

Метастазы при УЗИ обычно солидные, края очерчены нечетко. Большие метастазы могут в центре содержать жидкость (некроз) или муцин (метастаз рака яичников). В результате химиотерапии в метастазе могут появляться кальцинаты. В случаях изменения текстуры печени (расширение внутрипеченочных желчных ходов, последствия химиотерапии, цирроз как исход гепатита) выявление метастазов очень затруднено. По данным доплерографии, сосудов внутри метастазов нет. В больших метастазах по периферии могут появляться редкие мелкие сосуды. При наличии асцита на далеко зашедших стадиях онкологического заболевания удается выявить метастазы на поверхности сальника или брюшины.

Заключение

УЗИ используют для диагностики и мониторинга заболеваний печени, а также при лечении с применением инвазивных процедур под контролем ультразвука. Одновременно следует помнить, что печень изменяется при патологии многих других органов, например при заболеваниях почек, и обнаружить причины изменения морфологии и функции печени без тщательного системного анализа невозможно. Для этого наряду с исследованием желчного пузыря, поджелудочной железы не забывайте сканировать ретроперитонеальное, поддиафрагмальное пространства и малый таз. Если Вы не будете работать рядом с аппаратом как врач, то при любых самых золотых звездах на погонах Вы не поднимитесь выше фельдшера.

Нарушения микробиоценоза кишечника и их коррекция

И.М.Косенко

Кафедра клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Становление микрофлоры кишечника

Организм человека находится в постоянном контакте с огромным количеством микробов окружающей среды. Между этой микрофлорой и всеми открытыми экологическими нишами человеческого организма происходит постоянная циркуляция микроорганизмов. Окружающая среда, организм человека и микроорганизмы-симбионты, входящие в состав экосистемы макроорганизма, являются единой экологической системой, находящейся в состоянии динамического равновесия.

Нормальная микрофлора человека – это качественное и количественное разнообразие микробов отдельных органов и систем, представляющее собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина. Всю эту совокупность живых микрообъектов, заселяющих полости и покровы человека, называют микробиотой. В настоящее время превалирует представление о микрофлоре организма человека как о еще одном органе, покрывающем кишечную стенку, другие слизистые оболочки, кожу. Масса нормальной микрофлоры составляет около 5% массы тела взрослого человека (т.е. несколько килограммов). Соотношение разнообразных популяций микробов (микрoэкологическая система), поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимо для сохранения здоровья человека.

История изучения нормальной микрофлоры и ее роли в поддержании здоровья человека берет начало в конце XIX века, но даже сейчас наши знания о взаимодействии организма человека и населяющих его бактерий недостаточны.

Разнообразная микрофлора сопровождает человека от рождения до смерти и включает более 500 видов микроорганизмов. Некоторые представители микрофлоры могут колонизировать различные анатомические области, другие – обитать только в строго определенных экологических нишах.

Нормальную микрофлору человека следует рассматривать как филогенетически сложившуюся систему множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме человека.

По общему количеству и видовому разнообразию нормальная микрофлора распределена в организме человека неравномерно. Микроорганизмы населяют кожу, дыхательные и половые пути, пищеварительную систему. Более 60% общего количества микроорганизмов сосредоточено в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Это самый сложный микробиоценоз в организме человека. Микроэкологическая система кишечника насчитывает сотни разных видов микроорганизмов. По численности микробные клетки превышают суммарное количество чело-

Таблица 1. Микрофлора толстой кишки, доступная для культивирования (В.В.Гриневиц и соавт., 2001)

Облигатная микрофлора	Бактероиды Бифидобактерии Лактобактерии Кишечная палочка Энтерококки	>90% от общего количества, доступного для культивирования
Факультативная микрофлора	Пептострептококки Вейлонеллы Стафилококки Протеи Кампилобактер Дрожжеподобные грибы и др.	<10% от общего количества, доступного для культивирования
Транзиторная микрофлора	Синегнойная палочка Грибы рода <i>Candida</i> Патогенные энтеробактерии и др.	В норме отсутствуют

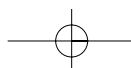


Таблица 2. Основные функции нормальной микрофлоры человека (Н.В.Белобородова, В.М.Бондаренко, Н.О.Ильина, McCracken и др.)

Метаболическая	<ul style="list-style-type: none"> • Расщепление сложных органических веществ, в том числе целлюлозы • Индукция ферментов ЖКТ • Регуляция уровня липидов (холестерина) • Участие в конъюгации и рециркуляции желчных кислот • Синтез аминокислот (аргинин, триптофан, тирозин, цистеин и др.), витаминов (группы В, К, аскорбиновая кислота), КЖК* (уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая), биогенных аминов (гистамин, серотонин, пиперидин, ГАМК), гормонально-активных веществ (норадреналин, стероиды), антиоксидантов (витамин Е, глутатион) • Улучшение всасывания кальция, витамина D и железа (кислая среда) • Регуляция гомеостаза (метаболические функции сахаролитической микрофлоры), вместе с КЖК всасываются ионы натрия, калия, хлора и вода
Защитная	<ul style="list-style-type: none"> • Инактивация энтерокиназы и щелочной фосфатазы • Антитоксическое и сорбционное действие • Колонизационная резистентность: синтез КЖК, других органических кислот (молочная, муравьиная, янтарная), регулирующих рН (подавление гнилостной и патогенной флоры), перекиси водорода и антибиотикоподобных пептидов-микроцинов, индукция синтеза иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона, цитокинов. Пропионовая кислота блокирует адгезию • Иммуномодулирующие свойства • Антимутагенная и антиканцерогенная активность (гидролиз продуктов метаболизма белков, углеводов, деконъюгации желчных и гидроксиглирования жирных кислот, инактивация гистамина, ксенобиотиков и канцерогенов). Масляная кислота препятствует появлению и росту раковой опухоли прямой кишки • Противовирусное действие (в частности, подавление репликации вирусов герпеса и цитомегаловируса)
Трофическая	<ul style="list-style-type: none"> • При распаде КЖК образуется много энергии (автономный источник энергии для кишечного эпителия) • Пропионовая кислота регулирует микроциркуляцию в слизистой оболочке, участвует в глюконеогенезе и синтезе биогенных аминов • Масляная кислота – регулятор пролиферации и дифференцировки эпителия толстой кишки

*КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

веческих клеток. В разных отделах ЖКТ видовой состав и концентрация нормальной микрофлоры существенно отличаются. В верхних отделах ЖКТ состав микрофлоры сходен с таковым в ротоглотке; заметная доля ее представлена стрептококками. В дистальном направлении постепенно возрастает содержание лактобацилл. А в толстой кишке преобладают бифидобактерии. Содержание колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г внутрипросветного содержимого по мере продвижения от желудка к толстой кишке увеличивается. Одновременно возрастает доля анаэробных микроорганизмов и снижается их окислительный потенциал. Так, в толстой кишке здорового человека количество микроорганизмов составляет 10^{11-12} КОЕ/г фекалий. Преобладают анаэробные (90–95%) виды бактерий: бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, вейлонеллы, пептострептококки, клостридии. Аэробы (5–10%) представлены кишечной палочкой, лактозонегативными энтеробактериями (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), энтерококками (фекальные стрептококки), стафилококками, дрожжеподобными грибами.

По типу потребляемого питательного субстрата микрофлора подразделяется на протеолитическую, питающуюся белками (бактероиды, протей, клостридии, эшерихии), и сахаролитическую, питающуюся углеводами (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки).

Процесс формирования кишечной микрофлоры происходит в первые дни жизни ребенка. В нем выделяют три фазы:

I фаза – асептическая, которая длится 10–20 ч после рождения.

II фаза – транзитная, заселение ЖКТ микроорганизмами (первые 2–4 дня после рождения). Постоянная флора в это время еще не сформирована.

III фаза – трансплантация, когда бифидофлора становится основой микробного пейзажа. Важнейшим фактором формирования нормофлоры является естественное вскармливание, особенно раннее (с первых часов после рождения) прикладывание к груди. Грудное молоко, в первую очередь молозиво, чрезвычайно богато пребио-

тическими бифидогенными факторами (лактоза грудного молока, бифидус-фактор I, бифидус-фактор II, левулеза). Важную защитную роль играют также лизоцим и иммуноглобулины женского молока, обеспечивающие пассивный иммунитет у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Все бифидогенные факторы женского молока термолabileны, после термической обработки их активность значительно снижается.

Всю доступную для культивирования нормальную микрофлору толстой кишки (табл. 1) условно подразделяют на облигатную (индигенную, аутохтонную, резидентную), факультативную (непостоянную) и транзитную (случайную). У здорового человека характеристики патогенных и условно-патогенных имеют не более 15% кишечных микробов.

В кишечной микрофлоре различают две взаимосвязанные популяции: мукозную (пристеночную) и полостную (просветную) микрофлору.

Мукозная микрофлора колонизирует пристеночную зону слизистой оболочки, образуя единый микробно-тканевый комплекс, который включает:

- микроколонии бактерий и продуцируемые ими экзополисахариды;
- слизь;
- гликокаликс;
- эпителиальные клетки слизистой оболочки;
- клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.).

Между микроорганизмами и эпителиальной выстилкой кишечника в микробно-тканевом комплексе происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, плазмидами, что обеспечивает формирование индивидуального варианта нормальной кишечной микрофлоры и взаимодействие организма человека с кишечным микробиоценозом в целом.

Полостная флора находится в просвете ЖКТ и не взаимодействует с его слизистой оболочкой. Она более изменчива, чем мукозная, и более зависима от характера и скорости поступления пищевых субстратов. Наибольшее

значение имеет поступление с пищей неперевариваемых пищевых волокон, которые служат одновременно питательным субстратом и матрицей, на которой фиксируются и образуют колонии представители облигатной микрофлоры, прежде всего бифидо- и лактобактерии.

Функции микрофлоры кишечника

Функции, которые выполняет нормальная кишечная микрофлора, являются многообразными и очень важными для человека (табл. 2).

Кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма человека в различных условиях жизнедеятельности, здоровья и болезни.

Нормальная кишечная микрофлора играет важную роль в поддержании напряженности местного и системного иммунитета. Оказывая антигенное раздражение слизистой оболочки, микрофлора кишечника стимулирует созревание механизмов общего и местного иммунитета. Присутствие постоянного микробного раздражителя и контакт с макрофагами и лимфоцитами в области пейеровых бляшек обеспечивают достаточную напряженность местного иммунитета, выработку иммуноглобулина А и высокую фагоцитарную активность. В то же время постоянный контакт с иммунными клетками лежит в основе иммунологической толерантности. Компоненты кишечных бактерий проникают в системный кровоток, поддерживая таким образом необходимую степень напряженности системного иммунитета и обеспечивая его «знакомство» с микрофлорой окружающей среды.

