

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ КИШЕЧНИКА

Л. В. Крамарь, О. Г. Крамарь

Кафедра детских инфекционных болезней, кафедра инфекционных болезней
с эпидемиологией, тропической медициной ВолгГМУ

Микробная флора человека составляет основу его микроэкологии. Организм человека населяют примерно 500 видов бактерий, не считая персистирующих вирусов, простейших, а также грибов. Они заселяют все поверхности организма, соприкасающиеся с внешней средой: кожу, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт на всем его протяжении. Микробиоценоз человека состоит примерно из 10^{14} микробных клеток, что в 10 раз превышает число клеток всего организма человека. Наиболее сложным представляется биоценоз толстой кишки. Со времен И. И. Мечникова изучению состава микрофлоры кишечника привлекает многочисленное внимание отечественных и зарубежных исследователей.

Совокупность микробиоценозов здорового макроорганизма в последнее время обозначается как **нормоценоз**, хотя более предпочтительным становится термин микроэкология, включающий в себя не только данные о качественном и количественном равновесии разнообразных популяций микробной флоры, но и биохимическом, метаболическом и иммунологическом состоянии [4].

Микрофлора толстого отдела кишечника в норме представляет собой хорошо сбалансированную систему, включающую в себя анаэробные и аэробные микроорганизмы: бифидобактерии, бактероиды, эшерихии, энтерококки и т. д., – всего до 200 видов микробов. Среди них преобладают облигатные анаэробы, количество которых достигает $5 \cdot 10^{10} - 10^{11}$ клеток на 1 г фекалий, при этом число анаэробных микроорганизмов более чем в 100 раз превышает таковое для аэробов. Среди облигатных анаэробов выделяют бифидобактерии, бактероиды, фузобактерии, пептострептококки. Среди аэробных представителей микрофлоры типичными являются энтеробактерии, энтерококки [2].

Исходя из количественного критерия, микрофлору кишечника можно подразделить на:

1) главную (индигенную) флору – облигатно-анаэробные микроорганизмы (бифидобактерии, лактобактерии и бактероиды),

на долю которых приходится 96–99 % всей микрофлоры кишечника;

2) сопутствующую флору (эшерихии, энтерококки), составляющую 1–4 % кишечной флоры;

3) остаточную флору (клебсиеллы, цитробактеры, энтеробактерии, протей, дрожжи, клостридии и др.), которая обнаруживается в 0,01–0,001 % наблюдений.

По мнению ученых, наиболее важную роль для макроорганизма играет индигенная часть кишечной микрофлоры, обладающая рядом свойств:

1) способностью расти в анаэробных условиях;

2) всегда обнаруживаться у здоровых взрослых особей;

3) заселять определенные места ЖКТ взрослых организмов;

4) передаваться от взрослых новорожденным;

5) поддерживать стабильные популяционные уровни у всех представителей здоровых взрослых хозяев;

6) тесно ассоциироваться с эпителиальным покровом слизистых оболочек.

Микробы, локализующиеся в просвете кишечника, относятся к полостной микрофлоре (П-микрофлора), а тесно ассоциированные со слизистой оболочкой кишечника, – к мукозной микрофлоре (М-микрофлора). Мукозная микрофлора образует своеобразную биопленку, состоящую из полисахаридномуциновых компонентов, заключенных в высокогидратированный матрикс, что придает клеткам, входящим в эту флору, большую устойчивость к внешним факторам.

При снижении колонизационной резистентности происходит увеличение числа и спектра потенциально патогенных микробов, их транслокация через стенку кишечника или других полостей, что может сопровождаться возникновением эндогенной инфекции или суперинфекции различной локализации.

Формированию индивидуальной резидентной микрофлоры кишечника у новорожденных посвящено достаточное количество

работ. Доказано, что у новорожденных выявляется большое количество разнообразных микробов, при этом большинство из них имеют материнское происхождение. В кишечнике детей первых месяцев жизни доминирует молочнокислая микрофлора, которая угнетает попавшие в пищеварительный тракт условно-патогенные микроорганизмы: бета-гемолитические стрептококки, клостридии, стафилококки, бактероиды.

