

Коррекция дисбиотических нарушений при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта

О.М.Антоненко, к.м.н., гастроэнтеролог
Москва

Еще в 1908 г. нобелевский лауреат русский ученый Илья Ильич Мечников доказал роль кишечных бактерий для полноценного здоровья и долголетия и указал на значимость нарушений микробной популяции в жизнедеятельности человеческого организма. По мере дальнейшего изучения стало ясно, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой одну из наиболее сложных микрoэкологических сред организма человека. Широко известен тот факт, что количество обитателей человеческого организма в 10 раз превышает число собственных клеток организма-хозяина и насчитывает порядка 10^{14} (100 миллиардов) клеток микроорганизмов. Резорбирующая площадь кишечника – основного плацдарма обитания микроорганизмов – составляет примерно 200 м², а масса микробиоты, обитающей на столь значительной территории, достигает 3,5 кг.

Нормальная микрофлора ЖКТ

Состав микробных популяций в разных биотопах ЖКТ различен, но все компоненты экосистемы находятся в состоянии симбиоза, поддерживая в ней динамическое равновесие. Это касается и количественного состава микрофлоры. Микроорганизмы неравномерно распределены в ЖКТ. Если в желудке плотность микробной колонизации невелика и составляет всего около 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, а в подвздошной кишке – 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, то уже в области илеоцекального клапана в ободочной кишке градиент плотности бактерий достигает 10^{11} – 10^{12} КОЕ/мл. Основную часть микроорганизмов тощей кишки составляют стрептококки, стафилококки, молочнокислые палочки. В дистальном отделе подвздошной кишки количество микробов увеличивается за счет энтерококков, кишечной палочки, бактероидов и анаэробных бактерий.

Микробный состав кала не отражает полную картину кишечного биоценоза, не дает оперативной информации о составе микроорганизмов в кишечнике. На практике учитываются данные лишь о 15–20 видах микробов, содержащихся в кале. Обычно исследуют количество бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий, кишечных палочек, протей, энтерококка, золотистого стафилококка, синегнойной палочки и кандид.

По отношению к макроорганизму представителей кишечного биоценоза делят на 4 группы:

- **облигатная, или индигенная, микрофлора** (основная микрофлора кишечника – бифидобактерии, лактобациллы, нормальные кишечные палочки, пропионобактерии, пептострептококки, энтерококки);

- **факультативная** (условно-патогенные и сапрофитные микроорганизмы – бактероиды, стафилококки, стрептококки, пептострептококки, дрожжеподобные грибы, вейселлы, фузобактерии, бациллы);
- **транзиторная** (случайные микроорганизмы, не способные к длительному пребыванию в организме, – флавобактерии, псевдомонады);
- **патогенная** (возбудители инфекционных заболеваний – шигеллы, сальмонеллы, иерсинии и др.).

Наиболее важные функции нормальной микрофлоры ЖКТ

Морфокинетическая (трофическая). Продукты метаболизма микроорганизмов служат источником питания эпителиоцитов, повышая митотическую активность клеток, и стимулируют моторику кишечника. Представители нормальной кишечной микрофлоры синтезируют «летучие» короткоцепочечные жирные кислоты, которые, являясь энергетическим субстратом окисления в цикле Кребса, оказывают благотворное влияние на трофику и клеточную регенерацию слизистой оболочки (СО) кишечника.

Синтетическая. Нормальная микрофлора обеспечивает значительную часть потребности организма в витаминах группы В (В₁, В₂, В₆, В₈, В₁₂), витаминах К, С, никотиновой, фолиевой, пантотеновой, липоевой кислот. Здесь лидирующая роль принадлежит кишечной палочке, синтезирующей 9 витаминов. Весьма разнообразно влияние продуцируемых метаболитов на разные органы и системы макроорганизма.

