

Роль пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений

М.И.Щекина
Поликлиника «Медси», Москва

Введение

В последние годы в нашей стране в профессиональный обиход врачей различных специальностей прочно вошел термин «дисбактериоз кишечника», подразумевающий качественные и количественные изменения бактериальной флоры кишечника.

Однако, учитывая, что кишечный микробиоценоз как в норме, так и при патологии представлен не только бактериями, но и вирусами, грибами, бактероидами, споровыми формами микроорганизмов, был сделан рациональный выбор – введение в клиническую практику нового термина, более полно отражающего патофизиологическую суть нарушений кишечной эндоэкологии.

Этим новым термином стало понятие «кишечный дисбиоз» (КД). Проблема дисбиоза к настоящему времени, несмотря на активное изучение этой патологии многими научными и клиническими центрами, далека от своего решения. Этому способствует ряд причин. Во-первых, между специалистами не сформировано единое понимание КД как самостоятельного заболевания, осложнения других заболеваний или патологического состояния. Во-вторых, еще продолжается накопление фактического материала, требующего последующего научного анализа, касающегося оптимизации методов, средств и диагностического алгоритма, индивидуализации лечебных подходов и профилактических мероприятий.

Основная тяжесть решения многочисленных вопросов диагностики, лечения и профилактики КД приходится на терапевтов и гастроэнтерологов в первую очередь амбулаторно-поликлинического звена. Проблема КД стала по-настоящему междисциплинарной и с ней сталкиваются хирурги, гинекологи, урологи, дерматологи и многие другие.

Следует отметить: нарушения кишечного биоценоза происходят на фоне неуклонного роста числа гастроэнтерологических заболеваний. КД выявляется у 75–90% больных острыми и хроническими поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и практически у всех пациентов с острыми кишечными инфекциями.

Продолжающееся ухудшение экологической ситуации усугубляет нарушение биологического равновесия между макроорганизмом и отдельными популяциями микробной флоры его органов и систем. К сожалению, важную роль играют и ятрогенные КД, обусловленные нерациональным применением ряда лекарственных препаратов и физических методов терапии, неэффективностью односторонних медикаментозных воздействий, направленных на лечение дисбиоза, отсутствие первичной и вторичной профилактики данного патологического состояния.

Впервые термин «дисбактериоз» появился в 1916 г. в работах А.Ниссле для обозначения гнилостной и бродильной кишечной диспепсии.

Внимание исследователей и практических врачей к проблеме нарушений микробиоценоза и методам ее коррекции возникло давно и не ослабевает многие десятилетия. Историю начала изучения нарушений микрофлоры кишечника можно отнести к 1681 г., когда выдающийся ученый и изобретатель микроскопа А.Левенгук впервые обнаружил наличие бактерий в фекальных массах человека. Гораздо позднее, в 1850 г., Луи Пастер предположил важное значение кишечных бактерий в ферментационном процессе, а в 1886 г. Ф.Эшерих впервые описал кишечную палочку. Столь популярные сейчас бифидобактерии впервые были выделены в 1889 г. Х.Тиссером, а уже в 1900-м он доказал, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, именно эти микроорганизмы являются

основным компонентом кишечной микрофлоры. Он же первым рекомендовал назначение бифидобактерий младенцам, страдающим диарейным синдромом, поскольку предположил, что бифидобактерии заменят гнилостные микроорганизмы, вызывающие болезнь.

Наш выдающийся соотечественник, лауреат Нобелевской премии 1908 г. «За труды по иммунитету» И.И.Мечников годом ранее высказал предположение, что причиной возникновения многих заболеваний является совокупное действие на клетки и ткани макроорганизма различных токсинов и метаболитов, продуцируемых микроорганизмами, в первую очередь находящимися в пределах ЖКТ. Согласно теории И.И.Мечникова продолжительность жизни человека может существенно возрастать, а скорость старения замедляться при элиминации из кишечника с помощью антогонистически активных молочнокислых бактерий (например *Lactobacillus bulgaricus*) гнилостной микрофлоры и прекращением всасывания в кровь ее метаболитов и токсинов. В качестве профилактики ученый предлагал регулярно употреблять простоквашу, обогащенную этими микроорганизмами.

В первые десятилетия XX в. широкую известность приобрела концепция Д.Келлога о благотворном влиянии клетчатки и продуктов, ее содержащих, на состояние микрофлоры кишечника.

Первый бифидосодержащий препарат был выпущен за рубежом в 1956 г., когда наши ученые только приступали к изучению проблемы дисбактериоза. В нашей стране первопроходчиком в изготовлении лекарственных средств для коррекции нарушений микрофлоры стал НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского. В 1972 г. был разработан Бифидумбактерин сухой, содержащий живые бифидобактерии. В настоящее время исследователями идентифицированы уже более 30 видов бифидо- и 50 видов лактобактерий.

В современной зарубежной литературе понятие «дисбактериоз кишечника» не используется. В англоязычных изданиях можно встретить термин «синдром избыточного бактериального роста». Основное отличие этого понятия от ранее широко принятого в отечественной медицинской литературе «кишечного дисбактериоза» состоит в том, что оно подразумевает только изменения в составе микрофлоры тонкой кишки без учета количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки. В то же время из-за ограниченных диагностических возможностей отечественные медики довольствуются только оценкой микробиоценоза толстой кишки.