В настоящее время установлена роль нормальной микрофлоры кишечника в метаболических превращениях ряда веществ, в частности, холестерина, желчных кислот, билирубина, жирных кислот, образовании в толстой кишке стеркобилина, копростерина и дезокси-холевой кислоты.

В результате метаболической активности микрофлора выполняет функцию генератора тепла, способствующего поддержанию гомеотермии. Высокая скорость тепловыделения достигается за счет расщепления и утилизации сахаров, при этом монокарбоновые кислоты, образующиеся при брожении, являясь короткоцепочечными, быстро окисляются в эпителии. Высокая скорость и мощность толстокишечного кровотока, играющего роль теплоносителя, обеспечивают эффективную теплопередачу прилегающим органам – печени, поджелудочной железе, селезенке.

Установлено, что общее число бактериальных клеток, объем пищевых субстратов достаточны для выработки настолько значительного количества тепла, чтобы его могло хватить для дополнительного подогрева активных органов хозяина. Скорость ферментативных процессов и их локализация, в свою очередь, способны обеспечить достаточную интенсивность процесса тепловыделения и передачу тепла организму.

Микрофлора принимает активное участие в трофической функции организма, осуществляя симбионтное пищеварение. Микроорганизмы не только разлагают непереваренную в верхних отделах пищеварительного тракта пищу, но и при их участии образуются новые низкомолекулярные метаболиты – газообразные H_2 , CO_2 , CH_4 , NH_3 , монокарбоновые кислоты (молочная, аминокислоты). Из них в количественном отношении лидируют монокарбоновые кислоты, что можно объяснить низким содержанием кислорода в пищеварительном тракте и небольшой глубиной окисления моносахаридов и других субстратов. Соответственно, вся микрофлора нижних отделов желудочно-кишечного тракта

представлена строгими или факультативными анаэробами, для которых получение энергии связано с неполным окислением органических соединений, конечным результатом которого являются летучие жирные кислоты.

Помимо летучих жирных кислот, в значительной мере восполняющих энергетические затраты клеток эпителия, микрофлора поставляет хозяину витамины группы В (B_{12} , B_1 , B_3), витамин К. Следует отметить также участие микрофлоры в рецикле некоторых макро- (железо) и микроэлементов, синтезе витаминов: тиамина, рибофлавина, никотиновой, фолиевой кислот, пиридоксина, цианкобаламина, витамина К, которые всасываются в кишечнике.

С участием нормальной микрофлоры осуществляется инактивация щелочной фосфатазы, трипсина и энтерокиназы.

Нормальный уровень и состав кишечной микрофлоры, как показывают эксперименты на животных-гнотобионтах, постоянно стимулируют ретикулоэндотелиальную и лимфоидно-плазматическую системы, положительно влияют на продукцию иммуноглобулинов.

Состав микрофлоры кишечника меняется под влиянием различных неблагоприятных факторов. В частности, изменение микрофлоры может иметь место при ферментативной недостаточности, голодании, авитаминозе, истощении организма в связи со злокачественными новообразованиями, хирургическими операциями, ожоговой болезнью, на фоне кишечных инфекций, при освоении новых условий обитания (арктические и антарктические пространства, высокогорье, космос).

На аутофлору оказывают влияние такие факторы, как снижение иммунологической реактивности, экстремальные условия, лучевое воздействие, диета, возраст, смена сезонов, терапия гормонами, химиопрепаратами и антибиотиками. Антибиотики и химиопрепараты могут нарушать колонизацию анаэробными бактериями слизистой оболочки пищеварительного тракта и благоприятствовать адгезии и росту условно-патогенных и патогенных бактерий.

В соответствии с современными представлениями о составе нормальной микрофлоры кишечника дисбактериоз характеризуется снижением количественного содержания или элиминацией аутохтонных облигатных микроорганизмов кишечника, в первую очередь анаэробных бактерий (бифидо- и лактобактерий). В результате этого нарушаются эубиотические соотношения микробных видов и создаются условия для быстрого размножения

условно-патогенных бактерий (энтеробактерий, псевдомонад, стафилококков и др.), которые обычно находятся в кишечнике в незначительных количествах [3].