Ферментативная. Обеспечивает гидролиз остатков пищевых белков, омыление жиров, трансформирует пищевые волокна с образованием ряда важнейших нутриентов – сахаров, аминокислот, минеральных веществ. Под влиянием нормофлоры происходит деконъюгация желчных кислот. В норме 80–95% желчных кислот при этом реабсорбируются. Остальные под действием бактериальных ферментов в комплексе с холестерином превращаются в нерастворимые соединения и выделяются с каловыми массами. Наиболее холестеринснижающей активностью обладают бифидо- и лактобактерии, уменьшающие растворимость холестерина.

Детоксикационная. Участвует в нейтрализации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов – нитратов, ксенобиотиков, мутагенных стероидов, индола, скатола, фенола. Данные соединения подвергаются биотрансформации и абсорбции бифидо- и лактобактериями, которые таким образом предохраняют СО кишечника от воспалительно-дистрофических изменений, гиперплазий. При

заболеваниях ЖКТ, строгих диетах вследствие нарушения состава микрофлоры и снижения утилизации токсических метаболитов происходят усугубление патологических процессов в ЖКТ и изменение реактивности организма.

Защитная. Обеспечивает колонизационную резистентность, формирование биопленки, предотвращающей адгезию чужеродных микробов; продукция лизоцима, органических кислот, конкуренция за рецепторы и пищевые субстраты, увеличение скорости обновления клеток и др.

Иммунизирующая. Кишечная микрофлора непосредственно воздействует на неспецифическую резистентность и на специфический клеточный и гуморальный иммунитет. Балансированный микробиоценоз кишечника оказывает значительное влияние на продукцию иммуноглобулина (Ig) А и секреторного IgА, участвующего в локальной защите СО кишечника от патогенных микроорганизмов, вирусов, токсинов, аллергенов. Помимо участия в синтезе IgА микрофлора участвует и в активации фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов. Нормофлора стимулирует созревание лимфоидного аппарата, потенцируя продукцию различных интерферонов, лизоцима. Бифидобактерии нормализуют иммунорегуляторный индекс. Микрофлора кишечника синтезирует ряд биологически активных веществ, способствующих разрушению антигенов.

Таким образом, морфологическое и функциональное состояние кишечника зависит от состава его микрофлоры.

Все микробы, обитающие в организме человека, одновременно пребывают в этих двух ипостасях. Любой из них может быть причиной воспалительных процессов. Даже лактобациллы и бифидобактерии оказываются причиной, например, гнойничковых поражений кожи промежности. Признак здорового организма – это состояние равновесия. Устойчивый дефицит одних видов бактерий и как следствие – избыточный рост другой микробиоты ведут к возникновению различных дисбиотических состояний.


При целом ряде патологических состояний происходит изменения состава микроорганизмов биопленки, т.е. пристеночной микрофлоры, что принято называть дисбиозом кишечника.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра «дисбактериоз» не выделен как самостоятельная нозологическая форма. В России в целях развития системы стандартизации в здравоохранении утвержден отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 915000.11.0004-2003).

Под термином «дисбиоз кишечника» понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

Дисбиоз кишечника представляет собой перманентное состояние экосистемы, при котором происходят нарушения функционирования ее составных частей (макроорганизм и микрофлора) и механизмов их взаимодействия. Степень тяжести дисбиоза определяется степенью снижения бифидобактерий и других облигатных микроорганизмов и повышения числа условно-патогенных и патогенных видов:

- **1-я степень** – снижение количества облигатных представителей (бифидобактерий и/или лактобацилл) на 1–2 порядка, без увеличения условно-патогенной микрофлоры (УПМ), нарастание количества УПМ при нормальном числе бифидобактерий.
- **2-я степень** – умеренное или значительное снижение числа бифидобактерий, сочетающееся с выраженными



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ЭНТЕРОЛ®
 Назначают по 1–2 капсулы 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.
 Капсулы следует принимать за 1 ч до еды и запивать небольшим количеством жидкости. Не рекомендуют запивать и разводить препарат горячей водой и алкогольными напитками.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.
 Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

изменениями аэробной микрофлоры (редукция лактобацилл, появление измененных форм кишечной палочки, УПМ в высоких количествах).