Согласно современным представлениям о КД принято выделять «синдром микробной контаминации тонкой кишки», возникающий в результате некоторых анатомических и функциональных нарушений (резекция илеоцекального клапана, тонко-, толстокишечных свищей, нарушение пропульсивной моторики тонкой кишки), когда происходит поступление содержимого толстой кишки в тонкую. Этот процесс сопровождается увеличением общей обсемененности (выше 10^5 КОЕ/1 мл интерстициального содержимого) и заселением тонкой кишки микроорганизмами, характерными для микробного пейзажа толстой кишки (энтеробактерии, бактероиды, клостридии).

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра дисбактериоз не выделен как самостоятельная нозологическая форма. И только в Российском отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 915000.11.0004–2003) под КД понимают клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава

Влияние продуцируемой микрофлорой низкомолекулярных метаболитов на ряд функций организма

Метаболиты микрофлоры	Физиологические эффекты
Оксид азота	Регуляция моторной активности кишечника Регуляция нейротрансмиссии Регуляция сосудистого тонуса Антиоксидантное действие Антиапоптотическое действие
Глутамат	Влияние на процессы нейрорегуляции
Изовалериановая, изокапроновая кислоты	Индукция секреции инсулина
Ацетат	Субстрат липогенеза
Бутират	Регуляция пролиферации и дифференцировки колоноцитов Влияние на моторику толстой кишки
Эстрагеноподобные вещества	Влияние на пролиферацию эпителия (изменение экспрессии генов)
Сигнальные молекулы	Позволяют иммунной системе человека распознавать эти микроорганизмы как «свои»

микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

КД представляет собой перманентное состояние экосистемы, при котором происходят нарушения функционирования ее составных частей (макроорганизм и микрофлора) и механизмов их взаимодействия.

Следует подчеркнуть, что КД не является самостоятельным заболеванием. Данный синдром априори вторичен, он может быть проявлением или осложнением основного заболевания. Следовательно, при выявлении КД усилия врача в первую очередь должны быть направлены на верификацию основного заболевания и его лечение. В противном случае коррекция нарушений микрофлоры будет носить лишь кратковременный эффект, а серьезная патология, приведшая к нарушениям экосистемы, не будет обнаружена. В то же время своевременно выявленная органическая или функциональная патология ЖКТ и адекватная ее терапия могут благотворно повлиять на микробный пейзаж кишечника и значительно сократить объем терапии, направленной на его нормализацию.

Функции нормальной кишечной микрофлоры

При рассмотрении многогранной функции нормальной микрофлоры кишечника необходимо разъяснение такого термина, как «энтеральная среда». Это особая среда, обладающая свойствами промежуточной между внешней и внутренней средой макроорганизма. Энтеральная среда – сложная система жидкостей, включающая пищу и ее компоненты, пищеварительные секреты, кишечную микрофлору макроорганизма и ее метаболиты. Сбалансированное существование энтеральной среды жизненно важно как для самого макроорганизма, так и для симбионтной микрофлоры, присутствующей в его кишечнике.

Представляется целесообразным выделить наиболее важные функции нормальной микрофлоры ЖКТ:

- Защитная.
- Ферментативная.
- Синтетическая.
- Иммунизирующая.
- Детоксикационная.
- Участие в регуляции абсорбционной способности.
- Участие в регенерации слизистой оболочки (СО) кишечника.

Защитная функция нормальной микрофлоры заключается в предохранении пищеварительного тракта от колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. К патогенной флоре кишечника относят сальмонеллы, шигеллы, энтеропатогенные кишечные палочки, иерсинии. Ведущим механизмом контроля является бактериальный антагонизм, за счет которого регулируется рост и размножение микроорганизмов, связанных с СО ЖКТ. Между представителями нормальной и условно-патогенной микрофлоры ведется конкурентная борьба за питательные вещества, при этом сапрофиты более активно размножаются и легче утилизируют кислород. Бактериальная флора в пищеварительном тракте образует низ-

комолекулярные белки – бактериоцины, относящиеся к антибиотикоподобным веществам, перекись водорода, диоксид углерода и органические кислоты, вытесняющие из среды обитания своих конкурентов – патогенную и условно-патогенную флору.

Продукты жизнедеятельности облигатной микрофлоры кишечника, такие как уксусная, молочная и янтарная кислоты, создают в толстой кишке оптимальные условия для существования симбионтов. Кислая среда (бифидобактерии снижают рН до 5,0, лактобактерии – до 4,0) задерживает пролиферацию гнилостной и газообразующей микрофлоры.

Способность ряда представителей нормальной микрофлоры находиться в тесном контакте с поверхностными структурами СО кишечника позволяет им успешно конкурировать за локусы адгезии на энтероцитах, создавая здесь защитную микропленку, состоящую из гликокаликса и муцина энтероцита. Кроме того, нормальная микрофлора является хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов, поддерживая тем самым стабильные микробные сообщества в различных популяциях людей.

Ферментативная функция. Являясь важным звеном пищеварительного конвейера, симбионты в качестве промежуточных продуктов бактериального гидролиза пищи образуют янтарную, уксусную, масляную, пропионовую, муравьиную и другие кислоты, а также ряд газов, включая водород, диоксид углерода, метан. В норме происходит практически полная активная утилизация этих токсичных метаболитов самой микрофлорой. При заболеваниях ЖКТ, строгих диетах вследствие нарушения состава микрофлоры и снижения утилизации токсических метаболитов происходит усугубление патологических процессов в ЖКТ и изменение реактивности организма. Под влиянием сапрофитов происходят следующие процессы:

- Сахаролитические (бифидо-, лактобактерии, энтерококки) бактерии расщепляют целлюлозу и гемицеллюлозу с образованием короткоцепочечных жирных кислот.
- Протеолитические (нормальная кишечная палочка, бактериоиды, клостридии, протей) бактерии метаболизируют протеины до аммония, фенолов, меркаптопурина. При сбалансированном микробиоценозе эти процессы равновесны.
- Анаэробная микрофлора трансформирует пищевые волокна с образованием крайне важных для организма сахаров, аминокислот, минеральных веществ.
- Микрофлора кишечника участвует в деконъюгации 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.