Облигатные бактерии обеспечивают резистентность открытых полостей к патогенным микроорганизмам за счет не только активации иммунной системы, но и межмикробного антагонизма. Синтезируемые кишечной микрофлорой вещества с антибактериальной активностью (колицины, КЖК, лактоферрин, лизоцим и др.) обеспечивают защиту от избыточного размножения условно-патогенных и внедрения патогенных микроорганизмов.

Важной характеристикой основных облигатных микроорганизмов служит сахаролитический тип метаболизма. В процессе сбраживания углеводов под действием ферментов бифидобактерий и лактобацилл образуются КЖК, в присутствии которых тормозится развитие условно-патогенных штаммов, в большинстве своем обладающих протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция рН внутрикишечного содержимого.

КЖК играют важную роль в регуляции метаболизма. Поступая в системный кровоток, они обеспечивают до 20% ежедневной энергетической потребности организма, а также служат главным поставщиком энергии для эпителия кишечной стенки. Масляная и пропионовая кислоты повышают митотическую активность и регулируют дифференцировку эпителия. Пропионовая кислота регулирует всасывание кальция. КЖК участвуют в регуляции обмена холестерина и метаболизма глюкозы в печени.

Лактобациллы и бифидобактерии синтезируют аминокислоты, белки, витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, К, никотиновую и фолиевую кислоты, вещества с антиоксидантной активностью.

Облигатные бактерии играют важную роль в переваривании компонентов молока. Лактобациллы и энтерококки способны расщеплять лактозу и молочные белки. Выделяемая бифидобактериями фосфопротеинфосфатаза участвует в метаболизме казеина. Все эти процессы протекают в тонкой кишке.

Представители нормальной микрофлоры участвуют в обезвреживании токсичных продуктов метаболизма и

ксенобиотиков, в том числе с проканцерогенной активностью. Важную роль микроорганизмы играют в поддержании нормальных обменных процессов, осуществляя синтез ряда биологически активных веществ. Нормальная микрофлора кишечника оптимизирует процессы пищеварения, усиливая активность ферментов и моторную функцию ЖКТ.

Дисбиоз: причины возникновения, проявления

Состав микрофлоры кишечника может изменяться под воздействием различных факторов. Если эти факторы, прямо или опосредованно влияющие на фиксацию, выживание и функционирование нормофлоры кишечника, превышают механизмы защиты организма, они провоцируют развитие дисбиоза кишечника.

Наиболее выраженное отрицательное влияние на нормальную микрофлору кишечника оказывает лекарственная терапия, особенно нерациональная. Наибольшее действие на микробиологический баланс оказывают антибактериальные средства, цитостатики, гормоны. Микробиологические нарушения возникают при назначении обволакивающих, адсорбирующих, слабительных, отхаркивающих, желчегонных препаратов. Эти лекарственные средства при назначении внутрь изменяют моторику ЖКТ, нарушают образование слизи, способствуют развитию дисбаланса в нормальной микрофлоре. Выраженные изменения в составе микробиоценоза могут быть вызваны действием различных стрессов, ослаблением иммунных реакций организма, применением лучевой терапии, инфекционными процессами, различными заболеваниями, прежде всего ЖКТ. Нарушение микрофлоры кишечника могут вызывать различные факторы окружающей среды – промышленные яды, пестициды, радиация, электромагнитные излучения, шумы, вибрации, а также нарушения биоритмов, дальние поездки и т.д.

У новорожденных и грудных детей нарушение кишечного микробиоценоза может быть обусловлено такими факторами, как отягощенное течение беременности, родов, нарушение вскармливания ребенка.

К нарушению микрофлоры кишечника приводит и нерациональное питание: дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минеральных компонентов питание; резкая смена рациона или режима питания.

Таким образом, нормальная микрофлора является мишенью негативного влияния разных по своей природе факторов, под воздействием которых возникает нарушение микробного пейзажа кишечника. Все эти факторы являются причиной постоянного увеличения распространенности микробиологического дисбаланса, который уже сегодня встречается более чем у 90% россиян.

Дисбактериоз – качественные и/или количественные изменения нормальной бактериальной микрофлоры кишечника и транслокация ее представителей в несвойственные биотопы. **Дисбиоз** – более общее понятие, касающееся изменений не только бактериальной флоры, но и других обитателей организма человека (грибов, вирусов и пр.).

Дисбиоз кишечника не является самостоятельным заболеванием, это вторичный синдром, который развивается вследствие нарушения:

- общей и местной иммунологической защиты;
- ферментативной активности пищеварительной системы;
- кишечной моторики;
- целостности слизистой оболочки ЖКТ.

Во всех случаях развития дисбиоза в первую очередь необходимо установить основную причину заболевания.

Необходимо помнить, что дисбиотические изменения кишечника становятся и самостоятельным фактором агрессии. Их развитие приводит к сбою в функ-

ционировании всего организма – происходит ослабление защитных сил, повышается восприимчивость к инфекционным заболеваниям и риск возникновения аллергических реакций (диатез, пищевая аллергия), нарушаются процессы пищеварения и усвоения всех пищевых продуктов. Дисбиоз кишечника обуславливает ухудшение клинического течения заболеваний – прогрессивно нарастает выраженность клинических симптомов, удлиняются сроки их существования, ухудшаются показатели результатов лечения и качество жизни пациентов, течение болезни часто становится рецидивирующим. Кроме того, дисбиоз способствует возникновению и распространению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, может быть причиной изменения биотрансформации и снижения эффективности нутриентов и лекарственных средств, что осложняет лечение больных.

