

Роль пробиотиков в профилактике и лечении дисбиотических нарушений после антибиотикотерапии

О.М.Антоненко

Консультативно-диагностическое отделение ОАО «ЭТИРК», Москва

Широкое применение антибактериальной терапии, как все прогрессивное и эффективное, имеет, к сожалению, и свою обратную сторону. Речь идет о вмешательстве и нарушении нормальной жизнедеятельности одной из значимых составляющих человеческого организма – микробной популяции. 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 [1–3]. Давно доказано, что мы не имеем права игнорировать благополучие и потребности столь впечатляющей популяции. Сведений о природе микробиоценоза кишечника, по-видимому, достаточно для понимания его функционирования как физиологически активного органа человека.

Основная масса нормальных кишечных бактерий фиксирована к специфическим рецепторам энтероцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), образуя микроколонию (мукозная, пристеночная микрофлора), и лишь незначительная ее часть находится в свободном состоянии в просвете кишки (внутрипросветная микрофлора). Нормальная кишечная микрофлора оказывает неоспоримые и жизненно важные физиологические эффекты [1–5]. Кишечные бактерии выполняют функцию детоксикации и выведения эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активацию лекарственных соединений, образования сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров. Их жизнедеятельность обеспечивает стимуляцию местного иммунитета, образование иммуноглобулинов, повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам), ингибирование роста патогенов, перехват и выведение вирусов. Поэтому при определенной продолжительности дисбиоза возникают кишечная диспепсия (броидильная и гнилостная), метаболические нарушения, бактериальная и микотическая эндогенная интоксикация и сенсбилизация, отягощенное течение иммунодефицитных, аллергических и аутоиммунных синдромов [1, 7]. Есть данные об осложненном течении воспалительных (аутоиммунных) заболеваний кишечника в результате нарушения дифференцировки нативных Т-хелперов из-за нарушенной стимуляции последних дендритными клетками кишечника при дисбиозе.

Кишечные микроорганизмы участвуют в метаболизме белков, в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул, регуляции перистальтики кишечника. Кроме того, они выступают как надежное хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов.

Также микробы синтезируют в своих клетках многие необходимые человеку вещества – витамины, ферменты, незаменимые аминокислоты и др. Состав микрофлоры каждого биотопа пищеварительного тракта различается, но остается постоянным, что связано со способностью бактерий фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки. В слизистой оболочке тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии преимущественно аэробной флоры, в то же время в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов [5, 8, 9]. Плотность заселения стенки кишечника увеличивается от проксимального отдела к дистальному: в подвздошной кишке она в 2 раза меньше, а в толстой в 1,5 раза больше, чем в тощей. Также различается

и видовой состав микрофлоры. Если в двенадцатиперстной и тощей кишке доминируют стрептококки, лактобациллы и вейлонеллы, то в повздошной – кишечная палочка и анаэробные бактерии.

Кишечную микрофлору принято подразделять на облигатную (синонимы: главная, резидентная, индигенная, аутохтонная), факультативную (сапрофитная и условно-патогенная) и транзиторную (случайная). Облигатная микрофлора состоит из анаэробных микроорганизмов (бифидо, пропионобактерии, пептострептококки) и аэробных микроорганизмов (лактобактерии, энтерококки и эшерихии). Факультативная флора представлена как сапрофитными кокками (пепто-, стафило-, стрепто-), так и другими микроорганизмами, такими как бактероиды, бациллы, дрожжевые грибы. К условно-патогенным энтеробактериям относятся представители семейства кишечных бактерий: клебсиеллы, протей, цитробактеры, энтеробактеры и др.

В зависимости от характера метаболизма принято различать амилолитические и протеолитические бактерии. Амилолитические бактерии (бифидобактерии, лактобактерии и др.), составляющие основную массу микробных клеток толстой кишки, используют в своей жизнедеятельности пищевые углеводные субстраты и полисахариды кишечной слизи. Функции, выполняемые амилолитическими микробами, являются полезными для организма хозяина; они поддерживают гомеостаз и нейтрализуют негативные влияния протеолитической микрофлоры.