Синтетическая функция. Нормальная микрофлора обеспечивает значительную часть потребности организ-

ма 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. Разнообразно влияние продуцируемых метаболитов на различные органы и системы макроорганизма (см. таблицу).

Иммунизирующая функция. Кишечная микрофлора непосредственно воздействует на неспецифическую резистентность и на специфический клеточный и гуморальный иммунитет. Наличие небольшого количества условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике оказывает постоянный антигенный иммуностимулирующий эффект, необходимый для поддержания нормального иммунного статуса. Тотальная стерилизация (антибиотикотерапия) зон обитания симбионтов приводит к уничтожению этой сложившейся в процессе эволюции цепи. В результате не только появляются антибиотикоустойчивые штаммы, но и формируется недостаточность местных и системных механизмов защиты.

Сбалансированный микробиоценоз кишечника оказывает значительное влияние на продукцию IgA и секреторного IgA, участвующего в локальной защите СО кишечника от патогенных микроорганизмов, вирусов, токсинов, аллергенов. Помимо участия в синтезе IgA микрофлора участвует и в активации фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов. Так, по данным E.Schiffirin и соавт. (1995 г.), *L. addophilus* и *Bifidobacterium bifidum* достоверно повышали фагоцитарную активность циркулирующих гранулоцитов крови, стимулировали продукцию цитокинов мононуклеарами. Нормофлора стимулирует созревание лимфоидного аппарата, потенцируя продукцию различных интерферонов, лизоцима. Бифидобактерии нормализуют иммунорегуляторный индекс. Микрофлора кишечника синтезирует ряд биологически активных веществ, способствующих разрушению антигенов.

Детоксикационная функция. Симбионты участвуют в нейтрализации экзогенных и эндогенных метаболитов (нитратов, ксенобиотиков, мутагенных стероидов, токсичных продуктов белкового обмена: индола, скатола, фенола). Данные соединения подвергаются биотрансформации и абсорбции бифидо- и лактобактериями, которые таким образом предохраняют СО кишечника от воспалительно-дистрофических изменений, гиперплазий.

Регуляция абсорбционной способности. Всасывание образующейся в процессе бактериальной ферментации углеводов масляной кислоты способствует увеличению всасывания натрия и воды, тем самым оказывая антидиарейное действие. Установлено, что бактериальные энтеротоксины существенно усиливают кишечную проницаемость и в условиях развития кишечного дисбактериоза, особенно при бродильной диспепсии, этот патогенетический механизм формирует клинические проявления заболевания. Продукты жизнедеятельности лакто-, бифидобактерий, энтерококков способствуют всасыванию кальция, железа, воды, газов, витаминов D и E. Этим во многом можно объяснить недостаточность ряда витаминов и минеральных веществ у больных с дефицитными формами дисбактериоза кишечника.

Регенерация СО кишечника. Микробиота толстой кишки положительно влияет на регенераторную состоятельность СО и процессы дифференцировки клеточных структур. Под влиянием различных метаболитов бифидо- и лактобактерий повышается митотическая активность энтероцитов крипт, и скорость их миграции нормализуется. В условиях развития тяжелых форм дисбиоза кишечника алиментарного генеза или на фоне длительного течения хронических заболеваний внутренних органов, напротив, у больных мы отмечаем гиперпластические процессы в СО толстой кишки, нередко принимавшие онкологически угрожающие формы.

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 СО кишечника и

других тканей организма. При недостаточном количестве пищевых волокон в рационе или у лиц с тяжелыми дисбиотическими нарушениями дефицит короткоцепочечных жирных кислот может быть причиной развития дистрофических изменений кишечного эпителия. В результате дистрофических процессов повышается проницаемость СО кишечника по отношению к различным микробным и пищевым антигенам.

Таким образом, бактериальная флора ЖКТ является своеобразным трофическим гомеостазом или трофостазом, обеспечивающим разрушение избыточных компонентов пищи и образование недостающих продуктов. Кроме того, некоторые продукты ее жизнедеятельности принимают участие в регуляции ряда функций макроорганизма. Поэтому поддержание нормальной бактериальной флоры в организме становится одной из важнейших задач оптимизации питания и жизнедеятельности человека.

Медикаментозная терапия дисбиоза кишечника

При выборе тактики лечения того или иного пациента с дисбиозом кишечника врачу всегда следует помнить, что нарушения микробиоценоза вторичны. Поэтому применение тех или иных лекарственных препаратов должно находиться в прямой зависимости от основной причины дисбактериоза. Если лечение будет основываться исключительно на бактериологическом исследовании кала и будет сведено исключительно к попытке корректировать микрофлору, то оно заранее обречено на неудачу. Терапия обязательно должна быть индивидуальной и комплексной, с учетом состояния моторно-двигательной функции кишечника, процессов пищеварения и всасывания, иммунной реактивности пациента.

Воздействие непосредственно на кишечную микрофлору можно представить в виде 3 последовательных этапов:

1. Подавление избыточной условно-патогенной микрофлоры.
2. Имплантация живых бактериальных препаратов с учетом возраста и состояния биоценоза.
3. Закрепление полученного на предыдущих этапах эффекта.