Наиболее частыми микробиологическими признаками дисбиоза кишечника являются:

- изменение соотношений между аэробной и анаэробной микрофлорой;
- снижение содержания бифидобактерий, лактобактерий и бактероидов;
- изменение соотношений микроорганизмов в группах облигатных и факультативных представителей нормальной микрофлоры;
- увеличение общего количества кишечной палочки с измененными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных, безиндолных и др.); появление гемолизирующих эшерихий и стафилококков, отсутствующих в норме;
- экспансия микрофлоры за границы привычной зоны обитания, выражающаяся в синдроме избыточной колонизации тонкой кишки.

Микроэкологические расстройства, связанные с подавлением нормальной микрофлоры и снижением ее антагонистических свойств, приводят к избыточному росту условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые в благоприятных для себя условиях реализуют адгезивные, цитотоксические, энтеротоксические свойства и способность повышать лекарственную устойчивость.

Продукты метаболизма условно-патогенной микрофлоры (индол, скатол, сероводород и др.) и токсины снижают детоксикационную функцию печени, подавляют регенерацию слизистой оболочки, способствуют образованию опухолей, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспепсического синдрома. Воздействие бактериальных токсинов приводит к увеличению проницаемости слизистого барьера и повреждению эпителия слизистой оболочки кишечника. Проникшие через поврежденные мембраны энтероцитов макромолекулы нерасщепленных белков и сахаров являются причиной аллергических реакций и пищевой непереносимости.

Избыточное размножение патогенной микрофлоры создает так называемый банк генов, участвующих в формировании особо вирулентных клонов микроорганизмов, обладающих лекарственной устойчивостью к антибактериальным препаратам.

Клинические проявления дисбиоза включают местные (кишечные) симптомы и синдромы, а также системные нарушения, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунологическими нарушениями и др. (табл. 3).

Нарушением состава и функций микрофлоры человека могут быть обусловлены этиология и патогенез целого ряда различных клинических синдромов и состояний (Б.А.Шендеров, 2004):

- диареи, запоры, колиты, синдром раздраженной кишки;
- гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;

Таблица 3. Клинические проявления дисбактериоза

Симптомы со стороны ЖКТ	Отсутствие аппетита Тошнота Неприятный привкус во рту Боли в животе Отрыжка Метеоризм, вздутие живота Ощущение неполного опорожнения кишечника Жидкий стул или запор Чередование запора и диареи
Гиповитаминоз	Сухость кожи и слизистых, дерматит Заеды Выпадение волос
Аллергия	Высыпания на коже Зуд
Другие симптомы	Быстрая утомляемость, слабость Головные боли Нарушения сна

надцатиперстной кишки;

- гипо- и гипертензия;
- острая мезентериальная ишемия;
- гипо- и гиперхолестеринемия;
- коагулопатия;
- ревматоидный артрит, спондилоартрит, другие поражения суставов и соединительной ткани;
- злокачественные новообразования желудка, толстой кишки, молочной железы;
- нарушения менструального цикла;
- кариес;
- мочекаменная и желчно-каменная болезни;
- бронхиальная астма, атопические дерматиты, пищевая аллергия, другие аллергические проявления;
- портальная системная энцефалопатия;
- оппортунистические эндо- и суперинфекции различной локализации;
- подагра и другие нарушения водно-солевого обмена;
- сахарный диабет типа 2;
- бесплодие, преждевременные роды;
- неонатальная анемия, кахексия;
- снижение эффективности гормональных противозачаточных средств.

Принципы коррекции кишечного дисбиоза

Без сомнения, эффективная коррекция дисбиотических нарушений возможна лишь при комплексном подходе: устранении причин их возникновения (необходимо минимизировать, а по возможности – нейтрализовать, факторы, которые привели к изменениям кишечного микробиоценоза); проведении адекватного лечения основного заболевания, возникших секреторных (желудочная, панкреатическая и тонкокишечная секреции, желчеотделение) и моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения, а также собственно коррекции нарушений качественного и количественного состава микрофлоры кишечника.

Так как при кишечном дисбиозе страдает иммунная система, необходимо добиться мобилизации защитных сил организма с целью подавления роста патогенной микрофлоры. Для этого необходимо:

- снижение общей нагрузки на организм;
- рациональное питание;
- соблюдение правильного чередования работы и отдыха;
- полноценный сон, занятия физкультурой.

Без выполнения этих рекомендаций добиться успеха в лечении дисбиоза непросто.

Собственно коррекция дисбиоза состоит из двух этапов. *1 этап – микробная элиминация (селективная деконтаминация)*, направленная на уничтожение патогенной и условно-патогенной флоры, защиту организма хозяина от заражения экзогенными бактериями, проводится с использованием:

- энтеросорбентов;
- бактериофагов с узкой направленностью действия в отношении высеваемых видов микробов;
- противоинфекционных средств с преимущественно местным действием (нитрофураны, производные 8-оксихинолина и др.);
- пробиотиков конкурентного действия.

2 этап – нормализация флоры. На этом этапе используют:

- пребиотики;
- пробиотики.

Пребиотики – это препараты, не содержащие живых микроорганизмов, способные оказывать позитивный эффект на организм человека через стимуляцию роста или усиление метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника.

