

НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗОВ.

В.А. Бурмистров © 2009

ООО НПЦ «Вектор-Вита», Новосибирск

1.	Краткая характеристика нормальной микрофлоры.....	1
	<i>Таблица 1.</i> Классификация микрофлоры толстой кишки у человека.....	3
	<i>Таблица 2.</i> Содержание микрофлоры кишечника в норме.....	4
2.	Основные функции нормальной микрофлоры.....	5
2.1.	Защитное действие.....	5
2.2.	Иммуностимулирующее действие.....	5
2.3.	Детоксицирующее действие.....	6
2.4.	Синтезирующая функция. Участие в пищеварительной и всасывающей функциях кишечника.....	6
2.5.	Регуляторная и морфокинетическая функции.....	7
3.	Дисбактериоз, его основные причины и последствия.....	7
3.1.	Классификация дисбактериозов.....	7
3.2.	Актуальность проблемы дисбактериозов.....	9
3.3.	Основные причины дисбактериоза.....	10
3.4.	Последствия дисбактериоза.....	12
	<i>Таблица 3.</i> Клинические синдромы и состояния, этиопатогенез которых может быть связан с нарушениями состава и функции нормальной микрофлоры человека.....	12
4.	Принципы коррекции дисбактериозов.....	13
	<i>Таблица 4.</i> Моделирование действия желудочной среды (0,1 N HCl) на биотитры ряда препаратов бифидобактерий.....	17
	ЛИТЕРАТУРА.....	19

1. Краткая характеристика нормальной микрофлоры.

Сформировавшийся в процессе эволюционного (филогенез) и индивидуального (онтогенез) развития симбиоз организма человека и его микробной экологической системы – это норма и форма жизни. Количество микроорганизмов, населяющих человеческое тело, в десятки и сотни раз превышает количество собственных клеток хозяина [1-3]. По существу, человек (а также высшие животные) представляет собой уже не просто моноорганизм, а надорганизменную симбионтную систему. Последняя включает в себя, кроме макроорганизма, совокупность множества микробиоценозов определенного состава, занимающих тот или иной биотоп (нишу) в организме хозяина. Выделяют следующие биотопы: кожи, полости рта, носоглотки, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, влагалища.

Наиболее сложный и значимый биотоп – это микробиоценоз желудочно-кишечного тракта. Биомасса микробов, заселяющий кишечник взрослого человека, составляет 2,5 – 3 кг и более и включает в себя до 450 – 500 видов [1-5]. Микрофлору кишечника условно подразделяют на две части:

- а) **облигатную** (от лат. *obligatus* – обязательный, неременный) – микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры;
- б) **факультативную** (от лат. *facultatis* – возможный, необязательный) – бактерии, часто встречающиеся у здоровых людей, но являющиеся условно-патогенными, особенно в случае снижения резистентности макроорганизма.

Выявляются также микробы, не относящиеся к постоянным представителям микрофлоры кишечника и поступающие, по-видимому, с термически необработанной пищей. Периодически в просвете кишечника здорового человека обнаруживается небольшое количество возбудителей инфекционных болезней, не приводящих к развитию заболевания до тех пор, пока защитные системы организма препятствуют их размножению [3]. В таблице 1 приведены относительное содержание и видовой состав нормальной микрофлоры толстой кишки у человека (по [1]).

Кроме того, микрофлору кишечника подразделяют также на **М**-микрофлору и **П**-микрофлору [1]. **М**-, или **мукозная** микрофлора – это микробы, тесно ассоциированные со слизистой оболочкой кишечника, расположенные в слое слизи, в гликокаликсе, пространстве между ворсинками, и образующие плотный бактериальный слой, так называемую биопленку. Такая биопленка, как перчатка, покрывает слизистые оболочки, и микрофлора в ней более устойчива к воздействию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы по сравнению со свободно плавающими бактериями [2]. Наибольший удельный вес в мукозной микрофлоре занимают бифидум- и лактобактерии. **П**-, или **просветную** микрофлору составляют микробы, локализующиеся в просвете кишечника.

