

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

В. В. Скворцов, А. А. Бессонов, Е. В. Кузнецова, Д. Н. Емельянов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ

В летописи истории мировой медицины особая страница отведена одному из величайших открытий XX в., обеспечившему сохранение жизни миллионам больных, – получению антибактериальных препаратов. Современная медицина немыслима без антибактериальной терапии. Значение эры антибиотиков можно показать на конкретном примере, особенно понятном врачам-педиатрам: летальность от пневмонии детей до 3 лет до применения антибиотиков составляла 30 %, детей старше 3 лет – 15 %, летальность от крупозной пневмонии – 84,5 %. Антибиотики остаются одним из самых применяемых в педиатрии классов лекарственных средств, имеющих огромный терапевтический потенциал [6, 13].

Перед педиатрами стоит задача сделать антибактериальное лечение детей целенаправленным, менее травмирующим и более безопасным в отношении нежелательных эффектов. Полноценное пищеварение и защита организма невозможны без участия бактерий, населяющих кишечник человека. Под воздействием неблагоприятных факторов в микрофлоре может наблюдаться дисбактериоз [18]. Дисбактериоз определяется нарушением баланса между «полезными» и «вредными» бактериями кишечника. Помимо нарушений в работе желудочно-кишечного тракта, это негативно отражается на состоянии организма в целом.

К сожалению, этому состоянию подвержена большая часть населения вследствие несбалансированного питания, приема антибиотиков и ряда других причин. Как стало известно из исследований [15, 21] последних лет, кишечник человека в норме заселяют не менее 1057 видов микроорганизмов. По

меньшей мере, 957 их них – это бактерии. Некоторые виды количественно доминируют над другими. В среднем (79 ± 7) % содержимого стула в норме составляет вода. На каждый грамм сухого остатка стула приходится в среднем порядка $4,75 \times 10^{11}$ микроорганизмов.

Из них у взрослого $\approx 24,2$ % (т. е. примерно каждый четвертый) – это анаэробная грамотрицательная палочка *Bacteroides fragilis*. Еще $\approx 10,9$ % представлены *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Bifidobacterium breve*. И еще $\approx 1,3$ % – это *Lactobacillus acidophilus*. Группа *Escherichia coli* составляет около 0,06 % всех бактерий кишечника. Данные микроорганизмы сосуществуют в сложном равновесии [6].

При отсутствии мальабсорбции белки, жиры и перевариваемые углеводы пищи почти полностью всасываются в тонкой кишке. Поэтому микроорганизмы нормальной микрофлоры толстой кишки вынуждены существовать в условиях ограниченного притока нутриентов. Хорошо установлено, что важным источником пищи и регулятором их роста являются так называемые растворимые неперевариваемые углеводы (растворимые пищевые волокна): галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин [1].

Как и все живые организмы, микроорганизмы толстой кишки человека, потребляя питательные вещества (т. е. растворимые пищевые волокна), метаболизируют их, т. е. включают в свой уникальный процесс обмена веществ.

Часть пищевых волокон идет на построение собственных структурных и функциональных компонентов клетки микроорганизма, часть окисляется с выделением необхо-

димой для жизнедеятельности энергии, а из части образуются другие вещества, которые микроорганизмы выделяют обратно вовне.

К этим метаболитам относятся хорошо известные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), являющиеся легкоусваиваемым питанием для эпителиальных клеток толстого (и тонкого) кишечника, молочная кислота и множество факторов роста и ингибиторов роста микрофлоры кишечника [7, 18]. Поскольку эпителиальные клетки толстой кишки, так же как и микрофлора толстой кишки, лишены доступа к большинству питательных веществ, которые мы потребляем с пищей, в своих пищевых потребностях они в значительной степени зависят от метаболитов, которые вырабатывают представители нормальной микрофлоры из пребиотических пищевых волокон. При подавлении микрофлоры антибиотиками синтез метаболитов существенно уменьшается [5].