К пребиотикам предъявляются следующие требования:

- не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами ЖКТ;
- не должны всасываться в тонкой кишке;
- должны являться селективным субстратом для роста или метаболической активации одного вида или определенной группы видов микроорганизмов, резидентных для толстой кишки;
- должны быть безопасными при длительном применении.

Подобные характеристики имеют различные соединения:

- моносахариды и спирты (ксилит, сорбит, раффиноза и др.);
- полисахариды (пектины, декстрин, инулин);
- олигосахариды (лактоулоза, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и др.).

В качестве пребиотиков могут использоваться Хилак-форте (содержит продукты обмена нормальной микрофлоры), кальция пантотенат, парааминобензойная кислота, лизоцим.

Первым промышленно выпускаемым препаратом с пребиотическим эффектом стала лактулоза (дисахарид, изготавливаемый из лактозы). Пребиотическое действие лактулозы, активно применяющейся при лечении печеночной энцефалопатии и запоров, связано с ее бактериальной ферментацией бактериями толстой кишки до КЖК. КЖК выполняют важнейшие функции (см. выше) как на уровне целостного организма, так и локальные, в толстой кишке, усиливая рост бифидо- и лактобактерий.

Ключевое положение в коррекции нарушений микрофлоры кишечника в настоящее время занимают пробиотики – препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые при естественном способе введения в адекватных количествах оказывают благоприятное действие на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса. В настоящее время применение пробиотиков рассматривают как стратегическое направление медицины, призванное поддержать и восстановить здоровье человека.

Существуют принципиальные требования, предъявляемые к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- быть способны к колонизации кишечника;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

- обладать высокой жизнеспособностью и биологической активностью;
- обладать устойчивостью к физико-химическим факторам (кислотность, осмотический шок, температура, действие желчных кислот и т.п.);
- обладать антибиотикоустойчивостью;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильны по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Пробиотики не должны:

- угнетать нормальный микробиоценоз;
- обладать патогенностью.

Только доказавшие свою клиническую эффективность в контролируемых плацебо исследованиях штаммы могут быть использованы для производства пробиотиков.

Классификации пробиотиков основываются на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Выделяют следующие группы (поколения) пробиотиков:

Группа 1 – монокомпонентные: бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, биовестин и др., в их состав входит один конкретный штамм микроорганизма – представителя облигатной микрофлоры кишечника.

Группа 2 – препараты конкурентного действия (так называемые самоэлиминирующиеся антагонисты), вытесняющие условно-патогенные и патогенные микробы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К ним относятся нетипичных обитателей кишечника: *Bacillus subtilis* (Бактисубтил, Биоспорин, Споробактерин, Флонивин БС и др.), *Saccharomyces boulardii* (Энтерол).

Группа 3 – поликомпонентные препараты (симбиотики). Они состоят из нескольких штаммов бактерий (Ацилакт, Бифаид, Витафлор и др.) или из нескольких видов бактерий (Линекс, Полибактерин, Бифидин, Бификол и др.), находящихся в симбиотных отношениях, т.е. усиливающих действие друг друга.

Группа 4 – комбинированные препараты (синбиотики), в состав которых наряду с облигатными бактериями входят дополнительные вещества, обладающие пребиотическим действием (Бифилиз, Кипацид, Аципол, Нутролин В и др.).

Группа 5 – поликомпонентные комбинированные препараты. В их состав входят симбиотная облигатная флора и вещества с пребиотическим действием (Бифиформ, БИОН 3, Ламинолакт и др.).

Пробиотики, в состав которых входят симбиотные штаммы бактерий, аэробы и анаэробы, как правило, оказывают более многоплановое и мощное действие, чем монокомпонентные препараты. Различные отделы ЖКТ имеют свои микробиологические особенности. Однокомпонентные препараты не всегда могут вызвать полноценный лечебный эффект, так как работают только в определенных участках кишечника. Только поликомпонентные и комбинированные пробиотики могут эффективно осуществлять коррекцию изменений микробиоты по всей длине кишечника.

Положительное действие пробиотиков определяется в первую очередь активностью собственной микрофлоры, поддерживаемой вводимыми извне микроорганизмами. С другой стороны, и сами пробиотические микробы оказывают воздействие как на кишечник, так и на метаболические процессы в организме в целом, причем это действие во многом является сходным с таковым нормальной микрофлоры.

Механизм действия пробиотиков и возможности применения

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника. Их влияние более сложно и многопланово:

- прямое антагонистическое действие в отношении патогенной и условно-патогенной флоры;
- конкуренция за рецепторы для адгезии;
- конкуренция за питательные вещества и факторы роста;
- стимуляция иммунного ответа.

При приеме внутрь пробиотики колонизируют слизистую оболочку соответствующих отделов кишечника. Их конкурентное действие осуществляется благодаря способности синтезировать бактерицидные вещества (молочная кислота и КЖК, перекись водорода, сероводород); конкуренции за питательные вещества и факторы роста; снижению внутриполостного рН (молочная кислота); предотвращению адгезии и инвазии в слизистую оболочку патогенных микробов.