Перед назначением лекарственных препаратов определяют спектр высеваемой кишечной микрофлоры и степень тяжести дисбиоза у каждого конкретного пациента.

Первый этап: подавление избыточной микрофлоры

Для подавления избыточной условно-патогенной микрофлоры используются следующие группы препаратов:

- Антибиотики.
- Антибактериальные синтетические средства (кишечные антисептики).
- Растительные антисептики.

Антибиотики. До недавнего времени назначение антибиотиков было основным методом лечения кишечного дисбактериоза. Однако негативное влияние этих препаратов на представителей нормальной микрофлоры, большое количество побочных эффектов, иммуносупрессивные действия, а также растущая резистентность привели к тому, что антибиотики в настоящее время используют для коррекции микрофлоры кишечника только строго по показаниям:

- Микробная контаминация тонкой кишки.
- Генерализованная форма дисбиоза.
- Выраженный интоксикационный синдром.
- Упорный диарейный синдром.
- Тяжелый иммунодефицит.
- Обострение и декомпенсация сопутствующей хронической патологии.
- Отсутствие эффекта от лечения другими препаратами.

Препараты назначают с учетом вида и чувствительности высеваемого возбудителя, в средних терапевтических дозах, курсом до 7–10 дней.

При отсутствии возможности определить чувствительность микрофлоры к лекарственным препаратам рационально опираться на данные об эффективности антибиотиков по отношению к высеваемому возбудителю, полученные в конкретном географическом регионе. В последние годы во всем мире все большее значение приобретает проблема антибиотикоустойчивых бактериальных штаммов (одних только β -лактамаз выделено более 40 видов).

Так, эшерихии почти не реагируют на тетрациклин, левомицетин, теряют чувствительность к аминогликозидам. Сохраняется высокая чувствительность кишечной флоры к цефалоспорином II–III поколения, полимиксинам, фторхинолонам. Обычно противoinфекционная эффективность каждого нового антибиотика при условии его активного применения сохраняется около 2–3 лет, а затем снижается. Вторичная резистентность микроорганизмов тоже непостоянна, через некоторое время их чувствительность к малоприменимому антибиотику восстанавливается.

При выборе препарата следует учитывать его способность проникать в кишечник и создавать там терапевтически эффективные концентрации, а также сопутствующую патологию у больного и совместимость с другими компонентами проводимой терапии. Выбор останавливают на антибиотиках широкого спектра, воздействующих и на грамположительные, и на грамотрицательные микроорганизмы. На фоне лечения антибиотиками обязателен постоянный мониторинг побочных эффектов.

При изолированном стафилококковом дисбиозе назначают полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, ванкомицин, макролиды, клиндамицин, линкомицин. В случае метициллин-резистентных стафилококков рекомендуют ванкомицин, линезолид. Целесообразно дополнить терапию антистафилококковым γ -глобулином или антистафилококковой плазмой, стафилококковым анатоксином.

Патогенные эшерихии подавляются цефалоспорином II–III поколения, стрептомицином, канамицином, гентамицином, эритромицином, полимиксином М. Для уменьшения нефротоксичности гентамицина всю суточную дозу препарата рекомендуется вводить однократно или применять аминогликозиды III поколения: амикацин. Протейный дисбактериоз лечат, назначая цефалоспорины II–III поколения, пенициллины, левомицетин, полимиксин М. При кампилобактериозе показаны тетрациклины, эритромицин.

При клостридиозе, в том числе при особой форме поражения толстой кишки, вызванной *Clostridium difficile*, – псевдомембранозном колите, эффективными являются ванкомицин, комбинации амоксицилина с нитрофуранами. В последние годы у таких больных также используют новые поколения макролидов (кларитромицин, азитромицин), которые захватываются сначала макрофагами и нейтрофилами, затем тканями, в которых сохраняются до 1 нед. Из синтетических антибактериальных препаратов назначают метронидазол или, учитывая высокую резистентность к данному лекарственному средству, его аналог (тинидазол и др.).

При кандидозе назначают фунгицидные антибиотики: нистатин, леворин. Они плохо всасываются из пищеварительного тракта (лишь 3–5%). Однако отмечен бурный рост резистентности грибов к нистатину, поэтому наиболее перспективным препаратом в настоящее время является пимафуцин. К нему отсутствует резистентность грибов, он не токсичен, хорошо переносится. При тяжелых формах (системном кандидозе) используют низорал, миконазол, дифлюкан, амфотерицин В.

При ассоциированном дисбиозе в выборе препарата ориентируются на доминирование отдельных возбудителей среди высеваемых, так как нацеленность на соподчиненные штаммы не дает полной санации (используют антибиотики широкого спектра).

До сих пор встает вопрос о целесообразности совместного назначения антибиотиков широкого спектра и препаратов, содержащих живые бактерии (для коррекции имеющихся или профилактики возможных нарушений нормальной флоры). Большинство авторов считают данную тактику лечения нерациональной. Антибиотики,

уничтожая патогенную и избыточную условно-патогенную микрофлору, негативно влияют на бифидо- и лактобактерии, нормальные кишечные палочки, энтерококки, вводимые в кишечник в составе лекарственных препаратов, а распад симбионтов усиливает интоксикацию и диарею, вызывает аллергические реакции. Допустимым может быть сочетанное применение бактериосодержащих препаратов и антибиотиков при условии, что микробы, входящие в состав пробиотиков, резистентны к данным антибактериальным средствам.