Дисбактериоз кишечника может выражаться отсутствием роста бифидо- и лактобактерий в минимальных разведениях фекалий, резком снижении числа кишечных палочек (менее 1 млн/г), высоким удельным весом энтеротоксигенных и гемолитических эшерихий, бактерий родов *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, грибов рода *Candida*, большим процентным содержанием стафилококков.

Некоторые штаммы различных видов протей, стафилококка, эшерихий, клостридий, клебсиелл, энтеробактера, цитробактера могут вызывать патологические процессы в случае изменения их количественного состава в сторону увеличения.

Бактерии толстой кишки могут заселять верхние отделы кишечника, в результате чего возникает дискоординация процессов всасывания в тонкой кишке, что приводит к нарушению обмена веществ в организме.

Нефизиологические продукты расщепления и бактериальные токсины влияют на дезинтоксикационную функцию печени, изменяют проницаемость и функции кишечной стенки, пищеварительных желез, приводят к нарушению перистальтики кишечника, к усилению диспептических явлений.

На фоне дисбактериоза в слизистой оболочке кишечника создаются условия, при которых резко нарушается барьерная функция, преодолевая которую, условно-патогенные микробы могут поступать в кровеносное русло и вызывать вторичные очаги инфекции в различных органах, что приводит к снижению колонизационной резистентности организма, усилению аллергизации слизистой оболочки кишечника и всего организма в целом, нарушению обмена веществ.

Причины развития кишечного дисбактериоза могут быть самыми разнообразными. Основными факторами, способствующими формированию дисбактериоза, являются те, которые оказывают ингибирующее действие на доминирующих представителей аутохтонной облигатной мукозной и полостной микрофлоры кишки.

Наиболее часто дисбактериоз развивается под влиянием этиотропной антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия. Антибиотики не только изменяют видовой и количественный состав нормальной микрофлоры кишечника, но и приводят к глубоким

нарушениям мукозной микрофлоры колонизационной резистентности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются развитием кишечного дисбактериоза. Кишечный дисбактериоз формируется при заболеваниях других органов и систем, микробной экземе, лейкозах, экзогенной интоксикации, иммунодефицитных состояниях, в экстремальных ситуациях и других неблагоприятных условиях, в которых может оказаться человек.

Все исследования, проведенные с целью диагностики кишечного дисбактериоза, подтверждают мнение о необходимости комплексного подхода к этой медико-биологической проблеме.

Для подтверждения дисбактериоза следует обращать внимание как на видовой состав, так и на количественные соотношения не только аутохтонных облигатных обитателей кишечника, но и на высеваемость патогенных и условно-патогенных аллохтонных микробов. Изменение видового и количественного состава облигатных микроорганизмов в сторону их уменьшения или элиминации и увеличение количества условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, псевдомонад и других микробов или появление патогенных бактерий следует рассматривать как проявление дисбактериоза. И чем глубже будут эти изменения, тем тяжелее будет протекать дисбактериоз, осложняющий течение основного заболевания, и процесс его коррекции будет проходить сложнее и более длительное время.

Коррекция уровня колонизационной резистентности, сниженной при дисбактериозах кишечника, может осуществляться с помощью назначения антибактериальных препаратов для санации пищеварительного тракта от условно-патогенной флоры. Однако антибиотики не действуют только селективно, но подавляют также рост индигенной анаэробной микрофлоры.

Более перспективным методом восстановления уровня анаэробной индигенной микрофлоры является применение бактериальных препаратов. Этот путь является наиболее физиологическим. Бактериальные препараты дают возможность восстановить микрофлору кишечника и получить терапевтический эффект, не причиняя вреда больному [4].