Для изучения микрофлоры кишечника наиболее часто используют классический бактериологический анализ кала. Это наиболее простое и доступное исследование, и хотя такой анализ отражает преимущественно только состав микрофлоры полости толстой кишки, по нарушениям в этом составе, особенно при явном снижении обли-

гатной и увеличении условно-патогенной факультативной флоры или обнаружении других условно-патогенных и патогенных микробов, можно судить и о микробиоценозе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в целом. Кроме того, для лабораторной диагностики нарушений микробиоценоза привлекают также различные биохимические методики, и другие методы, в том числе и взятие биопроб.

Таблица 1. Классификация микрофлоры толстой кишки у человека.

Название и видовой состав	Характеристика и относительное содержание
<p>Облигатная микрофлора (синонимы: резидентная, индигенная, постоянная, обязательная, автохтонная)</p> <p>Анаэробы Бифидобактерии Бактероиды Лактобактерии</p> <p>Аэробы Кишечная палочка Энтерококки</p>	<p>Главная</p> <p>95 – 99 %</p> <p>Сопутствующая</p> <p>1 – 5 %</p>
<p>Факультативная микрофлора (синонимы: транзиторная, временная, аллохтонная, случайная и т. д.)</p> <p>условно-патогенные энтеробактерии клостридии стафилококки дрожжеподобные грибки и т. д.</p>	<p>Остаточная</p> <p>менее 1 %</p>

В таблице 2 приведен количественный состав представителей нормальной микрофлоры кишечника здорового человека [3]. Концентрация микроорганизмов дана в **колониеобразующих единицах (КОЕ)** на 1 г фекалий. Как видно из таблицы, абсолютные значения титра микроорганизмов могут варьировать в довольно широких

пределах. Однако количественные соотношения между различными микробными популяциями в норме обычно достаточно стабильны.

На количественный и качественный состав кишечного микробиоценоза оказывают влияние следующие факторы:

- Возраст
- Климат, географическое положение
- Этнические особенности
- Время года, сезонные колебания
- Характер и тип питания
- Профессия
- Индивидуальные особенности организма

В целом, характер кишечного микробиоценоза находится в тесной взаимосвязи и взаимозависимости с различными физиологическими и патологическими состояниями организма.

Таблица 2. Содержание микрофлоры кишечника в норме.

(по В.М. Бондаренко и соавт., НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, РАМН, 1998 г., [3])

Наименование микроорганизма	КОЕ/г фекалий
Бифидобактерии	$10^8 - 10^{10}$
Лактобактерии	$10^6 - 10^9$
Бактероиды	$10^7 - 10^9$
Пептококки и пептострептококки	$10^5 - 10^6$
Эшерихии	$10^6 - 10^8$
Стафилококки (гемолитические, плазмокоагулирующие)	
Стафилококки (негемолитические, эпидермальные, коагулазоотрицательные)	не более 10^3
Стрептококки	$10^4 - 10^5$
Клостридии	$10^5 - 10^7$
Эубактерии	$10^3 - 10^5$
Дрожжеподобные грибы	$10^9 - 10^{10}$
Условно-патогенные энтеробактерии и ферментирующие грамотрицательные палочки	не более 10^3 не более $10^3 - 10^4$

2. Основные функции нормальной микрофлоры.

2.1. Защитное действие.

Нормальная микрофлора (нормофлора) препятствует заселению и развитию в организме хозяина посторонних микробов, в том числе возбудителей инфекционных заболеваний. Это происходит по механизму формирования так называемой *колониционной резистентности* и за счет *антагонистической активности* нормальной микрофлоры. Как известно, многие микроорганизмы, и нормальная микрофлора в том числе, вырабатывают особые вещества, которые угнетают или подавляют развитие других микробов, и не влияют или способствуют развитию родственных штаммов и видов, благодаря чему возникают ассоциации микроорганизмов. Классический пример такой антагонистической активности – это открытие антибиотика пенициллина Флемингом в 1929 г. Под колониционной резистентностью (устойчивостью) в упрощенном виде понимается следующее: для того, чтобы закрепиться и образовать колонии на слизистой кишечника, патогенные микробы должны вытеснить нормофлору, что затруднено, поскольку «место занято».