До настоящего времени отмечаются случаи нерационального применения антибактериальных лекарственных средств (АБС): назначение без наличия показаний, «на всякий случай», нарушение схем их применения, широкое назначение АБС-резерва. Большинство авторов полагают, что можно говорить не только о нежелательных реакциях и побочных эффектах, но и о глобальных тенденциях антибиотикотерапии. Так, наряду с очевидными успехами антибиотикотерапии, появились многочисленные сообщения о развитии антибиотикорезистентности, лекарственной аллергии, токсических осложнениях, суперинфекции, нарушениях микробиологии человеческого организма [8].

В связи с этим в научной литературе последних лет появилась концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (*collateral damage*). Согласно современным представлениям, *collateral damage* – термин, используемый для описания экологически нежелательных эффектов антимикробной терапии. Например: селекция лекарственно-устойчивых микроорганизмов, колонизация условно-патогенной микробной

флоры и развитие инфекции, вызванной множественно-устойчивыми бактериями. Бурное развитие исследований по изучению антибиотикорезистентности бактерий дает основание утверждать, что в ближайшие 20 лет клиницисты лишатся последних эффективных антибактериальных препаратов.

По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control), ежегодно в Евросоюзе по вине устойчивых к антибиотикам бактерий гибнет около 25 тыс. человек [2, 17]. М. Valvano и соавт. из Западного университета (Western University), Канада, установили, что, как только количество антибиотикорезистентных бактерий в микробной популяции возрастает, они начинают синтезировать и выпускать в окружающую среду небольшие молекулы, которые поглощаются теми бактериями, которые еще не успели выработать устойчивость к препарату. Такое химическое явление было обнаружено среди *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia*, возбудителей тяжелых инфекционных заболеваний у больных муковисцидозом.

Кроме того, было доказано, что быстрее других выработавшие резистентность бактерии начинают синтезировать белок, который связывается с антибиотиком и блокирует его действие. В результате концентрация антибиотика в органе-мишени быстро снижается [8, 10]. Что касается другой составной части *collateral damage*, то анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень изменений состава слизи и кишечной микрофлоры в результате приема антибиотиков. Установлено, что в кишечнике на фоне антибиотикотерапии вырабатывается меньше слизи, наблюдается деструктуризация муцинов, меняется состав микробиоты, повышается проницаемость кишечной стенки и возникает патологическая транслокация токсинов и кишечных микроорганизмов в открытый кровоток и лимфу. Знание этого фактора риска очень важно для врача первичного звена, постоян-

но работающего с пациентом, потому что его роль в профилактике таких нарушений микрофлоры переоценить невозможно [9].

В ряде работ указывается, что, помимо антибиотикотерапии, существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [2, 4, 9, 14]. Большинство антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя их действия различаются. В частности, цефалоспорины угнетают рост *Escherichia coli*, лакто- и бифидобактерий, способствуют росту численности энтерококков, клебсиелл, протеев, синегнойной палочки, стафилококков, *C. difficile* и энтеротоксин-продуцирующих *C. perfringens*.

Ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, лишь минимально подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, способствует некоторому увеличению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*.

Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Макролиды умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры и способствуют росту клебсиелл, протеев, псевдомонад и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микроорганизмов ряда *Enterobacteriaceae*, в меньшей степени энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile* [20].

C. difficile, будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству антимикробных препаратов, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта из-за приема антибиотиков вызывает различную по степени тяжести диарею, от легкой до жизнеугрожающей.

К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники

относят **антибиотико-ассоциированную диарею** к группе наиболее частых осложнений антибактериальной терапии у госпитализированных больных [16].

В настоящее время одним из перспективных направлений в терапевтической коррекции нарушений микробиоценоза является метабиотическая терапия.

Для восстановления кишечной микрофлоры традиционно используются несколько групп препаратов: пребиотики, пробиотики и метабиотики. Большое количество представителей всех этих групп нашло свое место на полках аптек. Как же в них разобраться и понять разницу, и главное, что подходит в каждом конкретном случае?