Основоположником метода бактериотерапии по праву является И. И. Мечников. Он разработал и использовал в профилактике и лечении кишечных инфекций препарат,

представляющий собой коровье молоко, заквашенное болгарской ацидофильной палочкой и стрептококками. Идея И. И. Мечникова была широко воспринята во всем мире и «Мечниковская простокваша» получила широкое распространение как диетический продукт. В эти же годы (1909–1912) появились первые работы врачей-клиницистов, указывающих на эффективность ее применения при ряде заболеваний (П. К. Медовников, 1909; А. Д. Греков, 1912). Однако в дальнейшем сам И. И. Мечников был не удовлетворен результатами такой терапии. Основным недостатком «Мечниковской простокваши», по мнению Л. Г. Перетца (1955), заключался в том, что болгарская палочка является чуждым для организма микробом и не приживается в кишечнике.

Следующим шагом было предложенное в 1910 г. П. Гартге применение ацидофильного молока, заквашенного ацидофильной палочкой, выделенной из кишечника человека. Это предложение легло в основу широко используемого в настоящее время метода лечения.

Разработка и внедрение в клиническую практику бактериопрепаратов проходили параллельно с пополнением знаний о нормальной микрофлоре кишечника. А. Nissle (1929) предложил для лечения кишечных инфекций препарат «Мутафлор», представляющий собой смесь нескольких штаммов нормальных эшерихий (*E. coli*), выделенных от здоровых людей и обладавших выраженной антагонистической активностью по отношению к сальмонеллам *in vitro*. В дальнейшем именно высокая антагонистическая активность по отношению к условно-патогенным и патогенным бактериям и отсутствие у них патогенности (непатогенность) стали главными критериями для отбора штаммов микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры кишечника, перспективных для создания бактериопрепаратов.

В нашей стране был разработан и применяется препарат «Колибактерин» на основе штаммов *E. coli* М-17, изолированного Л. Г. Перетцом в 1961 г. из фекалий здорового человека.

В последующих исследованиях было установлено, что хотя эшерихии, также как и другие аэробы, присутствуют в норме в кишечнике, основу микробиоценоза кишечника (96–97 %) составляют бифидо- и лактобактерии. Поэтому естественным продолжением процесса создания биопрепаратов явилось использование именно этих микроорганизмов. Так, Н. Б. Тарасова и К. Я. Соколова с соавт. в 1970 г. селекционировали два штамма лактобактерий

(*L. fermentum* 90-ТС4 и *L. plantarum* 8-РА-3), которые в последующем были использованы для создания препарата «Лактобактерин».

Впервые использовать бифидобактерии для лечения детей, страдающих диареей, предложил французский исследователь Н. Tissier (1909). J. В. Mayer (1948) первым применил бифидобактерии для сквашивания молока, которым лечили детей с пищевыми дисфункциями. Предложенный Г. И. Гончаровой с соавт. (1968) «Бифидумбактерин» представляет собой лиофильно высушенную культуру живых антагонистически активных штаммов бифидобактерий *B. bifidum* № 791.

Для названия препаратов, влияющих на кишечную микрофлору, используются такие термины как «пробиотик», «бактерийные биологические препараты», «эубиотики». Причем термин «эубиотики» определяется весьма конкретно как «антагонистические биологические препараты, содержащие живые культуры микроорганизмов из микрофлоры человека и предназначенные для профилактики и лечения дисбиозов, стабилизации и коррекции микрофлоры» [2].

В настоящее время бактериотерапия является важным средством профилактики и лечения дисбактериозов, кишечных инфекций и ряда других заболеваний. Для восстановления нарушенного микробиоценоза кишечника используются различные бактериальные препараты и биологически активные вещества, стимулирующие размножение индигенной флоры хозяина.

Биологическая активность пробиотиков рассматривается в двух аспектах: антагонистическое действие на условно-патогенные микроорганизмы и индуцированные физиологические и биохимические проявления микробов-симбионтов. Однако следует отметить, что штаммы пробиотиков могут подавлять рост не только патогенных микроорганизмов, но и родственных штаммов, являющихся частью индигенной микробиоты.

Что касается антагонистической активности в отношении патогенных микроорганизмов, то чаще всего ее связывают со способностью продуцировать бактериоцины, подавляющие рост аллохтонных видов, органическими кислотами и низкомолекулярными пептидами, спиртами, перекисью водорода, лизоцимом, а также с конкуренцией за питательные вещества или эконишу.