Пример защитного действия нормофлоры: в экспериментах на безмикробных животных показано, что развитие сальмонеллеза начинается при микробных нагрузках 50 – 100 клеток, в то время как у животных с нормальной микрофлорой развитие такой же инфекции начинается при микробных нагрузках 10^7 – 10^8 клеток, то есть устойчивость к инфицированию возрастает в *миллионы* раз [2].

2.2. Иммуностимулирующее действие.

Нормальная микрофлора поддерживает мобилизационную готовность иммунной системы, стимулирует как местный, так и общий иммунитет (невосприимчивость к заболеваниям). Механизм такой стимуляции достаточно сложный, и включает в себя, в том числе, адьювантное действие бактериальных пептидов. Бактериальные модулины нормофлоры стимулируют рост иммунокомпетентных клеток, увеличивают синтез иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов, повышают уровень пропердина и комплемента, увеличивают активность лизоцима. Иммуностимулирующее действие как самой нормофлоры, так и ее бактериальных компо-

нентов убедительно доказано как в модельных экспериментах, так и на практике [1-6].

2.3. Детоксицирующее действие.

Нормальная микрофлора оказывает выраженное детоксикационное действие в отношении различных экзо- и эндотоксинов. Детоксикация идет как по механизму микробной биотрансформации (деградации) токсинов с образованием конечных нетоксичных продуктов, так и по механизму энтеросорбции. Как своеобразный биоэнтеросорбент, микробные клетки способны аккумулировать значительные количества различных токсических продуктов, включая тяжелые металлы, фенолы, формальдегиды, яды растительного, животного, микробного и искусственного происхождения и другие ксенобиотики, с последующим выведением их из организма естественным путем. Детоксикация канцерогенов, мутагенов и других онкогенов обуславливает *противоопухолевую* активность нормальной микрофлоры.

2.4. Синтезирующая функция. Участие в пищеварительной и всасывающей функциях кишечника.

Бактерии нормофлоры активно способствуют ферментативному перевариванию пищи: усиливают гидролиз белков, омыляют жиры, сбраживают углеводы, растворяют клетчатку, стимулируют перистальтику кишечника [3]. Бактерии нормофлоры активно участвуют в синтезе и всасывании ряда незаменимых аминокислот, витаминов и провитаминов, в частности, витаминов К, группы В, фолиевой, никотиновой, пантотеновой, аскорбиновой, парааминобензойной кислот, тиамина, биотина, рибофлавина, цианкобаламина, пиридоксина и т. д. (*витаминообразующая функция* нормальной микрофлоры). С участием бактерий нормофлоры синтезируются различные ферменты, коферменты и их ингибиторы (*ферментативное действие* нормофлоры). Бактерии нормофлоры способствуют лучшему усвоению и всасыванию железа, кальция, витамина D, то есть, оказывают *антианемическое и антирахитическое* действие. Метаболиты бифидо- и лактобактерий препятствуют микробному декарбоксилированию пищевого гистидина и повышению количества гистамина, то есть, обуславливают *антиаллергенное действие* нормофлоры, особенно при пище-

вых аллергиях. Бактерии нормофлоры участвуют в синтезе и всасывании также и других биологически активных молекул, таких как β -аланин, аминовалериановая и γ -аминомасляная кислоты, а также некоторых гормонов и медиаторов, оказывающих влияние на функционирование различных систем макроорганизма.

2.5. Регуляторная и морфокинетическая функции.

Бактерии нормофлоры участвуют в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма; усиливают физиологическую активность ЖКТ и способствуют нормальной эвакуации кишечного содержимого [1-3].