Большинство препаратов, к которым устойчива бифидофлора, оказывают подавляющее действие на рост нормальной кишечной палочки, энтерококков или имеют большое количество значимых побочных эффектов, существенно ограничивающих их широкое применение. Более оправданным нам представляется назначение в этот период пробиотиков, не содержащих живые бактерии и стимулирующих пролиферацию полезной микрофлоры. Если бактериосодержащие препараты все же назначены на фоне проводящейся антибактериальной терапии, то целесообразно их принимать через 2 ч после или за 2 ч до введения антибиотиков.

Антибактериальные синтетические средства (кишечные антисептики).

Для данных лекарственных препаратов характерны широкий спектр действия, менее выраженное влияние на полезную микрофлору, медленное развитие резистентности, поэтому возможны повторные курсы одних и тех же лекарств, что имеет немаловажное значение.

Перед выбором препарата также оптимальным является определение чувствительности высеваемых условно-патогенных бактерий. В случае невозможности выполнения посева кала на дисбиоз, но при наличии предпологающих к его развитию факторов и его клинических проявлений целесообразно применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия: нитрофурановых, оксихиполиновых соединений. Курс лечения в среднем составляет 7–14 дней.

Фторхинолоны. Хотя препараты данной группы чаще считают антибиотиками, по сравнению с остальными у них меньше выражено влияние на нормальную кишечную микрофлору (при воспалительных заболеваниях кишечника их назначают на срок до 3–6 мес). К фторхинолонам относятся цiproфлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, перфлоксацин.

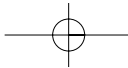
Нитроимидазолы. Оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активны в отношении большинства анаэробов – как грамотрицательных, так и грамположительных: кишечной палочки, бактероидов, клостридий (включая *C. difficile*), фузобактерий, зубактерий, гарднерелл. К нитроимидазолам чувствительны простейшие (амебы, лямблии). К данной группе относятся метронидазол, тинидазол, орнидазол. Препараты сочетаются с сульфаниламидами и антибиотиками.

Нитрофураны. Наиболее часто используемые препараты: фуразолидон, фуразидин, эрсефурил, нитрофурантоин, нифурател.

Растительные антисептики. Из данной группы лекарственных средств при дисбактериозе кишечника используется хлорофиллипт. Он является смесью хлорофиллов А и В, извлеченных из листьев эвкалипта шарикового. Обладает противостафилококковой активностью. Данный препарат назначают при отсутствии чувствительности стафилококковой флоры к другим противомикробным средствам, для санации носителей стафилококка. Можно принимать с любого возраста, но следует помнить о частых аллергических реакциях.

Второй этап – имплантация живых бактериальных препаратов с учетом возраста и состояния биоценоза

При дисбактериозах II, III, IV степеней тяжести 2-й этап коррекции микрофлоры обычно начинается после окон-



чания курса антибактериальной терапии, хотя некоторые авторы рекомендуют назначать препараты, содержащие живые бактерии, на 3–5-й день лечения антибиотиками.

Пробиотики. Группа этих препаратов в зависимости от состава назначается как для подавления условно-патогенной флоры, так и для колонизации организма человека нормофлорой.

Во-первых, есть пробиотики – апатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры (Стандарты качества лекарственных средств. Приказ МЗ РФ №82 от 29.02.2000 г.).

Согласно современным представлениям к механизмам положительного действия подобных пробиотиков на макроорганизм относятся:

- подавление патогенной и избыточной условно-патогенной флоры за счет продукции антибактериальных веществ и конкуренции за питательные субстраты и за сайты адгезии на эпителиоцитах слизистой кишечника;
- стимуляция размножения представителей индигенной флоры в результате продукции ростостимулирующих факторов;
- влияние на ферментативную активность кишечных микроорганизмов;
- стимуляция иммунной системы макроорганизма;
- противоаллергическое действие;
- антиканцерогенное действие;
- редукция *Helicobacter pylori*-инфекции.

Пробиотик должен:

- оказывать положительное действие на организм человека, подтвержденное лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;
- быть непатогенным и нетоксичным при длительном применении;
- иметь в своем составе жизнеспособные клетки, предпочтительно в большом количестве;
- обладать колонизационным потенциалом – способностью к выживанию и жизнедеятельности в условиях кишечного микроокружения (резистентность к низким значениям pH в желудке, устойчивость к воздействию органических кислот);
- быть стабильным и сохранять жизнеспособность бактерий в течение длительного срока хранения.

В зависимости от времени создания и совершенствования выделяют несколько поколений пробиотиков:

- I поколение – монокомпонентные препараты, состоящие из 1 штамма микроорганизмов – типичных обитателей кишечника (бифидумбактерин, лактобактерин и др.);
- II поколение – самоэлиминирующие антагонисты (бактисубтил, энтерол и др.);
- III поколение – поликомпонентные препараты (симбиотики), состоящие из нескольких (от 2 до 30) штаммов бактерий (Бифилонг и др.) или из нескольких видов бактерий (Линекс, Бификол и др.);
- IV поколение – комбинированные препараты (симбиотики), состоящие из штамма бактерий и ингредиентов, способствующих их росту, размножению и метаболической активности (Бифилиз, кипацид и др.);
- V поколение – поликомпонентные комбинированные препараты, состоящие из нескольких видов бактерий и ингредиентов, способствующих их росту, размножению и метаболической активности (Бифиформ и др.).

При коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, цель которого заключается в подавлении избыточной условно-патогенной флоры, принципиальным является деление пробиотиков на:

- препараты, содержащие живые бактерии, относящиеся к представителям нормальных симбионтов (бифидобактерии, лактобактерии, кишечные палочки и др.);
- самоэлиминирующие антагонисты, содержащие ми-

кроорганизмы и грибы, которые в норме в кишечнике человека не обитают (*Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *Saccharomyces boulardii* и др.).

При дисбиозах II степени тяжести при наличии не только увеличенного общего количества кишечной палочки, но и ее измененных форм терапию на 1-м этапе показано начинать с последней из представленных групп пробиотиков – самоэлиминирующих антагонистов, оказывающих влияние на количественный и качественный состав микрофлоры.

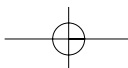
Пробиотики, содержащие культуры живых микробов, характерных для нормальной микрофлоры кишечника человека. Их назначают на 2-м этапе лечения. Такую целенаправленную регуляцию микробиоценоза кишечника еще называют бактериальной терапией. Наиболее часто используют пробиотики, содержащие бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки, кишечную палочку. Они подразделяются на:

- монокомпонентные – бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин;
- поликомпонентные – линекс (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*), бифилонг (2 вида бифидобактерии *bifidum et longum*), бифиформ (3 вида бифидобактерии *bifidum, longum, adolescentis*), ацилакт (3 разных штамма *Lactobacillus acidophilus* – 100 АШ, NK1, K3, Ш24), аципол (*Lactobacillus acidophilus* и полисахарид кефирных грибов), бифидин (*Bifidumbacterium adolescentis*, *Escherichia coli*), бифиформ (*B. longum u Enterococcus faecium* SF68), полибактерин;
- комбинированные – кипацид (*Lactobacillus acidophilus* и комплексный иммуноглобулин), бифилиз (*Bifidumbacterium bifidum* и лизоцим), биофлор (*E. coli* М-17, экстракты сои, овощей, прополиса);
- рекомбинантные или генно-инженерные пробиотики – на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов с заданными характеристиками.

К сожалению, препараты, содержащие живую бактериальную флору, иногда рекомендуют принимать пациентам «вслепую», без достаточных оснований, не изучив предварительно характер имеющихся изменений микробиоценоза кишечника. В то время как «подсев» полезной микрофлоры необходимо осуществлять строго индивидуально. В противном случае возможно формирование ятрогенных дисбактериозов кишечника, которые часто возникают в результате неправильной терапии (особенно при лечении колисодержащими пробиотиками). Для таких дисбактериозов характерны развитие гиперплазии аэробов (колимикробиоты) и угнетение роста анаэробов (бифидобактерий), в дальнейшем они часто с трудом поддаются коррекции.

При выборе препаратов обязательно следует учитывать взаимосвязь микробов в естественном биоценозе кишечника. Бифидобактерии обеспечивают условия для роста и метаболической деятельности лактобактерий. Лактобактерии способствуют росту бифидофлоры, а также росту и развитию полноценной кишечной палочки. Такое взаимное благотворное воздействие различных представителей микробной флоры друг на друга называется мутуализмом. Поэтому не рекомендуется при снижении колифлоры на 1–2 порядка сразу начинать лечение с применения колибактерина и других содержащих кишечную палочку пробиотиков, так как нормальная кишечная палочка может восстанавливаться при лечении бифидо- и лактопрепаратами.

Следовательно, имплантация представителей нормальной кишечной микрофлоры должна быть последовательной. В случае дефицита всех основных представителей нормального микробиоценоза (бифидо-, лактобактерий, нормальной кишечной палочки) сначала назначают препараты, содержащие бифидобактерии. С 3–5-го дня присоединяют препараты, в состав которых входят лактобактерии. Другим оправданным вариантом лечения является назначение комбинированных пробиотиков, содержащих штаммы и бифидо-, и лактофлоры. И лишь затем, ес-



ли после адекватной имплантации бифидо- и лактобактерий не произошло нормализации уровня кишечной палочки, вводят препараты, содержащие колимикррофлору. Иногда уменьшение числа нормальной кишечной палочки обусловлено наличием в организме очагов хронической инфекции, тогда кишечная палочка самостоятельно восстанавливается при их устранении. По некоторым данным, использование в качестве лечебного средства препаратов, содержащих кишечную палочку, может способствовать развитию воспаления в различных органах (в верхних дыхательных путях, органах мочеотделения). В то время как бифидо- и лактосодержащие средства являются безопасными, так как данные микробы не относятся к условно-патогенной микрофлоре.

И только при отсутствии или выраженном снижении нормальной кишечной палочки лечение начинают с назначения колисодержащих пробиотиков.

При сочетании дефицита бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков – целесообразно назначение Линекса, содержащего необходимые живые микроорганизмы.

Сбалансированный состав Линекса позволяет обеспечить нормализацию микрофлоры во всех отделах кишечника от тонкой до прямой кишки. Энтерококки преимущественно локализуются в тонкой кишке, лактобактерии – в нижних ее отделах и толстой кишке, а бифидобактерии – в толстой кишке. Также лактобактерии могут колонизировать желудок, что проявляется в их антогонистическом действии против *H. pylori*. Соотношение микроорганизмов в Линексе способствует их сбалансированному количественному поступлению в макроорганизм. Препарат обладает доказанной безопасностью.

Очень значимым является и путь введения пробиотиков. У лиц с высокими показателями кислотопродукции в желудке из-за высокой асептичности желудочного сока для бактерий показан ректальный путь введения или перед пероральным приемом в таких случаях целесообразно давать щелочные минеральные воды или антациды.