Способность адгезироваться к кишечному эпителию является важнейшим свойством пробиотиков. Адгезия к кишечному эпителию обеспечивает взаимодействие пробиотиков с иммунной системой кишечника. В конечном итоге это приводит к повышению колонизационной резистентности слизистой оболочки, способствует регенерации кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника. Показано, что при заболевании кишечника назначение пробиотика, содержащего лактобактерии, достоверно снижает кишечную проницаемость. Этому эффекту, в частности, способствует воздействие на Toll-подобные рецепторы, стимулирующие продукцию факторов восстановления слизистой оболочки. Собственно агонистами этих рецепторов являются компоненты пробиотических бактерий: липополисахариды, флагелины, липотейхоевая кислота. Кроме того, они стимулируют продукцию цитокинов через внутриклеточные сигнальные пути с активацией факторов транскрипции, в том числе нуклеарного фактора κ . Тем самым подавляются провоспалительные механизмы и осуществляется регуляция кишечного воспаления, повышается продукция противовоспалительного интерлейкина-10.

Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности при совместном применении LGG и *B. bifidum* адгезия нарастала до 39–40%. Это подтверждает наличие бактериального синергизма и делает предпочтительным применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков.

Способность пробиотиков оказывать воздействие на состояние кишечного эпителия позволяет рекомендовать их пациентам с хроническими заболеваниями кишечника, сопровождающимися воспалительными и дистрофическими изменениями его слизистой оболочки.

Пробиотики благоприятно влияют на ферментативную и моторную активность ЖКТ, оказывают детоксикационное действие, в том числе в отношении канцерогенов. Они стимулируют иммунные реакции (увеличивают титр антител, макрофагальную активность, активность Т-киллеров, продукцию интерферонов, концентрацию IgA).

Учитывая многообразие механизмов действия пробиотиков, их применение не ограничивается простой коррекцией кишечного биоценоза. Показания к их назначению достаточно широки:

- острые кишечные инфекции легкой и средней степени тяжести, особенно вирусные;
- затяжные диареи, обусловленные условно-патогенной флорой;
- антибиотикоассоциированные диареи – лечение и профилактика;
- инфекция *H. pylori* – на фоне и после эрадикации;
- лямблиоз – на фоне и после лечения;
- воспалительные заболевания кишечника – поддержание ремиссии;
- пищевая аллергия – лечение и профилактика;
- часто болеющие дети – на фоне и после лечения обострений хронических очагов инфекций, острых респираторных вирусных инфекций и их осложнений.

Клиническими показаниями к назначению пробиоти-

Таблица 4. Применение пробиотиков при заболеваниях органов пищеварения (А.М.Запруднов, Л.Н.Мазанкова)

Орган пищеварения	Степень обоснованности применения пробиотиков
Пищевод	+
Желудок и двенадцатиперстная кишка	++
Поджелудочная железа	+
Печень	++
Кишечник	+++

ков являются, в частности, вторичные нарушения микробиотоза на фоне инфекционных и неинфекционных заболеваний ЖКТ. Пробиотики эффективны при панкреатитах, гепатитах, холециститах, энтероколитах, синдроме раздраженной толстой кишки, нарушении кишечного всасывания, что позволяет рекомендовать их включение в комплекс терапии этих заболеваний (табл. 4).

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, один из главных – выживаемость. Пробиотическими свойствами обладают только живые микробы. Минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ. Как обеспечить доставку пробиотиков в кишечник в достаточной дозе?

Выживаемость бактерий зависит от технологии производства и условий хранения препарата. Жизнеспособность микрофлоры как в жидких, так и простых сухих формах препаратов может быть утрачена ранее официального срока. Для большинства пробиотиков, особенно для жидких лекарственных форм, требуются особые условия хранения, в частности температура. Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную флору (лишь 20–40% селективных штаммов выживают в желудке). В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы почти полностью погибают. Это может объясняться усиленным проницаемостью клеточной мембраны бактерий, которое возникает в ответ на воздействие желчных кислот. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков. Предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу.

Исключение составляют дети первого года жизни, которые из-за недостаточной выработки соляной кислоты в желудке могут получать пробиотики в незащищенном виде, но лучше во время еды, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность микрофлоры.

Учитывая различия в составе препаратов пробиотиков и строгие требования, которые предъявляются сегодня к ним, можно рекомендовать к применению у детей лишь те препараты, которые соответствуют этим требованиям и доказали свою клиническую эффективность и безопасность в рандомизированных исследованиях. Современный пробиотик должен иметь:

- живые бактерии штаммов, которые играют основную роль в поддержании нормобиоценоза:
 - *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus GG*;
 - *Bifidobacterium bifidum, longum, infantis*;
 - *Enterococcus faecium*;
- сочетание симбионтных микробов;
- антибиотикоустойчивость;
- кислотоустойчивость.

Этими свойствами обладают лишь немногие препараты. Примером пробиотика, отвечающего перечисленным требованиям, может служить *Линекс*, высокая пробиотическая эффективность которого подтверждена длительным опытом клинического применения как в нашей стране, так и за рубежом.

Линекс содержит выделенные у здоровых людей живые лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis uliberorum*, нетоксигенный молочно-кислый *Enterococcus faecium*. Микроорганизмы, входящие в состав препарата, заключены в желатиновую капсулу, которая растворяется в желудке. Однако вследствие высокой кислотоустойчивости всех компонентов препарата бактерии не разрушаются в желудке, и препарат способен оказывать пробиотическое действие на всех уровнях ЖКТ. В 1 капсуле препарата содержится не менее $1,2 \times 10^7$ КОЕ бактерий. Такое количество жизнеспособных штаммов гарантируется на всем протяжении срока годности препарата. Сбалансированность состава *Линекса* подтверждается прежде всего тем, что его компоненты позволяют обеспечить нормализацию физиологических функций микрофлоры во всех отделах кишечника – от тонкой кишки до прямой (энтерококки преимущественно заселяют тонкую кишку, лактобактерии – нижние ее отделы и толстую кишку, а бифидобактерии – толстую кишку). Лактобактерии могут колонизировать даже желудок, что имеет важное значение для их антагонистического действия в отношении *H.pylori*.