- **3-я степень** – большое количество УПМ как одного вида, так и в ассоциациях; выделение патогенных микроорганизмов.

Дисбиоз кишечника всегда является вторичным состоянием и, следовательно, требуется поиск первопричины. Ведущая роль в его формировании принадлежит нарушению популяционного уровня бифидо- и лактобактерий. При развитии микрoэкологических и иммунных нарушений в организме селективное преимущество приобретают условно-патогенные микробы, среди которых обнаруживаются клоны, несущие гены лекарственной устойчивости и генетические детерминанты так называемых «островов» патогенности, ассоциированные с адгезивными, цитотоксическими и энтеротоксическими свойствами бактерий. Продукты метаболизма УПМ (индол, скатол, сероводород и др.) и токсины снижают детоксикационную способность печени, усугубляют симптомы интоксикации, подавляют регенерацию СО, способствуют образованию опухолей, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспепсического синдрома. Воздействие бактериальных токсинов приводит к увеличению проницаемости слизистого барьера и повреждению эпителия СО кишечника. Проникшие через поврежденные мембраны энтероцитов макромолекулы нерасщепленных белков и сахаров являются причиной аллергических реакций и пищевой непереносимости.

Под воздействием разных стрессовых факторов, широкого и неконтролируемого применения антибактериальных препаратов, лучевой и гормональной терапии, гнойно-воспалительных процессов происходят значительные качественные и количественные изменения в составе нормальной микрофлоры. Избыточному росту микрофлоры в тонкой кишке также способствуют атрофический гастрит, дивертикулиты тонкой кишки, кишечная непроходимость, нарушения моторики кишки и т.д.

Дисбиоз кишечника закономерно развивается при состояниях, сопровождающихся хронической диареей. Она является следствием значительного количества заболеваний органов ЖКТ (болезнь Менетрие, Крона, Уиппла, язвенный колит, лучевой колит, лимфома кишечника, абдоминальная форма лимфогранулематоза, кишечные инфекции, синдром раздраженного кишечника), наследственных ферментопатий.

Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона способствуют развитию дисбиоза кишечника не только вследствие воспалительного процесса и как проявление нежелательных эффектов применяемых при этой патологии лекарственных средств. Известно негативное влияние глюкокортикостероидов на нормальную микрофлору кишечника. Некоторыми исследователями показано, что на фоне приема сульфасалазина наблюдаются серьезные измене-



ния фекальной микрофлоры с сокращением количества *Escherichia coli* и *Bacteroides*. Эффект сульфасалазина на микрофлору тонкой кишки описан как незначительный. В развитии хронической диареи следует отметить также роль ишемического и радиационного энтерита, паразитарных инвазий, ятрогенных (лекарственных) энтеритов после применения антибактериальных и слабительных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов. Упорная диарея, возникшая при применении ингибиторов протонной помпы, может быть связана с развитием колита (лимфоцитарного и коллагенозного).

Длительный прием слабительных средств (препаратов сенны, коры крушины, ревеня, бисакодила, оксифенизатина) повреждает межклеточные соединения и клеточные мембраны, увеличивает проницаемость СО, десквамацию эпителия. Следствием этого является диарея с дегидратацией, гипокалиемией, гипонатриемией, синдромом мальабсорбции. Описаны необратимые изменения различных отделов СО кишечника.

Терапия дисбиотических нарушений

Лечение патологических состояний, связанных с дисбактериозом, должно быть комплексным и направленным на устранение избыточного бактериального обсеменения кишечника УПМ, восстановление нормальной микрофлоры и нарушенной моторики толстого кишечника, улучшение кишечного пищеварения и всасывания, стимулирование реактивности организма.