Начнем с пробиотиков. **Пробиотики** – это живые культуры, аналогичные естественной микрофлоре. Казалось бы, что может быть лучше для восстановления баланса микрофлоры?

Однако не все так просто! Дело в том, что при прохождении через пищеварительный тракт человека большая часть микроорганизмов, входящих в состав пробиотика, гибнет под влиянием кислоты желудочного сока, желчи и пищеварительных ферментов [4]. Но даже та незначительная часть, которая доходит до места назначения, действует не сразу. Чаще всего в пробиотик входят высушенные, так называемые лиофилизированные, бактерии.

Такие бактерии могут долго храниться на полке склада или аптеки, но, по данным литературы, после проглатывания им требуется 8–10 часов для активации и выработки активных метаболитов. В то же время при диарее время нахождения пищи в кишечнике существенно сокращается за счет ускоренной перистальтики (у детей до 5 часов). И получается, что пробиотики могут вывестись из организма раньше, чем начнут действовать. Кроме того, из-за чувствительности к большинству антибиотиков, совместный приём живых пробиотических бактерий с последними может привести к гибели пробиотика или к невозможности полезных бактерий из

него размножиться после попадания в кишечник [3].

Пребиотики – это пищевые волокна, в основном углеводы, которые не перевариваются человеком, но служат питательной средой для микрофлоры, стимулируя её рост и жизнедеятельность. Их потребление (в количестве 14 г на каждые 1 000 ккал рациона) рекомендовано всем здоровым людям. Но эффективны ли пребиотики при диарее, связанной с приемом антибиотиков? На этот вопрос нет однозначного ответа.

В связи со всем вышесказанным при диарее и дисбактериозе, вызванным приёмом антибиотиков, наиболее рациональным представляется применение так называемых метабиотиков.

Метабиотики – это новое поколение препаратов для устранения и профилактики дисбактериоза [19]. Метабиотики – полезные метаболические продукты пробиотических бактерий, которые не только способствуют росту полезной микрофлоры, но и подавляют вредоносную. Метабиотики создают благоприятное окружение как для полезных бактерий, так и для эпителия кишечника.

Метабиотики содержат уже готовые активные метаболиты известных представителей естественной микрофлоры. При попадании в кишечник они начинают действовать немедленно, не требуя времени для активации. Метабиотики, являясь продуктами метаболизма, а не живыми организмами, не разрушаются под воздействием желудочного сока, пищеварительных ферментов и не повреждаются в случае приёма антибиотиков [12].

На Российском рынке метабиотиком № 1 является **хилак форте**. Хилак форте – метабиотик, содержащий продукты метаболизма 4 видов бактерий: кишечной палочки, *Enterococcus faecalis* (раньше он назывался *Streptococcus faecalis*) и двух лактобацилл. Дополнительно в состав препарата входят биосинтетическая молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (кислый

фосфорнокислый натрий и калий), лактоза и ряд аминокислот.

Хилак форте – это капли для приема внутрь по 30 или 100 мл во флаконах. Одна капля препарата по активности действия соответствует биосинтетическим веществам 1010 бактерий. Поддержанию низких значений pH способствует не только биосинтетическая молочная кислота, но и буферные соли, восстанавливающие pH среды до необходимых значений [15].

Отличительными особенностями данной категории препаратов являются отсутствие в их составе живых культур микроорганизмов и присутствие продуктов обмена веществ представителей нормальной микрофлоры человека с разными типами метаболизма – сахаролитическим (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*) и протеолитическим (*Escherichia*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*). В связи с этим применение препарата «Хилак форте» показано для профилактики нарушений микрофлоры под воздействием антибиотиков [11].

Основные механизмы лечебного действия хилак форте опосредуются широким спектром разнообразных взаимосвязанных эффектов, включающих нормализацию процессов электролитного обмена и окислительного фосфорилирования, синтеза витаминов группы В и К, восстановление нарушенных иммунологических реакций. Существует ряд отечественных и зарубежных работ, посвященных практическому использованию препарата «Хилак форте».