Культуры, входящие в состав пробиотиков, могут хорошо колонизировать поверхность непосредственно после введения препарата,

но из-за процессов регенерации и слущивания эпителия не способны продолжать расти и заселять вновь образованную эпителиальную выстилку. Поэтому имплантация экзогенных бактерий весьма ограничена. Эта несостоятельность персистенции штамма-пробиотика привела авторов к концепции «пребиотиков», под которыми они понимают «неусвояемые пищевые ингредиенты, которые благотворно влияют на организм хозяина, избирательно стимулируя рост и активность определенных бактериальных видов, уже присутствующих в кишечнике». Такими пребиотиками чаще всего выступают неперевариваемые фруктоолигосахариды, которые стимулируют рост эндогенных бифидобактерий. Рациональные комбинации про- и пребиотиков вероятнее всего являются наиболее оптимальным способом коррекции дисбиотических состояний.

Все препараты, использующиеся для биокоррекции, можно подразделить на:

1) **монокомпонентные пробиотики**, содержащие одну культуру бактерий (колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин);

2) **поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько живых культур**: бификол – смесь живых лиофилизированных *B. bifidum* и *E. coli M-17*; линекс (Словения) – смесь живых лиофилизированных *L. acidophilus*, *B. infantis*, *S. faecium*; инфлоран Берна (Швейцария) – смесь живых лиофилизированных *B. bifidum* и *L. acidophilus*; ортобактер (Франция) – смесь живых лиофилизированных *L. acidophilus*, *B. bifidum* и *L. casei*; омнифлора (ФРГ), содержащий *L. acidophilus* и *B. longum*; синерлак (Франция), содержащий *B. bifidum*, *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* и др.;

3) **комплексные бактериальные препараты с биологически активными веществами**, стимулирующими размножение и приживаемость вносимой флоры: ацидофлус-Юра (ФРГ) – смесь, содержащая *L. acidophilus*, сорбит, лактозу, папаин и амилазу; пробионик (США), содержащий *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. adolescentis*, *B. longum*, сорбитол, маннитол, фруктоолигосахарид и фруктозу, и др.;

4) **молочнокислые бактериальные продукты**, такие как молочнокислый бифидумбактерин, детский кефир, ацидофильное молоко, биолакт, наринэ, тонус и др.;

5) **пребиотики**, к которым относятся нормазе (Италия); хилак форте (ФРГ); инулин.

В широкую практику здравоохранения постепенно внедряются биопрепараты, приготовленные на основе энтерококков. Так,

на Российском фармакологическом рынке появился препарат «Нормобакт» (Акрихин, Россия), содержащий лиофильно высушенные штаммы бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков, рекомендуемый для лечения диарей, профилактики и лечения дисбактериозов. Компания «Ферросан АС» (Дания) производит бактериальный препарат «Бифи-Форм», в состав которого кроме энтерококков входят бифидобактерии. Комплексный препарат «Линекс» (Словения) также содержит в своем составе энтерококки.

В последнее время проводятся исследования по использованию в качестве биопрепаратов спорогенной флоры (биоспорин, споробактерин, бактисубтил). Однако не следует забывать, что подобные биопрепараты не принадлежат к нормальным симбионтам кишечника человека, поэтому способны вызывать нежелательные побочные эффекты, например, усиливая аллергизацию организма.

Как видно из приведенного далеко не полного перечня, в настоящее время в мире выпускается большое количество различных бактериальных препаратов во всем многообразии микробного состава и лекарственных форм. Однако до настоящего времени отсутствует достаточная ясность как в представлениях о степени эффективности бактериальной терапии при тех или иных видах патологии, так и в трактовке механизмов ее действия.

Такое положение создает предпосылки к нерациональному расширению набора применяемых микробных видов (порой до 10 и более в составе одного препарата), в число которых иногда бывают включены не принадлежащие к ряду облигатных для человека; нередки случаи недостаточно обоснованного назначения биопрепаратов того или иного микробного состава, а также излишнего повышения доз и удлинения курсов терапии.

