилактики и лечения такого типа повреждения. Агенты, модулирующие микробиоту, могут быть эффективны в лечении НПВП-энтеропатии. Оценка роли отдельных штаммов лакто- и бифидобактерий в лечении НПВП-энтеропатии требует пристального внимания. Проспективные рандомизированные клинические испытания позволят оценить эффективность пробиотиков для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:121-32. doi: 10.1016/j.bpg.2009.11.005
- Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Костенко М.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии. *Лечащий врач.* 2016;(5):78-82 [Livzan MA, Lyalyukova EA, Kostenko MB. Non-steroid anti-inflammatory preparations: risk assessment and ways of the therapy safety enhancement. *Lechashchiy Vrach.* 2016;(5):78-82 (In Russ.)].
- Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Мальярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив.* 2003;75(5):70-4 [Shostak NA, Ryabkova AA, Savelyev VS, Malyarova LP. Gastrointestinal hemorrhages as complications of gastropathies associated with intake of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Therapeutic Archive.* 2003;75(5):70-4 (In Russ.)].
- Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol.* 2013;48:689-97. doi: 10.1007/s00535-012-0648-2
- Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol.* 2009;19:64-71. doi: 10.1007/s00535-008-2248-8
- Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Хударова А.А., Ачкасов Е.Е. НПВП-индуцированная энтеропатия: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):95-100 [Svistunov AA, Osadchuk MA, Kireeva NV, Hudarova AA, Achkasov EE. NSAID-induced enteropathy: the current state of the problem. *Therapeutic Archive.* 2018;90(8):95-100 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890895-100
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:55-9.
- Zeino Z, Sisson G, Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:133-41. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.008
- Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, Landolfi R, Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7186-202. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7186
- Shimada S, Tanigawa T, Watanabe T, Nakata A, Sugimura N, Itani S, et al. Involvement of gliadin, a component of wheat gluten, in increased intestinal permeability leading to non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal damage. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211436. doi: 10.1371/journal.pone.0211436. eCollection 2019.
- Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Tanaka F, et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory

- drug-induced small intestinal damage. *Digestion*. 2017;95:22-8. doi: 10.1159/000452356
12. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., Ахмадулина О.В., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Дбар С.Р. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, Akhmadullina OV, Bykova SV, Sabelnikova EA, Dbar SR. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123
 13. Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins*. 1977;14(2):333-41.
 14. Uejima M, Kinouchi T, Kataoka K, Hiraoka I, Ohnishi Y. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug. *Microbiol Immunol*. 1996;40:553-60.
 15. Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res*. 1999;40(6):517-24. doi: 10.1006/phrs.1999.0550
 16. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81. doi: 10.2337/DB07-1403
 17. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3. doi: 10.1038/4441022a
 18. Hena-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strwig T, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482(7384):179-85. doi: 10.1038/nature10809
 19. Donaldson RM Jr. Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function. *N Engl J Med*. 1964;270:1050-6. doi: 10.1056/NEJM196405142702007
 20. Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Sogawa M, Yamagami H, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(3):267-73. doi: 10.3109/00365521.2014.880182
 21. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314-22, e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
 22. Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, Nagami Y, Sugimori S, Okazaki H, et al. Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Dig Liver Dis*. 2013;45(5):390-5. doi: 10.1016/j.dld.2012.12.005
 23. Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kessoku T, Komiya Y, Ezuka A, et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):826-34. doi: 10.1016/j.gie.2014.03.024
 24. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483-90. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.011
 25. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced smallbowel injury. *J Gastroenterol*. 2009;44(9):879-88. doi: 10.1007/s00535-009-0102-2
 26. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wrigglesworth JM, Macpherson AJ, Bjarnason I. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(4):289-99. doi: 10.3109/00365529509093280
 27. Petruzzelli M, Vacca M, Moschetta A, CinziaSasso R, Palasciano G, van Erpecum KJ, et al. Intestinal mucosal damage caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: role of bile salts. *ClinBiochem*. 2007;40(8):503-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.01.015
 28. Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, Otani K, Machida H, Okazaki H, et al. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):117-21.
 29. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861-76. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861
 30. Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastroenteropathy? *Postgrad Med J*. 2006;82(965):186-91. doi: 10.1136/pgmj.2005.039586
 31. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Лялюкова Е.А. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения. *Лечащий врач*. 2013;(7):27-34 [Livzan MA, Osipenko MF, Lyalyukova EA. Affection of digestion organs in patients taking non steroid antipyretic preparations: the factors of risk, strategy of conducting the patients. *Lechashchiy Vrach*. 2013;(7):27-34 (In Russ.)]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/07/15435749/>
 32. Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). *Терапевтический архив*. 2012;84(5):74-9 [Vakhrushev YaM, Zagrebina EA. Enteropathy induced by nonsteroid anti-inflammatory drugs: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Therapeutic Archive*. 2012;84(5):74-9 (In Russ.)].
 33. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1339-46. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.017
 34. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(2):270-6. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4
 35. Mizukami K, Murakami K, Abe T, Inoue K, Uchida M, Okimoto T, et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5117-22. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117
 36. Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2011;46(1):57-64. doi: 10.1007/s00535-010-0332-3
 37. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion*. 2006;73(1):136-50. doi: 10.1159/000089789
 38. Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci*. 1993;38(3):417-25. doi: 10.1007/bf01316493
 39. Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, Price A, Gumpel MJ. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in nonsteroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut*. 1992;33(9):1204-8. doi: 10.1136/gut.33.9.1204
 40. Reuter BK, Davles NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology*. 1997;112(1):109-17. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70225-7
 41. Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest*. 2004;51(1-2):43-51.
 42. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut*. 2008;57(2):181-7. doi: 10.1136/gut.2007.125963
 43. Scarpignato C. NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria the therapeutic target? *Gut*. 2008;57(2):145-8. doi: 10.1136/gut.2007.134502
 44. Eun CS, Kim YS, Han DS, Choi JH, Lee AR, Park YK. Lactobacillus casei prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *Apms*. 2011;119(1):49-56. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02691.x
 45. Gu S, Chen D, Zhang JN, Lv X, Wang K, Duan LP, et al. Bacterial community mapping of the mouse gastrointestinal tract. *PLoS One*. 2013;8(10):e74957. doi: 10.1371/journal.pone.0074957
 46. Otte JM, Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(4):G613-G626. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2003
 47. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut*. 1991;32(4):439-42. doi: 10.1136/gut.32.4.439

48. Sherman PM, Johnson-Henry KC, Yeung HP, Ngo PS, Goulet J, Tompkins TA. Probiotics reduce enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7- and enteropathogenic *E. coli* O127:H6-induced changes in polarized T84 epithelial cell monolayers by reducing bacterial adhesion and cytoskeletal rearrangements. *Infect Immun*. 2005;73(8):5183-8. doi: 10.1128/IAI.73.8.5183-5188.2005
49. Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, Yamagami H, Okazaki H, Watanabe K, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(3):G506-G513. doi: 10.1152/ajpgi.90553.2008
50. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1202-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.016
51. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(3):439-48.
52. Montalto M, Maggiano N, Ricci R, Curigliano V, Santoro L, DiNicolò F, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion*. 2004;69(4):225-8. doi: 10.1159/000079152
53. Kamil R, Geier MS, Butler RN, Howarth GS. *Lactobacillus rhamnosus* GG exacerbates intestinal ulceration in a model of indomethacin-induced enteropathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):1247-52. doi: 10.1007/s10620-006-9443-3
54. Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Booiijink CC, Troost FJ, et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J*. 2012;6(7):1415-26. doi: 10.1038/ismej.2011.212
55. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(1):11-7.
56. Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug Enteropathy – a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):209-14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x
57. Cheng W, Lu J, Li B, et al. Effect of Functional Oligosaccharides and Ordinary Dietary Fiber on Intestinal Microbiota Diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1750. doi: 10.3389/fmicb.2017.01750

Поступила 13.08.2019