Бактерии нормофлоры участвуют в регуляции водно-солевого обмена, в рециркуляции желчных кислот, холестерина, оксалатов и других биомолекул [3]. Холестеринмодифицирующая активность представителей нормофлоры (в частности, лактобацилл) обуславливает *антиатеросклеротическое* действие нормофлоры [3,7]. Медиаторы, синтезируемые с участием бактерий нормофлоры, участвуют в регуляции различных функций ЖКТ, печени, влияют на работу сердечно-сосудистой, кроветворной, иммунной и других систем организма.

В целом, функции нормальной микрофлоры в организме человека настолько жизненно важные и очень обширные, что в настоящее время кишечный биоценоз рассматривается как своеобразный экстракорпоральный орган или система, по своей значимости сопоставимая с другими системами организма (иммунной, лимфатической, сердечно-сосудистой и т. д.) [1-3].

3. Дисбактериоз, его основные причины и последствия.

3.1. Классификация дисбактериозов.

Для лучшего понимания проблемы приведем определения наиболее часто используемых терминов [1].

Эубиоз (от греч. eu – хорошо и bios – жизнь) – состояние динамического равновесия между компонентами экосистемы «внешняя среда – макроорганизм – микрофлора» и связанное с ним состояние здоровья.

Дисбактериоз (от греч. dys – приставка, означающая отрицание, и bacteria) – изменения количественного и качественного состава нормальной микрофлоры. Дис-

бактериоз приводит к состоянию нарушенного функционирования составных частей экосистемы «внешняя среда – макроорганизм – бактериальная микрофлора», в результате чего развивается заболевание, усугубляется болезнь и даже может наступить смерть макроорганизма.

Иногда используется более широкое понятие **дисбиоз**, характеризующее нарушение равновесия между макроорганизмом и всеми группами микроорганизмов, населяющих его, включая вирусы, грибы, простейшие, гельминты. Под это понятие подпадают такие широко распространенные заболевания, как рота- и энтеровирусные заболевания, вирусные гепатиты, грипп, ОРВИ и другие вирусные инфекции, туберкулез, микозы, описторхоз, лямблиоз, гельминтозы и т. д.

В настоящее время условно выделяют **четыре степени кишечного дисбактериоза** [1,3]:

1-я степень, или **латентная, компенсированная форма** – наблюдаются незначительные количественные изменения в аэробной части микрофлоры, увеличение или уменьшение количества эшерихий. Бифидо- и лактофлора обычно не изменена. Кишечные дисфункции незначительные и преходящие. Латентная (субклиническая) форма дисбактериоза протекает обычно компенсированно и не сопровождается патологическими изменениями в кишечнике. Однако у лиц пожилого возраста, или лиц, ослабленных сопутствующими заболеваниями, даже при этой форме уже существует угроза аутоинфекции.

2-я степень (субкомпенсированная форма) – наряду с количественными, наблюдаются качественные изменения эшерихий, снижается количество бифидобактерий, увеличивается количество условно-патогенных бактерий, псевдомонад, грибов. Эта форма дисбактериоза обычно является местной (локальной), и характеризуется локальным воспалением ограниченных участков кишечника. Достаточно хорошо функционирующие барьерные механизмы организма препятствуют дальнейшему развитию процесса, однако при наличии дополнительных негативных факторов (возраст, сопутствующие заболевания, стресс и т. д.) это может произойти.

3-я степень – значительно снижен уровень бифидо- и лактобактерий, резко изменено количество эшерихий. Создаются условия для развития условно-патогенной

флоры. Тяжесть клинических симптомов, кишечные дисфункции, а также степень декомпенсации нарастают.

4-я степень – бифидофлора резко снижена или отсутствует, значительно уменьшено количество лактофлоры, значительные количественные и качественные изменения эшерихий, растет число условно-патогенных микробов в различных ассоциациях. Функциональные расстройства со стороны различных органов желудочно-кишечного тракта могут сопровождаться деструктивными изменениями кишечной стенки, что чревато развитием бактериемии и сепсиса. Микрофлора может выявляться в других органах и биологических средах, которые в норме стерильны (кровь, моча и др.), появляются дополнительные очаги инфекции.