С учетом установленной эффективности пробиотиков были сделаны попытки систематизировать и подразделить их по применению при разных нозологиях на следующие группы:

1) предотвращающие ассоциированную с антибиотиками диарею (*L. casei GG*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *S. boulardii*);

2) предотвращающие острую диарею младенцев (*B. bifidum*, *S. thermophilus*);

3) эффективные при диареях, связанных с *Cl. difficile* (*S. Boulardii*);

4) эффективные при других диареях (*S. faecium SF68*, *L. casei GG*, *S. boulardii*);

5) эффективные при кандидозах (*L. acidophilus*).

Исследования последних 30 лет показали высокую клиническую эффективность применения различных биопрепаратов в профилактике и лечении дисбактериозов.

Систематизация принципов рационального применения микробных биопрепаратов и создание на их основе лечебно-диетических продуктов, доступных для широкого использования, является следующим необходимым условием дальнейшего успешного развития метода бактериальной терапии. Следует отметить, что на мировом рынке такие пищевые продукты составили серьезную конкуренцию фармацевтическим лечебным препаратам, содержащим лакто- и бифидобактерии.

Как показала практика, при употреблении молока, содержащего *B. longum*, пациентами с непереносимостью лактозы, уменьшались симптомы лактазной недостаточности. Разработаны бифидосодержащие добавки к детскому питанию, которые также продемонстрировали высокую клиническую эффективность.

В настоящее время широкое распространение получили разновидности молочно-кислого лактобактерина, приготовленные на различных видах лактобактерий и молочных стрептококков: ацидофильное молоко, биолакт, балдырган, тонус, наринэ, активия, актимель и др.

Безусловно, бактериотерапия в рамках лечения и профилактики дисбактериоза не является панацеей, поскольку причины нарушения микрофлоры, характер и степень выраженности клинических проявлений весьма различны. При дисбактериозе в различных биотопах могут формироваться стойкие очаги эндо- и экзогенной инфекций, вызванных условно-патогенной флорой, следствием чего является формирование локального инфекционного процесса с возможностью генерализации из-за транслокации микроорганизмов через кишечную стенку в кровяное русло.

В связи с наличием конкурентных взаимоотношений за рецепторы для адгезинов между условно-патогенными микроорганизмами и индигенной флорой при стойких очагах эндо- или экзогенной инфекции (III–IV степени дисбактериоза) применение пробиотиков в качестве монотерапии в большинстве случаев не дает заметных положительных результатов и более чем в 50 % случаев ведет к возникновению рецидивов даже после многократного проведения такой терапии.

В связи с этим последние годы в значительной степени изменились взгляды на возможность применения антибактериальных препаратов для коррекции биоценоза.

Если раньше большинство авторов отвергало применение антибиотиков для лечения дисбактериозов, то сейчас установлено, что комбинированное применение их с учетом чувствительности одновременно с пероральным назначением антибиотикорезистентных вариантов бифидо- и лактобактерий может привести к нормализации микробного ценоза кишечника.

В связи со сложным этиопатогенезом дисбактериоза для его коррекции необходимо применять комплексное патогенетическое лечение, направленное в первую очередь на санацию выявленных первичных и вторичных очагов эндо- и экзогенных инфекций, на восстановление физиологических функций и структуры поврежденных органов и систем макроорганизма (в частности, коррекция моторной, секреторной и пищеварительной функций желудочно-кишечного тракта, энтеросорбция, энтеропротекция и т. д.), а также на восстановление иммунного гомеостаза, витаминно-минерального баланса и микробиоценоза кишечника.

При этом рациональная биологическая коррекция про- и пребиотиками остается и будет оставаться важной и незаменимой частью терапии и профилактики дисбактериозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крамарь Л. В. Микробная экология кишечника людей, проживающих в условиях техногенного воздействия крупного промышленного города: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 27 с.
2. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. и др. // Consilium Medicum. – 2004. – № 3. – С. 18–21.
3. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91599.11.0004-2003, утв. Приказом № 231 МЗ РФ от 09.06.2003).
4. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Гранд, 2001. – 282 с.