Большинство протеолитических микроорганизмов является условно-патогенными штаммами (бактероиды, протей, эшерихии, клостридии и др.). Эти бактерии используют в качестве питательного субстрата продукты гидролиза белка и в качестве конечных метаболитов своей жизнедеятельности образуют токсичные вещества (аммиак, ароматические аминокислоты, эндогенные канцерогены, сульфиды и др.), тем самым способствуя развитию воспаления, диареи, неоплазий [1, 2, 4, 5, 7, 9–11]. В сущности кишечный дисбиоз от колита отличает только отсутствие инвазии возбудителя в слизистую оболочку. Однако нельзя быть достаточно категоричными в разделении кишечных бактерий на «полезные» и «вредные». Все микробы, обитающие в организме человека, одновременно относятся к этим двум категориям. Любой из них может быть причиной воспалительных процессов. Даже лактобациллы и бифидобактерии оказываются причиной, например, гнойничковых поражений кожи промежуточного организма – это состояние равновесия. Устойчивый дефицит одних видов бактерий и как следствие избыточный рост другой микробиоты ведут к возникновению различных дисбиотических состояний.

При патологических состояниях происходит изменение состава микроорганизмов биопленки, т.е. пристеночной микрофлоры, что принято называть дисбактериозом кишечника.

В российском отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. «Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003) под дисбактериозом 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.

За рубежом для обозначения проблем дисбиоза кишечника чаще используют другие термины, например «антибиотико-ассоциированная диарея» или «синдром инте-

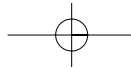


Таблица 1. Степень чувствительности бифидобактерий к антибактериальным препаратам разных групп

Антибиотик	Бифидобактерии	Антибиотик	Бифидобактерии
Бензилпенициллин	+++	Канамицин	-
Ампициллин	+++	Мономицин	-
Ампиокс	+++	Неомицин	-
Оксациллин	++	Тобрамицин	-
Карбенициллин	+++	Тетрацилин	+++
Клиндамицин	++++	Стрептомицин	-
Гентамицин	++	Левомецетин	++
Цепорин	+++	Леворин	-
Кефзол	+++	Ниститан	-
Клафоран	+++	Фуразолидон	-
Фортум	+++	Сульфаниламиды	-
Эритромицин	+++	Бисептол	+++
Олеандомицин	+++	Линкомицин	+++

Примечание: «++++» – очень чувствительны, «+++» – чувствительны (погибают), «++» – умеренно устойчивы (частично погибают), «-» – устойчивы (выживают).

стинального избыточного микробного роста». Термин «дисбиоз» хотя и существует уже более 90 лет, не всеми признан и, что особенно важно, не всеми понимается одинаково. Следует отметить, что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра «дисбактериоз» не выделен как самостоятельная нозологическая форма.

Как уже говорилось, ведущую роль в возникновении дисбактериоза играют антибиотики. Причем у каждого класса антибактериальных препаратов имеется своя точка приложения в рамках кишечного биоценоза. Ампициллин, например, существенно подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин нормальную микрофлору подавляет в минимальной степени, но способствует некоторому увеличению популяции представителей *Enterobacteriaceae*. Комбинированный препарат амоксициллина и клавулоновой кислоты на микробиоценоз кишечника влияет сходным образом. В целом современные пенициллины не способствуют размножению грибов и *C. difficile*. Перорально принятые цефподоксим, цефпрозил и цефтибутен способствуют росту численности *Enterobacteriaceae* в кишечнике, тогда как цефаклор и цефрадин практически не оказывают влияния на кишечную микрофлору. В то же время применение цефиксима ведет к значительному снижению анаэробных микроорганизмов. Большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов рода *Enterobacteriaceae* и в меньшей степени – энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile* (табл. 1).

По данным литературы, антибиотикоассоциированная диарея встречается приблизительно у 5–10% пациентов, получавших ампициллин, у 10–25% – комбинацию амоксициллина с клавулоновой кислотой, у 15–20% – цефиксим и 25% – другие антибиотики.

Наиболее тяжелым является *C. difficile*-ассоциированный колит и крайнее его проявление – псевдомембранозный колит, связанные, как следует из названия, с избыточным размножением в кишечнике *C. difficile*. Чаще всего *C. difficile*-ассоциированный колит развивается при применении клиндамицина или линкомицина, полусинтетических пенициллинов, реже – цефалоспоринов с широким спектром антибактериального действия. Наиболее опасны в аспекте развития кишечного дисбиоза следующие группы антибиотиков: широкоспектральные антибиотики (пенициллины широкого спектра, особенно «защищенные» – амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам и др.), линкозамиды; цефалоспорины, особенно 3-й генерации (цефотаксим, цефаперазон, цефтриаксон, цефтазидим, цефтибутен, цефподоксим, просектил); тетрациклины; антибиотики с интенсивной концентрацией в собственной пластинке кишечника; сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (фталазол, сульгин, фтазин) [3, 4, 7].