Для большинства пробиотиков характерен «отсроченный» эффект их лечебной активности (20–30 дней и более), к тому же зачастую он носит временный характер, и после прекращения поддерживающей терапии искусственно введенные штаммы быстро исчезают из кишечника и замещаются случайной микрофлорой.

С целью оптимизации лечения пробиотиками некоторые авторы предлагают увеличить суточную дозу бифидосодержащих препаратов. Однако лечение мегадозами, заключающееся в повышении доз лакто-, бифидобактеринов в 1,5–3 раза курсом в течение 2 нед, таит опасность сенсбилизации, так как лабораторные штаммы бактерий, особенно при завышенных дозах сухих бактеринов, часто являются потенциальными аллергенами, а также провоцируют диарею у лиц с субкомпенсированной лактазной недостаточностью.

По мнению многих исследователей, несмотря на большой биологический потенциал пробиотиков, механизмы их действия *in vivo* и клинический эффект еще не всегда достаточно доказаны. Наиболее убедительным с позиций доказательной медицины считается позитивное действие пробиотиков в комплексе терапии кишечных инфекций и после них. Однако подавляющее большинство авторов предлагают включать пробиотики в комплексную терапию кишечных дисбактериозов.

Кроме пробиотиков, для получения более стойкого клинико-бактериологического эффекта рекомендуют использование пребиотиков.

Пребиотики. Пребиотики – вещества (медицинские препараты, продукты питания), стимулирующие рост и развитие нормальной микрофлоры. Они восстанавливают микробиологический статус кишечника, реализуя свое положительное влияние на физиологические функции и биохимические реакции кишечных микроорганизмов, непосредственно вмешиваясь в метаболическую активность бактерий или селективно увеличивая репродукцию «дружественных» штаммов микробов (прежде всего бифидо- и лактобактерий). Данные лекарственные средства

выступают в качестве источника энергии, аминокислот, витаминов, антистрессовых пептидов и других необходимых для роста и размножения прокариотических и эукариотических клеток, присутствующих в пищеварительном тракте. Кроме того, пребиотики снижают pH среды кишечника, создавая неблагоприятный фон для существования патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Пребиотики благоприятно влияют на различные функции организма и не оказывают побочных эффектов при длительном применении.

В отличие от пробиотиков, которые вводят в кишечник экзогенные и, возможно, чужеродные бактерии, пребиотики стимулируют размножение и функциональную активность родной для пациента собственной нормальной микрофлоры. Пребиотики можно принимать на фоне антибактериальной терапии, сочетать с пробиотиками, продуктами функционального питания или при дисбактериозах I степени тяжести использовать в виде монотерапии.

К лекарственным препаратам-пребиотикам относятся Хилак форте, лактулоза, парааминобензойная кислота и др.

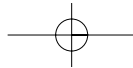
Хилак форте содержит стерильный концентрат продуктов обмена веществ бактерий, образующих молочную кислоту, продукты обмена веществ грамположительных и грамотрицательных симбионтов тонкой и толстой кишки, биологическую молочную кислоту, молочные буферные соли, лактозу, аминокислоты, летучие жирные кислоты с короткой цепью. Препарат способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника биологическим путем, вызывая сдвиг и поддержание значительного pH в пищеварительном тракте в границах физиологической нормы, что создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, обеспечивая санацию кишечника.

Лактулоза сочетает свойства пребиотика, мягкого осмотического слабительного и средства, используемого для лечения печеночной энцефалопатии. Лактулоза попадает в толстый кишечник в неизменном виде и служит питательным субстратом для сахаролитических бактерий, в том числе бифидофлоры. В процессе бактериального разложения лактулозы на короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, уксусная, пропионовая, масляная) снижается pH содержимого толстой кишки. За счет этого рост потенциально патогенной микрофлоры угнетается, ингибируется разложение мочевины, уменьшается разложение аминокислот до аммиака, усиливается метаболизм углеводов, замедляется разложение белков, улучшается всасывание минеральных солей и других соединений, повышается осмотическое давление, ведущее к задержке жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики.

Парааминобензойная кислота (ПАМБА – парааминометил-бензойная кислота) ингибирует протеолитические ферменты условно-патогенных микроорганизмов и грибов, способствует росту бифидо- и лактобактерий, полноценных кишечных палочек. Она участвует в процессах ацетилирования и окисления в клетках, углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, стимулирует образование кортикостероидов в коре надпочечников. Утилизируется бифидобактериями и способствует увеличению их биомассы.

Лизоцим имеет регулирующий эффект в отношении кишечной микрофлоры, осуществляемый благодаря его бифидогенному действию, он улучшает адгезивные свойства бифидо- и лактобактерий. Кроме того, ему присущи антибактериальная активность в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (особенно грамположительных), участие в пищеварении, нейтрализации таких мощных эндогенных сенсбилизующих агентов, как гистамин или гистаминоподобные вещества. Однако следует помнить, что лизоцим и парааминобензойная кислота оказывают влияние на свертываемость крови, поэтому при наличии тромбозов лучше остановить выбор на других пребиотиках.

Пантотенат кальция утилизируется бифидобактериями, которые трансформируют его в коферментную форму коэнзим А, необходимую для их важней-



ших метаболических процессов, и увеличивает их массу.