В состав *Линекса* входят штаммы микроорганизмов, которые имеют природную резистентность ко многим антибиотикам, причем показано, что переноса резистентности к другим микроорганизмам не происходит. Данные свойства *Линекса* позволяют применять его с первых дней антибиотикотерапии.

Комбинация микроорганизмов, входящих в состав *Линекса*, обеспечивает его бактерицидное и антидиарейное действие. Лакто- и бифидобактерии являются продуцентами молочной кислоты и составляют основу облигатной кишечной микрофлоры. Они восстанавливают нарушенный баланс микрофлоры, обеспечивают ее стабилизацию и целостность эпителиальных клеточных образований, стимулируют иммунологические функции слизистой оболочки ЖКТ. Лактобактерии синтезируют разнообразные соединения, угнетающие жизнедеятельность многих патогенных микроорганизмов, включая вирусы, бактерии (кишечная и синегнойная палочки, золотистый стафилококк, сальмонеллы, шигеллы, протей, клебсиеллы, серрации, холерный вибрион и др.), грибы *Candida albicans* и некоторые простейшие (например, лейшмании). Бифидобактерии также препятствуют размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника, преимущественно за счет образования органических кислот и снижения pH в кишечнике. Они лучше лактобактерий защищают слизистую оболочку кишечника и подавляют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в толстой кишке, где сосредоточено их основное количество. Энтерококки осуществляют метаболизм бродильного типа, ферментируют разнообразные углеводы с образованием в основном молочной кислоты (но не газа) и снижают pH до 4,2–4,6. Считают, что они оказывают более выраженное иммуномодулирующее действие, чем другие основные представители нормальной микрофлоры.

Помимо этого, бактерии, содержащиеся в *Линексе*, участвуют в синтезе различных витаминов (В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, биотин, РР, К, Е, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота). Снижая pH кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция и витамина D, нормализуют пищеварительную функцию путем ферментативного расщепления белков, жиров и сложных углеводов, в том числе при лактазной недостаточности. Под влиянием бифидобактерий белки и углеводы, не всосавшиеся в тонкой кишке, подвергаются более глубокому расщеплению в толстой кишке. Компоненты *Линекса* участвуют в метаболизме желчных кислот (в образовании стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот, реабсорбции желчных кислот). У грудных детей бифидобактерии, содержащие фермент фосфопротеинфосфатазу, способствуют перевари-

ванию казеина молока. Сбалансированный состав *Линекса* способствует осуществлению и других функций нормальной микрофлоры (см. табл. 2). Препарат достаточно эффективен в устранении гиповитаминозов и дефицита микроэлементов.

Эффективность и безопасность компонентов *Линекса*, их комбинации и непосредственно самого препарата доказаны в клинических исследованиях при различных заболеваниях: бактериальных и вирусных кишечных инфекциях, включая ротавирусный гастроэнтерит; антибиотикоассоциированной диарее; антихеликобактерной терапии; других поражениях ЖКТ – при колите, диарее путешественников, синдроме избыточного роста бактерий, синдроме раздраженной толстой кишки, послеоперационных инфекциях, а также в качестве средства профилактики воспаления дистальных отделов тонкой кишки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, перенесших проктоколэктомию (pouchitis). Перспективным представляется применение *Линекса* для лечения печеночной энцефалопатии, в патогенезе которой важную роль играет микрофлора.

Достоинством компонентов *Линекса* являются не только их доказанная эффективность и безопасность. Безопасность пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобацилл опасений не вызывает. Авирулентность штамма энтерококка требует доказательства. Ключевым критерием для отличия энтерококков, полезных для человека, от патогенных энтерококков является наличие или отсутствие у штамма генов патогенности. Российские исследователи не обнаружили в геноме энтерококка, входящего в состав *Линекса*, известные для патогенных клинических изолятов энтерококков гены вирулентности: gelE (gelatinize), sprE (serine protease), esp (extracellular surface protein), fsrB (virulence factor regulator), asa1 (aggregation substance). Безопасность этого штамма также подтверждена в опытах на лабораторных животных и в рандомизированных клинических исследованиях. Энтерококки, содержащиеся в *Линексе*, обладают еще более высокой резистентностью к антибиотикам, чем лактобациллы и бифидобактерии.

Микроорганизмы, входящие в состав *Линекса*, не поступают в системный кровоток, поэтому случаев бактериемии при его применении не описано. Более того, при широком многолетнем применении препарата побочных эффектов не зарегистрировано, а единственным противопоказанием к его применению является гиперчувствительность. *Линекс* не оказывает тератогенного действия. Его безопасность и хорошая переносимость позволяют применять препарат у беременных и кормящих грудью женщин, у детей, включая новорожденных, лиц пожилого возраста. Технология производства *Линекса* соответствует всем требованиям, предъявляемым к производству пробиотиков, что также является гарантией его качества.

Линекс показан при любых проявлениях дисбиоза у детей и взрослых, включая диарею, диспепсию с запором, метеоризмом, тошнотой, рвотой, срыгиванием и болью в животе. Его применяют при диарее вирусной и бактериальной природы, хронических заболеваниях ЖКТ, протекающих с явлениями дисбиоза, для профилактики и лечения дисбиоза, возникающего на фоне терапии антибиотиками и химиотерапевтическими средствами.