Следует отметить, что макролидные антибиотики, в целом, мало влияющие на нормальную микрофлору, доволь-

но часто вызывают антибиотикоассоциированную диарею за счет мотилиноподобного эффекта.

Показано, что применение фторхинолоновых антибиотиков (ципрофлоксацин, норфлоксацин, спарфлоксацин) имеет относительно низкий риск развития антибиотикоассоциированной диареи. Впрочем, последнее не относится к фторхинолонам, имеющим антимикробную активность в отношении анаэробной микробиоты (моксифлоксацин и др.).

Один из самых частых вариантов дисбиоза кишечника – кандидозный (согласно другой терминологии «дисбиоз кишечника с избыточным ростом грибов рода *Candida*, или «неинвазивный кандидоз кишечника»). Это связано с тем, что современные антибиотики отличаются высокой антибактериальной эффективностью и широким спектром антибактериального действия, однако не действуют на дрожжеподобные грибы и, более того, угнетают естественного антагониста грибов – резидентную микробиоту.

Эти данные позволяют более внимательно и избирательно выбирать методы профилактики и лечения кишечного дисбиоза во время и после антибиотикотерапии.

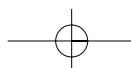
Диагностика

Конечно, существуют достаточно информативные и доступные методы диагностики нарушения кишечной микрофлоры. Наиболее применяемые методы диагностики состояния микробиоценоза – бактериологическое исследование кала, диагностика с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), хромато-масс-спектрометрия и исследование микробных метаболитов [1, 9, 12].

При проведении бактериологического исследования кала количество определяемых показателей колеблется от 14 до 25 в зависимости от оснащения лаборатории. Основным достоинством метода является точная верификация патогенных бактерий, семейства кишечных. Кроме того, метод достаточно доступен, что позволяет его иметь в арсенале практически любой медицинской лаборатории. Важнейшим недостатком этого метода является преимущественная оценка внутрипросветной и транзитной флоры, а основная (пристеночная) микрофлора, которая и определяет функционирование микробиоты, оказывается вне поля зрения. Однако именно в мукозном слое, облегающем слизистую оболочку кишечника, происходит усвоение пищевого химуса, поступающего из желудка, необходимых питательных веществ клетками эпителия кишечной стенки и дополнительная продукция микроорганизмами большого числа биологически активных веществ: ферментов, витаминов, антибиотиков, иммуностимуляторов, а также токсинов и метаболитов, вредных для человека (табл. 2).

Фактически это дорогостоящее (тем более, что тестирование рекомендуется делать в динамике), трудоемкое исследование с невысокой отдачей.

В основе метода определения видов микроорганизмов с помощью ПЦР лежит комплиментарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляе-



мое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией. Метод отличает быстрота выполнения. Однако возможность верификации лишь ограниченного круга условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов позволила использовать этот метод в основном для диагностики инфекционной патологии [1, 4, 13, 14].

Для полноценного контроля и управления микробиотой кишечника необходим количественный метод анализа ее состава непосредственно в среде обитания, избежав необходимости предварительно культивировать их на искусственных средах. Это оказалось возможным сделать с помощью метода газожидкостного хроматографического анализа в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС).

Поскольку хроматограф соединен в едином приборе с масс-спектрометром и снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, сам процесс анализа занимает 40 мин. Его результатом является определение состава микробных маркеров с точностью 2%. Вместе с пробоподготовкой и расчетом состава микробного сообщества по отдельной программе стандартная процедура контроля 170 микроорганизмов в пробе занимает около 5 ч.

Метод детектирования микроорганизмов по маркерам жирных кислот сродни генетическому (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и др.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза жирных кислот в митохондриях по матричным РНК.

Поэтому профиль жирных кислот бактерий является их визитной карточкой или фингерпринтом, как отпечатки пальцев людей. Он так же консервативен, как строение ДНК, но и так же подвержен мутациям под воздействием факторов окружающей среды [1].