Чтобы ингредиенты пищи были классифицированы как пребиотические, они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, однако должны являться селективным субстратом для роста и/или метаболической активации полезных микроорганизмов, заселяющих толстый кишечник, приводя к нормализации их соотношения. Ингредиенты питания, которые отвечают этим требованиям, являются низкомолекулярными углеводами. К пребиотикам относят фруктозоолигосахариды, инулин, галактоолигосахариды. Источниками фруктозоолигосахаридов являются овощи и злаки, цикорий, чеснок, лук-порей. Галактоолигосахариды имеются в молочных продуктах. Инулин содержится в клубнях артишоков, георгинов и одуванчиков. Неперевариваемые олигосахариды инулина используются в составе сахарозаменителей, стабилизаторов пены.

Третий этап: закрепление полученного эффекта

Длительность терапии пробиотиками определяется индивидуально и длится от 3–5 нед до 6 мес и более (в тяжелых случаях). Закрепление полученного на предыдущих этапах эффекта проводится у больных с тяжелым, плохо поддающимся коррекции дисбактериозом. Для этого целесообразно продолжить лечение пробиотиками, которые назначаются ежедневно в поддерживающей дозе, составляющей половину от лечебной дозы. Или пробиотики рекомендуют принимать в лечебной дозе, но через 1–2 дня. Вместе с пробиотиками можно назначить пребиотики, иммуномодулирующие препараты. Лечение медикаментозными средствами дополняется фитотерапией, проводится под контролем посева кала, копрограммы, иммунограммы.

Длительность 3-го этапа в каждом конкретном случае

определяется индивидуально. Она зависит от особенностей течения основного заболевания, степени тяжести дисбактериоза и его компенсации.

Оценка эффективности лечения определяется по следующим критериям:

- клиническое улучшение (при эффективном лечении наступает через 10 дней);
- бактериологическое улучшение (при эффективном лечении наступает через 1 мес).

Кроме этого, при положительной динамике в копрограмме отмечается исчезновение йодофильной флоры и внеклеточного крахмала.

Список литературы

1. Андреева И.В. Доказательства обоснованности профилактического приема пробиотиков. *Фарматека*. 2006; 6: 56–62.
2. Барановский А.Ю., Кандрашкина Э.А. *Дисбактериоз кишечника*. СПб.: Питер, 2007
3. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И. *Советы по питанию россиянам*. СПб., 1998.
4. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. *Дизбиозы и препараты с пробиотической функцией*. *Журнал микробиологии*. 2004; 1: 84–92.
6. Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. *Справочник практического врача по гастроэнтерологии*. М., 1999; с. 254–8.
7. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Захаренко С.М. *Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы. Учебно-методическое пособие*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006; 63.
8. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др. *Дисбактериоз кишечника*. *Рос. мед. журн.* 1999; с. 3.
9. Рысс Е.С., Шулуто Б.И. *Болезни органов пищеварения*. СПб., 1998; с. 78–105.
10. Смирнов В.Ф. *Болезни кишечника*. М., 1995.
11. Хавкин А.И. *Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации*. М., 2004; с. 40.
12. Юцук Н.Д., Верткин А.Л. *Дисбактериоз кишечника: патогенез и фармакотерапия*. *Международ. мед. журн.* 1998; 4.

Экспортал® – инновационный слабительный препарат

В.К.Колхир, д.м.н.

Руководитель отдела экспериментальной и клинической фармакологии ГУ ВИЛАР, Научно-исследовательский центр медицины, химии и технологии, Москва

Хронический запор... Сегодня эта беда настолько отягощает состояние миллионов людей во всем мире, что реально является социально значимой проблемой. Более того, в связи с высокой частотой возникновения запоры возводятся в ранг самостоятельного заболевания.

Согласно современным представлениям хронический запор можно определить как хроническую задержку опорожнения кишечника, характеризующуюся частотой стула менее 3 раз в неделю и сопровождающуюся хотя бы одним из следующих признаков: чувством неполного опорожнения, небольшим количеством и плотной консистенцией кала и натуживанием не менее 1/4 времени дефекации. По данным медицинской статистики, хронические запоры наиболее часто встречаются у маленьких детей и являются одной из самых распространенных жалоб у больных пожилого возраста.

При лечении запора используются как немедикаментозные методы лечения (увеличение двигательной активности, нормализация водного баланса и пищевого рациона, занятие спортом и пр.), так и лечение слабительными препаратами. Однако выбор слабительного препарата затруднен при лечении детей, беременных женщин, больных сахарным диабетом и сердечно-со-

судистыми заболеваниями, пациентов пожилого и старческого возраста.

Существенный прорыв в разработке слабительных препаратов совершила российская фармацевтическая компания ЗАО «ФПК ФармВИЛАР», чья бизнес-деятельность насчитывает более 10 лет (предприятие основано на базе Всероссийского института лекарственных и ароматических растений в 1998 г.). Весной 2009 г. на российский рынок компания вывела новое слабительное средство – препарат Экспортал®, действующим веществом которого является лактитол – кристаллический негигроскопичный и хорошо растворимый в воде порошок со сладковатым, напоминающим сахар вкусом.

За рубежом слабительные препараты на основе лактитола [Importal (Novartis, Франция), Novolax (Israel Pharmaceutical Products Maabarot Ltd., Израиль) и др.] используются уже долгие годы и являются одними из самых популярных средств для лечения запоров. В России препарат Экспортал® выпускается только фирмой ЗАО «ФПК ФармВИЛАР».

Экспортал® относится к группе осмотических слабительных. По механизму действия он отличается от других средств (за исключением препаратов на основе лактулозы) тем, что осмотическими свойствами обладает не само действующее вещество, а продукты его