В исследовании А. А. Авакова и соавт. (2004) было показано протективное действие данного препарата на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками (с первого дня лечения) и его способность защищать слизистую оболочку толстой кишки от токсического действия антибиотиков [2, 17]. Хилак форте оказывает одновременно saniрующее действие и стимулирует регенерацию физиологической флоры. Молочная кислота создает неблагоприятные для патогенных микроорганизмов условия.

Продукты метаболизма нормальной микрофлоры, входящие в состав препарата «Хилак форте», являются субстратом для роста и размножения полезных микроорганизмов и стимулируют регенерацию всего спектра физиологической флоры. Применение его в сочетании с антибиотиками приводило к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, кишечной диспепсии, нормализации стула, чем у пациентов, принимавших бифидумбактерин и лактобактерин.

Существенные изменения на фоне применения данного метаболитного пробиотика определялись и при морфологическом исследовании у этих пациентов: уменьшение выраженности процессов воспаления, увеличение толщины слизистой оболочки толстой кишки, высоты эпителия и глубины крипт. Было выявлено значительное возрастание частоты митозов в эпителии крипт, что свидетельствовало о том, что хилак форте активизирует процесс репарации слизистой. Препарат назначают по 15–30 капель 3 р./сут. внутрь до или во время еды до улучшения состояния (2–4 нед.), затем первоначальную дозу уменьшают наполовину. Хилак форте можно применять и при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке как на фоне антибактериальной терапии, так и после нее.

В последние годы получены объективные данные об эффективности использования данной группы препаратов в профилактике и лечении ОРИ. Так, в исследовании de Vrese M. при использовании комплекса пробиотических бактерий (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) наблюдали существенное снижение выраженности основных симптомов ОРЗ, средней продолжительности заболевания, а также длительность лихорадочной реакции [18].

Ведущим механизмом полученных эффектов явилась биоценоз-опосредованная активация клеточного иммунитета – повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-хелперов (CD4+).

В ходе другого исследования прием мультипробиотического комплекса (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*) сопровождался снижением числа потенциально патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и бета-гемолитический стрептококк группы А) на слизистых оболочках верхних дыхательных путей [10, 21].

Учитывая тот факт, что в этих исследованиях пробиотические микроорганизмы не обнаруживали в микрофлоре полости носа после их приема, полагают, что этот феномен обусловлен не конкурентным или бактерицидным действием пробиотиков, а повышением иммунного ответа организма. Становится очевидным, что терапевтическая эффективность метабиотиков не ограничивается только коррекцией микробиологических нарушений в отдельно взятом биотопе, а посредством активации системы иммунологического гомеостаза способна повысить эффективность лечения различных заболеваний, в том числе ОРИ [5].

Включение метабиотика «Хилак форте» в комплексную терапию осложненных форм острых респираторных инфекций у детей приводит к сокращению длительности основных клинических симптомов, осложнений, уменьшает выраженность дисбиотических нарушений, повышая уровень облигатной микрофлоры кишечника, обеспечивает профилактику антибиотико-ассоциированных диарей [14].

Для удобства применения разработан хилак форте в форме саше. Одно саше представляет собой разовую дозу препарата. То есть не требуется дозировать препарат, как в случае с каплями. Маленький пакетик удобно носить с собой. Для него достаточно места даже в изящной женской сумочке. Ну и наконец, он может применяться не только у взрослых, но и у детей, для которых есть одна дополнительная дозировка [4].

Учитывая успешную фармакологическую роль хилак форте в комплексном лечении острых и хронических заболеваний у детей с использованием антибактериальных

препаратов, данный метабиотик может быть рекомендован как препарат выбора для применения в широкой медицинской практике.