При использовании этого метода накоплена информация по пристеночной микрофлоре тощей, подвздошной и ободочной кишки путем ГХ-МС-анализа микробных маркеров в биоптатах, получаемых в отделении патологии тонкого кишечника ЦНИИГ, возглавляемом профессором А.И.Парфеновым, при исследованиях здоровых добровольцев и больных с синдромом раздраженного кишечника и антибиотикоассоциированной диареей.

Эти исследования впервые позволили установить характер распределения микроорганизмов по отделам кишечника. Их сопоставление с анализом фекалий у тех же пациентов показало, что адекватно динамике заболевания и лечения пробиотиками меняется только пристеночная микробиота. Микрофлора фекалий каких-либо корреляций с процессом не обнаруживает, что еще раз подтверждает специфичность и информативность исследования [1, 2, 5].

Лечение

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

В связи с этим при лечении дисбактериоза кишечника используются следующие группы препаратов: антибактериальные средства и антисептики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, пищеварительные ферменты, регуляторы моторики кишечника, стимуляторы реактивности организма.

Применение антибиотиков должно быть оправданным, так как они сами могут оказывать пагубное влияние на симбионтную микробную флору толстого кишечника. Антибактериальные средства желателно применять при наличии абсолютных показаний, таких как бактериемия и уrosepsis энтерогенного сепсиса, причиной которых является дисбактериоз. Лечение антибактериальными препаратами должно быть кратковременным – 5–7 дней с учетом вида условного патогена, преобладающего в биоценозе, и его индивидуальной чувствительности.

Выбор антибиотика должен осуществляться дифференцировано: в случае необходимости только селективной деcontaminации кишечной микрофлоры предпочтительно применение препарата, не всасывающегося из кишечника; при вторичных очагах инфекции внекишечной локализации необходимо использовать антибиотик как локально, так и резорбтивного действия.

Из противомикробных средств назначают кишечные антисептики: интетрикс (тихинол + тилброхинол), нифуроксазид (эрцефурил), макмирор (нифурател), фуразолидон и другие, аминогликозидные и макролидные антибиотики, монобактамы, пенициллины, цефалоспорины, противогрибковые препараты, а также нитроимидазолы, фторхинолоны с учетом чувствительности патогенной флоры. Длительность курса составляет 5–12 дней в зависимости от клинических проявлений и используемых препаратов. В дальнейшем в зависимости от характера изменений микрофлоры необходимо полностью восстановить нарушенный биотоп кишечника с помощью поликомпонентных или комбинированных пробиотиков или пребиотиков. Курс пре- и пробиотиков назначается на 7–10–12–21-й день в зависимости от препарата. По показаниям назначается симптоматическая терапия, которая может продолжаться и в сочетании с пробиотиками: иммунотерапия, витаминотерапия, ферментные препараты, прокинетики, антацидные препараты, сорбенты, десенсибилизирующие средства [2, 9, 11, 14].

Самым физиологичным в лечении дисбиотических состояний является применение биотерапевтических препаратов.

Идея корректирующего влияния на внутреннюю среду организма человека путем целенаправленного изменения состава микрофлоры принадлежит основоположнику отечественной и мировой микробиологии лауреату Нобелевской премии И.И.Мечникову (1908 г.). Именно ему принадлежит открытие: «Многочисленные разнообразнейшие ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека». Предложенный им метод энтерального введения живых культур молочнокислых бактерий в качестве антагонистов гнилостных микробов явился фундаментом современных работ по созданию биопрепаратов. Лактобациллин И.И.Мечникова представлял собой сквашенное молоко, получаемое в результате жизнедеятельности культур болгарской палочки и молочнокислого стрептококка, выделенных из йогурта.

Тем не менее большое разнообразие диетических продуктов, содержащих различные штаммы пробиотических бактерий, в основном можно использовать только с профилактической целью. К сожалению, рекламные заверения в том, что «кисло-молочные» пробиотические штаммы легко колонизируют кишечник и легко выживают в организме человека, не соответствуют научным фактам. По данным исследования De Champs и соавт. (2003 г.), штаммы лактобацилл из кисло-молочных продуктов либо не достигают кишечника, либо живут в нем только несколько дней.

Поэтому для коррекции дисбиоза кишечника, вызванного применением антибактериальных препаратов, необходимо назначать специальные медикаментозные средства.

Препараты, применяемые для восстановления нормальной микрофлоры кишечника, принято подразделять на 3 группы: пробиотики, пребиотики и симбиотики [1, 4, 8, 9, 14–16].