Таким образом, пробиотики играют важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний, прежде всего патологии ЖКТ. Им отводится важная роль в решении проблем антибиотикорезистентности. Продолжающиеся клинические исследования могут стать основой для расширения показаний к их применению. В арсенале врача имеется достаточно большое количество препаратов-пробиотиков. Выбор конкретного средства должен основываться на знании характера нарушения микрофлоры, особенностей состава препарата, возможностей его взаимодействия с антибиотиками.

Литература

1. Александрович Н.Ж., Пирогова З.И. Нарушения микробного пейзажа человека и пути их коррекции. *Клин. питание*. 2005; 2: 43–6.
2. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. *Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма. Антибиотики и химиотер.* 2000; 2: 28–35.
3. Бельмер С.В. *Применение пробиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры кишечника. Учебно-методическое пособие.* М., 2005.
4. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. *Дисбактериозы кишечника у взрослых.* М., 2003.
5. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. *Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. Учебно-методическое пособие.* СПб., 2003.
6. *Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению.* Под ред. Е.И.Ткаченко, А.Н.Суворова. СПб.: СпецЛит, 2007.
7. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. *Микробная флора кишечника и пробиотики. Методическое пособие.* М., 2001.
8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. *Пробиотики. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения.* Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: Литтерра, 2003; с. 132–7.
9. Корниенко Е.А. *Современный подход к коррекции кишечной микрофлоры у детей. Методическое пособие для врачей.* СПб., 2007.
10. Косенко И.М., Пирогова З.И. *Обоснование алгоритма коррекции кишечной микрофлоры у детей. Методическое пособие для врачей.* СПб., 2008.
11. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Захаренко С.М. *Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы. Учебно-методическое пособие.* М., 2006.
12. Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. *Дисбиоз кишечника у детей и взрослых (про- и пребиотики). Методическое пособие для врачей.* СПб., 2007.
13. Рymarчук Г.В., Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Тюрина Т.К. *Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении). Лекция для врачей.* М., 2007.
14. Рябчук Ф.Н., Александрова В.А. *Нарушения микробиоценоза у детей. Адекватная корригирующая терапия. Учебное пособие для врачей.* СПб., 2004.
15. Шевяков М.А., Архипова Е.И., Александров И.В. *Дисбиоз кишечника (клиническое значение и коррекция). Учебное пособие.* Великий Новгород, 2007.
16. Шостакович-Корецкая Л.Р., Кривуша Е.Л., Чергинец А.В. *Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата Ликнекс. Укр. мед. журн.* 1999; 2: 6–14.
17. Яковенко Э.П. *Дисбактериоз кишечника. Леч. дело.* 2004; 3: 3–8.
18. Faber SM. *Are probiotics useful in irritable bowel syndrome?* *J Clin Gastroenterol* 2003; 37 (1): 93–4.
19. McCracken VJ, Gaskins HR. *Probiotics and the immune system. Probiotics – a critical review.* Tannoek G.W. ed. Wymondham: Horizon Scientific Press, 1999; p. 85–111.
20. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A et al. *Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors.* *Nat Med* 2007; 13: 35–7.
21. Zhao HY, Wang HJ, Lu Z. *Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis.* *Chin J Dig Dis* 2004; 5 (2): 64–7.

Лактазная недостаточность у детей

М.Л.Бабаян

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Лактазная недостаточность (ЛН) – врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся снижением активности или отсутствием фермента лактазы. Лактаза наряду с мальтазой и сахаразой относится к дисахаридазам, которые в тонкой кишке расщепляют дисахариды до моносахаридов. При этом сахароза под воздействием сахаразы расщепляется до глюкозы и фруктозы, лактоза расщепляется лактазой до глюкозы и галактозы, мальтоза – мальтазой с образованием двух молекул глюкозы. Моносахариды всасываются в тонком кишечнике путем активного транспорта без предварительного расщепления.

Недостаточная активность дисахаридаз приводит к развитию синдрома мальабсорбции (см. рисунок). При этом возникающая при дисахаридазной недостаточности диарея является осмотической и обусловлена накоплением в просвете кишки осмотически активных нутриентов (дисахаридов), что вызывает выход воды в полость кишки по осмотическому градиенту и увеличение массы жидкого химуса.

Следует отметить, что лактазная недостаточность является наиболее часто встречающейся патологией тонкой кишки, для которой характерно развитие синдрома нарушенного переваривания и всасывания.

Известно, что лактоза содержится во всех молочных продуктах (см. таблицу). Это фактически единственный сахар коровьего молока (98%), его концентрация составляет 4,5–5,0 г/100 мл (в грудном молоке – 6,0–7,0 г/100 мл). Лактоза составляет около 80–85% углеводов грудного молока. Лактоза – основной сахар в питании новорожденных, обеспечивающий около 40% его энергетических затрат.

Таким образом, наибольшую значимость проблема ЛН имеет для детей раннего возраста, так как в этот возрастной период молочные продукты составляют значительную долю в диете, а на первом году жизни являются основным продуктом питания.

Распространенность ЛН у взрослых различается в разных регионах: в Швеции, Дании – 3%, Финляндии, Швейцарии – 16%, Англии – 20–30%, Франции – 42%, странах Юго-Восточной Азии, среди афро-американцев США – 80–100%, Россия – 16–18% [1].