В связи с этим в лечении дисбактериоза кишечника используются следующие группы препаратов: антибактери-

альные средства и антисептики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, пищеварительные ферменты, регуляторы моторики кишечника, стимуляторы реактивности организма.

Воздействие лекарственных препаратов на кишечную флору можно представить в виде трех последовательных этапов:

- подавление избыточной УПМ;
- модуляция и восстановление микрофлоры кишечника;
- закрепление полученного на предыдущих этапах эффекта.

Для подавления избыточной УПМ применяются следующие группы препаратов:

- антибиотики;
- антибактериальные синтетические средства (кишечные антисептики);
- бактериофаги;
- растительные антисептики.

Следует помнить, что применение антибиотиков должно быть оправданным, так как они сами могут оказывать губительное влияние на симбиотную микробную флору толстого кишечника. Антибактериальные средства желателно применять при наличии абсолютных показаний, таких как бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса, причиной которых является дисбиоз кишечника.

В коррекции микробиологических нарушений кишечника, развившихся на фоне ряда хронических заболеваний ЖКТ после антибиотикотерапии, наиболее изученным направлением в настоящее время является применение пробиотиков. В последние годы широкое распространение в качестве пробиотиков получил препарат Энтерол®. Он относится к группе самоэлиминирующихся пробиотиков – средств, содержащих живые микроорганизмы или продук-

ты их жизнедеятельности, которые нормализуют микрофлору кишечника, не являясь при этом ее типичными постоянными представителями. В состав препарата входит непатогенный дрожжевой грибок *Saccharomyces boulardii*.

S. boulardii не входит в состав нормальной индигенной микрофлоры ЖКТ, сохраняет жизнеспособность при транзите по пищеварительному тракту, т.е. не разрушается при приеме внутрь, устойчив к воздействию желудочного сока, резистентен к действию любых антибактериальных препаратов (чувствительны только к противогрибковым препаратам).

Механизмы действия препарата достаточно разнообразны:

- Во-первых, Энтерол обладает прямым антимикробным действием в отношении многих видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Clostridium difficile*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella* spp., *Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*, *Vibrio cholerae* и тд.
- Во-вторых, препарату присуще выраженное антисекреторное действие за счет уменьшения активности аденилат-циклазы, следствием чего является значительное уменьшение секреции воды и солей под действием энтерокинов любого происхождения.
- В-третьих, Энтерол обладает прямым антиоксидантным действием благодаря выработке трипсин-подобной протеазы, расщепляющей токсины, а также рецепторы на ворсинчатой поверхности энтероцита, с которыми связывается токсин.
- В-четвертых, препарат оказывает непосредственно трофическое действие за счет выработки полиаминов (спермина и спермидина), которые увеличивают всасывание глюкозы энтероцитами.
- В-пятых, для Энтерола характерна собственная дисахаридазная активность, так как он повышает активность дисахаридаз кишечного эпителия (сахарозо-альфа-глюкозидазы, лактазы и мальтазы), что в итоге улучшает всасывание углеводов в кишечнике, уменьшает и предотвращает процессы брожения в кишечнике.
- В-шестых, этот пробиотик повышает местный иммунитет путем активации комплемента и повышения секреции IgA в криптах и на поверхности кишечного эпителия.

Врачу общей практики нужно помнить, что генетически обусловленная устойчивость *S. boulardii* к действию антибактериальных препаратов обосновывает возможность сочетанного применения Энтерола с данной группой лекарственных средств, что целесообразно широко использовать с целью профилактики антибиотикоассоциированной диареи в клинической практике при лечении различных инфекционных заболеваний антибиотиками.

При пероральном использовании лиофилизированные *S. boulardii* транзитивно заселяют пищеварительный тракт, достигая стабильной концентрации на 3-и сутки. Как уже говорилось, *S. boulardii* относят к самоэлиминирующимся штаммам, поэтому для них нехарактерно интенсивное размножение в кишечнике, и явлений длительной колонизации пищеварительного тракта этими микроорганизмами не возникает. Их элиминация происходит в течение 3–4 дней после прекращения приема препарата.