Пробиотики – живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма-хозяина через стабилизацию и оптимизацию функций его нормальной микрофлоры [4, 8, 9, 17].

Пробиотики оказывают прямой антагонистический эффект в отношении условно-патогенных бактерий, повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек, способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника. Важным механизмом действия пробиотиков является стимуляция иммунного ответа.

Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (содержащие бифидо-, лакто- или колибактерии), поликом-

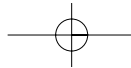


Таблица 2. Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у здоровых людей (количество бактерий в 1 г содержимого кишечника)

Группа микроорганизмов	Дети первого года жизни	Дети старше 1 года и взрослые	Пожилые люди
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	10^9-10^{10}	10^9-10^{10}
Лактобактерии	10^6-10^7	10^7-10^8	10^6-10^7
Бактероиды	10^7-10^8	10^9-10^{10}	$10^{10}-10^{11}$
Молочно-кислый стрептококк	10^7-10^8	10^6-10^7	10^7-10^8
Энтеробактерии	10^6-10^7	10^7-10^8	10^5-10^8
Фузобактерии	$<10^6$	10^8-10^9	10^8-10^9
Эубактерии	10^6-10^7	10^9-10^{10}	10^9-10^{10}
Пептострептококки	$<10^5$	10^9-10^{10}	10^{10}
Клостридии	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
<i>E. coli</i> типичные	10^7-10^8	10^7-10^8	10^7-10^8
<i>E. coli</i> лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
<i>E. coli</i> гемолитические	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	$<10^2$	$<10^2$	$<10^2$
Стафилококк сапрофитный	$<10^5$	10^4-10^5	$<10^4$
Неферментирующие бактерии	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Грибы рода <i>Candida</i> , плесневые грибы	$<10^3$	$<10^5$	$<10^5$

понентные, содержащие более одного вида флоры в одном препарате, и комбинированные, в состав которых входят также пребиотики и другие биокомпоненты (факторы роста, размножения, питания, адгезии и т.д.) (табл. 3).

В России зарегистрировано несколько бифидосодержащих препаратов, которые применяются для лечения дисбактериоза в течение 2–3 нед.

Составляющим этих препаратов являются живые бифидобактерии, которые обладают антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий; основное назначение – обеспечение быстрой нормализации микрофлоры кишечного тракта. Быстрое заселение кишечника бифидобактериями способствует нормализации количественного и качественного состава микрофлоры и стимулирует репаративный процесс в слизистой оболочке кишечника [4, 9, 10, 14]. Ряд преимуществ имеют препараты с кислотоустойчивыми капсулами, т.е. не растворяющиеся соляной кислотой и пепсином. Этим обеспечивается высвобождение в кишечнике высоких концентраций содержащихся в препаратах бактерий практически без их инактивации на уровне желудка. Немаловажным преимуществом является наличие в капсулах специфических факторов, которые, освобождаясь в кишечнике, ускоряют и усиливают его колонизацию бифидобактериями и энтерококками, причем бифидобактерии колонизируют толстую, а энтерококки – и толстую, и тонкую кишку.

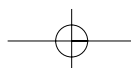
Не менее важное место занимают лактосодержащие препараты. Действующим началом этих препаратов являются живые лактобациллы, обладающие широким спектром антагонистической активности за счет продукции органических кислот, микробного лизоцима, перекиси водорода и разных антибиотических веществ. Лактобациллы синтезируют разные ферменты и витамины, принимающие участие в пищеварительной деятельности ЖКТ, обладают иммуномодулирующим действием, важным для восстановления естественных иммунных факторов защиты организма [4, 8, 10, 17]. Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей (от 2 нед до 1,5 мес). Жидкие препараты представляют собой микробную массу бактерий в живой активной форме и имеют ряд преимуществ перед сухими: бактерии находятся в активном состоянии и способны к колонизации ЖКТ уже через 2 ч после попадания в организм; жидкие препараты, кроме бактерий, содержат продукты их жизнедеятельности – незаменимые аминокислоты, органические кислоты, интерферонстимулирующие вещества. По данным И.Н.Ручкиной и соавт., после назначения в течение 3 нед пробиотического продукта, содержащего лактобактерии, наблюдается увеличение содержания секреторного IgA в слюне более чем в 2 раза, а также снижение уровня про-

воспалительных цитокинов IL-6 и ферритина сыворотки крови [2].