Забота о здоровье населения – одна из важнейших задач израильской компании Тева – производителя препарата «Хилак форте» [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аджигайтканова, С. К.* Подходы к медикаментозному лечению дисбактериоза кишечника / *С. К. Аджигайтканова* // Приложение РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2007. – № 2. – С. 73–76.
2. *Бельмер, С. В.* Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника / *С. В. Бельмер* // РМЖ. – 2004. – № 12. – С. 3.
3. *Бондаренко, В. М.* Дисбактериозы кишечника у взрослых / *В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. М. Мацулевич.* – 2003. – 206 с.
4. *Горелов, А. В.* Место метаболитных пробиотиков в практике клинициста / *А. В. Горелов, А. А. Плоскирева* // РМЖ: Педиатрия. – 2014. – № 3. – С. 232–237.
5. *Давыдова В. М.* Основные принципы и показания к антибиотикотерапии при лечении болезней органов дыхания у детей / *В. М. Давыдова* // Практическая медицина. – 2010. – № 40. – С. 40–48.
6. *Дармов, И. В.* Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro* / *И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, А. С. Ердякова* // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2011. – № 9. – С. 96–101.
7. *Карпов, В. В.* Динамика характера антибактериальной терапии при респираторной патологии у детей за 10 лет. / *В. В. Карпов, Л. А. Сафроненко* // Фармакотерапия и диетология в педиатрии: сб. матер. науч.-практич. конф. педиатров России. – 2007. – С. 71–72.
8. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 1024 с.
9. *Пикуза, О. И.* Современные проблемы фармакотерапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей / *О. И. Пикуза, Д. Р. Магсумова, Л. Е. Зиганишина* // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 6. – С. 6–9.
10. *Плоскирева, А. А.* Адаптогенные свойства метаболитного пребиотика Хилак-форте / *А. А. Плоскирева, Д. В. Усенко, А. В. Горелов* // Инфекционные болезни. – 2010. – № 8 (1). – С. 21–26.
11. Протективное действие препарата Хилак форте на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками / *А. А. Аваков [и др.]* // Новые лекарственные препараты. – 2004. – № 1. – Р. 3–10.
12. *Топчий, Н. В.* Хилак форте – надежный помощник общепрактикующего врача / *Н. В. Топчий* // РМЖ: Гастроэнтерология. – 2013. – Vol. 20. – Р. 1023–1030.
13. *Урсова, Н. И.* Актуальные проблемы и нерешенные проблемы пробиотикотерапии / *Н. И. Урсова* // Лечащий врач. – 2013. – № (8). – С. 60–65.
14. *Харламова, Ф. С.* Обоснование коротких курсов антибактериальной терапии / *Ф. С. Харламова* // Consilium medicum, Педиатрия. – 2010. – № 1 – С. 123–128.
15. A metagenomic insight into our gut's microbiome / *P. Lepage [et al.]* // Gut. – 2012. – Vol. 62 (1). – P. 146–158.
16. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function / *H. Jijon [et al.]* // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 1358–1373.
17. *Gluck, U.* Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *P-hemolytic streptococci*) / *U. Gluck, J. O. Gebbers* // Am J Clin Nutr. – 2003. – Vol. 77. – P. 517–520.
18. *Guarner, F.* Gut flora in health and disease / *F. Guarner, J. R. Malagelada* // Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9356). – P. 512–519.
19. *LeLeiko, N. S.* The role of glutamine, short-chain fatty acids, and nucleotides in intestinal adaptation to gastrointestinal disease / *N. S. LeLeiko, M. J. Walsh* // Pediatr Clin North Am. – 1996. – Vol. 43. – P. 451–469.
20. *McFarland, L. V.* Diarrhea acquired in the hospital / *L. V. McFarland* // Gastroenterol Clin North Am. – 1993. – Vol. 22. – P. 563–577.
21. *Rajilić-Stojanović, M.* The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota / *M. Rajilić-Stojanović, W. M. de Vos* // FEMS Microbiol Rev. – 2014. – Vol. 38 (5). – P. 996–1047.