Спектр их ферментативной активности, по данным современных исследований, обеспечивает им участие в процессах пищеварения и обмена веществ. *S. boulardii* не проникают за пределы кишечной трубки в мезентериальные лимфоузлы и другие органы, а также не вызывают гистологических изменений СО кишечника, следовательно, препарат является безопасным.

Режим приема Энтерола и длительность курса лечения определяются лечащим врачом, однако в случае экстренной необходимости пациент может самостоятельно приобрести это лекарственное средство и применять по следующей схеме: взрослым и детям старше 10 лет – по 1–2 капсулы 2 раза в сутки; детям от 1 года до 10 лет – 1 пакетик 2 раза в сутки. Рекомендуемая продолжительность курса лечения Энтеролом: для пациентов с острой диареей – 3–5 дней; с дисбиозом кишечника и хроническим диарейным синдромом – 10–14 дней. Для профилактики и лечения дисбиотических нарушений, связанных с приемом антибактериальных препаратов, Энтерол® следует принимать в составе комплексной терапии в дозе 2 капсулы или 2 пакетика 2 раза в сутки с 1-го дня приема антибактериальной терапии.

Для врача общей практики важны следующие преимущества применения Энтерола:

- устраняет дисбиотические нарушения, в результате чего исчезают симптомы диареи;
- эффективно защищает и восстанавливает кишечную микрофлору;
- не модифицирует кишечную микрофлору в отличие от пробиотиков, содержащих бактерии;
- устойчив к воздействию антибактериальных препаратов, в связи с чем возможен прием с 1-го дня назначения антибактериальной терапии;
- не всасывается в кишечнике, не оказывает системного влияния.

Энтерол® способствует качественному восстановлению микрофлоры ЖКТ (бифидо- и лактобактерии), элиминирует признаки дисбиоза кишечника. С 1984 г. около 250 млрд пациентов (представляющих более 10 млрд прописанных доз) был назначен лиофилизированный *S. boulardii*, что позволяет его назвать пробиотиком номер один в мире. Широкое применение и результаты многочисленных международных фармакологических и клинических исследований, в которые были включены более 5 тыс. пациентов, говорят о хорошей изученности механизмов действия препарата, переносимости и безопасности Энтерола.

Исследования

На российском рынке *S. boulardii* – единственный пробиотик с доказанной в рандомизированных плацебо-контролируемых международных исследованиях эффективностью.

Проведенный L.McFarland метаанализ [McFarland L. *Saccharomyces boulardii* в профилактике антибиотикоассоциированной диареи. WJG 2010; 16 (18): 2202–22] показал способность Энтерола снижать риск развития на 60%.

Метаанализ эффективности и безопасности применения *S. boulardii* за период с 1976 по 2009 г. позволил идентифицировать 31 рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с общим числом включенных пациентов 5029. Показано, что препараты на основе *S. boulardii* продемонстрировали статистически достоверно превышающую плацебо-эффективность и безопасность в 84% оцениваемых случаев.

Эффективность препарата подтверждена у пациентов с болезнью Крона. Так, в пилотном исследовании Guslandi и соавт. по оценке эффективности применения лиофилизированных *S. boulardii* в комплексном лечении пациентов данной патологии было показано восстановление микрофлоры кишечника и достижение клинической ремиссии у 68% пациентов, что подтверждено данными эндоскопического исследования. Plein и соавт. в пилотном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, оценивавшем эффект лиофилизированных



S. boulardii у пациентов той же нозологии, отметили значимое уменьшение частоты стула и отсутствие нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

Все это обуславливает широту спектра клинического применения препарата. Энтерол® находит широкое при-

менение как в амбулаторной, так и стационарной практике. А включение пробиотического средства на основе *S. boulardii* в схемы лечения бактериальных инфекций и воспалительных заболеваний кишечника поможет быстрее достичь ремиссии заболевания.