Одним из комбинированных препаратов, содержащих аэробные и анаэробные штаммы пробиотических бактерий, является Линекс. Капсула Линекса (1 г) содержит минимально $1,2 \times 10^7$ живых молочно-кислых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecium*.

Результаты клинических исследований показали, что препарат Линекс отвечает основным требованиям, предъявляемым к пробиотикам, которые должны иметь натуральное происхождение, адгезироваться к слизистой оболочке и колонизировать кишку, обладать антагонизмом к патогенным бактериям, иметь клинически подтвержденный эффект и быть безопасным при использовании [1, 9]. Линекс обладает рядом преимуществ, выделяющих его из группы пробиотиков: препарат содержит полноценный комплекс бактерий – представителей естественной микрофлоры всех отделов кишечника. Линекс может быть использован для восстановления микробного состава во всех отделах кишечника, учитывая, что входящие в состав препарата лактобактерии и энтерококки адгезируются и колонизируют преимущественно тонкую, а бифидобактерии – толстую кишку. Входящие в состав Линекса компоненты поддерживают и регулируют физиологическое равновесие кишечной микрофлоры, создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных микроорганизмов; участвуют в синтезе витаминов B_1 , B_2 , PP, фолиевой кислоты, витаминов К и Е, аскорбиновой кислоты, обеспечивают потребность организма в витаминах B_6 , B_{12} и биотине, улучшают всасывание железа, кальция, витамина D, участвуют в метаболизме желчных кислот. Молочно-кислые бактерии осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров и сложных углеводов (в том числе при лактазной недостаточности у детей). При этом невсосавшиеся в тонкой кишке углеводы и белки подвергаются более глубокому расщеплению анаэробами и всасыванию в толстой кишке. Бактерии, входящие в состав препарата, улучшают переваривание белков у грудных детей (фосфопротеинфосфатаза бифидобактерий участвует в метаболизме казеина молока) [1, 7, 8, 13].

Особенно важно, что входящие в состав препарата бактерии обладают устойчивостью к антибиотикам групп пенициллина, линкомицина, аминогликозидов, тетрациклина, а также сульфаниламидам, что позволяет в ряде случаев назначать препарат одновременно с антибиотиками с целью предотвращения развития у ряда больных антибиотикоассоциированной диареи и дисбиоза кишечника при длительном применении антибактериальных препаратов. Линекс выпускается в капсулах и удобен в применении. Взрослым препарат назначают по 2 капсулы 3 раза в сутки (запивается небольшим количеством жидкости).



Проблема применения пробиотиков зависит как от их клинической эффективности, так и безопасности. Необходимо помнить, что у некоторых пациентов пробиотический штамм иногда становится возбудителем инфекции, поэтому такими строгими являются требования, предъявляемые к биопрепаратам.

Требования к биопрепаратам (производственным штаммам микроорганизмов):

- наличие полезного воздействия на организм-хозяина, подтвержденного лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;
- штаммы должны быть идентифицированы с учетом генетических признаков;
- при длительном использовании они не должны вызывать побочных эффектов; штаммы должны быть непатогенными и нетоксичными;
- наличие колонизационного потенциала, т.е. сохранение в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного действия (должны быть устойчивыми к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемым эндогенной микрофлорой с адгезией к эпителию соответствующих слизистых оболочек);
- наличие выраженной антагонистической активности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- наличие стабильных характеристик как в клиническом, так и в технологическом плане (обладать производственно-ценными свойствами);
- наличие высокой скорости роста и размножения в условиях, близких к таковым в кишечном тракте; накопление биомассы с высоким количеством жизнеспособных клеток не менее $1 \times 10^8 - 1 \times 10^9$ КОЕ/см³;
- штаммы молочно-кислых палочек должны продуцировать преимущественно L(+)-изомер молочной кислоты;
- при введении в больших количествах они должны обладать минимальной способностью к транслокации из просвета пищеварительного тракта во внутреннюю среду макроорганизма;
- наличие четкой физиолого-биохимической и генетической маркировки как для исключения фальсификации, так и для периодического контроля идентичности свойств исходных и производственных культур.

Безусловно, эти стандарты может обеспечить лишь крупный производитель.

Как уже было сказано, эффективность лечения пробиотическими препаратами повышается в комбинации с пребиотиками.

Пребиотики – это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм-хозяина через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника [4, 9, 10, 12, 18]. В эту группу входят препараты, относящиеся к разным фармакотерапевтическим группам, но обладающие общим свойством – способностью стимулировать рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника (лактоулоза, растительная клетчатка, пектин, низкомолекулярные органические кислоты, витамины). Пребиотики целесообразно использовать одновременно с кишечными антисептиками и пробиотиками.

Синбиотики – препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков. Часто это биологически активные добавки, входящие в состав функционального питания, обогащенные одним или несколькими штаммами представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В России известны несколько препаратов, содержащих бифидогенные факторы и биомассу *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *L. plantarum*, мальтодекстрин, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, фруктоолигосахариды из топинамбура в комбинации и количестве, наиболее характерных для определенного возраста ребенка, подростка и взрослых лиц. Эта группа препаратов в основном применяется с профилактической целью [4, 8, 9].

Таким образом, лечение дисбактериоза достаточно сложное, требующее большого вклада сил и средств. В связи с этим рациональное применение антибактериальных

Таблица 3. Классификация пробиотиков (Г.Г.Онищенко, 2002)

Монокомпонентные	
Бифидосодержащие	Бифидумбактерин
Лактосодержащие	Лактобактерин, биобактон, лактобацил, нутролин
Колисодержащие	Колибактерин, мутафлор
Спорообразующие (самоэлиминирующиеся антагонисты)	Энтерол, бактисубтил, споробактерин, бактиспорин, биоспорин
Поликомпонентные	
Бифилонг, бификол, окарин, ацилакт, линекс, бифидин, бифинорм	
Комбинированные (синбиотики)	
Бифидумбактерин форте, бифилиз, бифиформ, бактистатин, примодофилюс, полибактерин, пробифор, кипацид, аципол	
Рекомбинантные (генно-инженерные)	
Субалин	

препаратов, своевременное и правильное назначение биотерапевтических препаратов позволит предотвратить развитие дисбиоза кишечника, сократить стоимость терапии и сохранить здоровье пациента.

Литература

1. Ардатская МД, Минушкин ОН. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Consilium Medicum. Прил. Гастроэнтерология*. 2006; 2: 4–18.
2. Парфенов АИ, Оситов ГА, Ручкина ИИ. Дисбактериоз кишечника. *Справ. поликлиники. врача* 2003; 3: 14–6.
3. Шендеров БА. Медицинская микробная экология и функциональное питание. *Микрофлора человека и животных и ее функции*. М.: Из-во «ГРАНТЬ», 1998; 1.
4. Бондаренко ВМ, Грачева НМ, Мацулевич ТВ. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: Scientific Press, 2003.
5. Парфенов АИ. Клинические проблемы дисбактериоза. *Рос. гастроэнтер. журн.* 1999; 4: 49–55.
6. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (5): 1052–7.
7. Бельмер СВ. Антибиотикоассоциированный дисбактериоз у детей. *Рус. мед. журн.* 2004; 12.
8. Бондаренко ВМ, Грачева НМ, Мацулевич ТВ, Воробьев АА. Микробиологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов. *Журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2003; 4 (прил. 20): 66–76.
9. Григорьев ПЯ, Яковенко ЭП. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. *Методическое пособие*. М., 2000.
10. Бондаренко ВМ, Воробьев АА. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией. *Журн. микробиол.* 2004; 1: 84–92.
11. Парфенов АИ, Оситов ГА, Богомолов ГА. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению. *Consilium Medicum* 2001; 3 (6): 270–2.
12. Лобзин ЮВ, Макарова ВГ, Корвякова ЕР, Захаренко СМ. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение). СПб, 2003.
13. Запруднов, Мазанкова ЛН. Микробная флора кишечника и пробиотика. *Педиатрия (прил.)*, 1999.
14. Звягинцева ТД, Сергиенко ЕИ. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения. *Экспер. клин. гастроэнтерол.* 2003; 3: 70–4.
15. Gibson GR, Macfarlane GT. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. *Boca Raton: CRC Press*, 1995.
16. Tammoek GW. Probiotics. A Critical Review. *Horizon Sci. Press, Norfolk, England*, 1999.
17. Fuller R. Probiotics: prospects of use in opportunistic infections. NY, 1995.
18. Онищенко ГГ, Алешкин ВА, Поспелов СС., Афанасьев СС. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. М., 2002.