3.2. Актуальность проблемы дисбактериозов.

По данным РАМН до 90 % населения России имеют дисбактериозы той или иной степени [5], что хорошо коррелирует со средней продолжительностью жизни в России по сравнению с развитыми странами. Значительную часть от этого количества составляют дисбактериозы 1-ой и 2-ой степени (латентные, компенсированные и субкомпенсированные формы). Очень часто население не воспринимает эти формы и проявления дисбактериоза, как представляющие непосредственную угрозу для их жизни, хотя и осознает, что это безусловно сказывается на самочувствии, качестве жизни, а в конечном итоге и на ее продолжительности. Коварность дисбактериозов состоит в том, что они рано или поздно ведут к появлению или усилению какой-либо патологии. Идет реализация следующей схемы:

дисбактериоз → иммунодефицит → патология

Пример более конкретной схемы:

дисбактериоз → ***хронический колит*** → ***рак кишечника или толстой кишки***
вчера → ***сегодня*** → ***завтра***

Крайне неблагоприятная ситуация, вызванная широким распространением дисбактериозов среди населения страны, обуславливает необходимость новых препаратов для их профилактики и лечения [5].

3.3. Основные причины дисбактериоза.

Широкое распространение дисбактериозов в первую очередь обусловлено ухудшением экологической ситуации, широким неконтролируемым применением антибиотиков, стрессами, ростом иммунодефицитных состояний, снижением качества продуктов питания [5]. Причины дисбактериоза условно подразделяют на две группы – экзогенные (внешние) и эндогенные (внутренние) [1-5].

Экзогенные причины:

- Ухудшение экологического состояния антропогенного генеза; воздействие ксенобиотиков (промышленных и бытовых загрязнителей, биохимически чужеродных соединений, пестицидов, гербицидов, нитратов, нитритов, стимуляторов роста и т. д.)
- Воздействие радиации, в том числе в малых дозах; избыточное ультрафиолетовое облучение
- Несбалансированное питание (дефицит пищевых волокон, микро- макроэлементов, избыток консервированных и рафинированных продуктов, недостаток витаминов и т. д.)
- Неадекватное использование антибиотиков
- Кишечные инфекции как бактериальной, так и вирусной этиологии (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, кампилобактериоз, рота- и энтеровирусные заболевания и т. д.)
- Высокая степень урбанизации и связанная с ней высокая вероятность передачи и быстрого распространения различных инфекционных заболеваний
- Физический и эмоциональный стресс («медвежья болезнь»)
- Резкая смена климатических и географических поясов («диарея путешественника»), сезонные колебания

- Химио- и гормонотерапия; лечение цитостатиками и иммунодепрессантами; регулярное употребление слабительных раздражающего действия
- Гиподинамия
- Эндоекологическое загрязнение межклеточного пространства организма
- Злоупотребление алкоголем
- Жизнь в замкнутом пространстве и в экстремальных условиях (Арктика, Антарктика, высокогорье, космос и т. д.)

Эндогенные причины:

- Возраст (младенческий и старческий)
- Хронические воспалительные заболевания ЖКТ, особенно с секреторной недостаточностью; стойкие дискинезии ЖКТ
- Аномалии строения ЖКТ, врожденные и приобретенные вследствие травм, заболеваний и операций
- Иммунодефицитные состояния различного происхождения, хронические инфекции
- Заболевания обмена веществ (в том числе сахарный диабет, атеросклероз и другие)
- Аллергии, особенно связанные с ЖКТ
- Онкологические заболевания

Как видно из этого перечисления, факторы, вызывающие нарушения состояния нормальной микрофлоры, весьма многочисленны. Для того, чтобы показать глубину и сложность проблемы, приведем конкретный пример скрытого употребления антибиотиков. В интенсивном животноводстве и птицеводстве широко используются специальные так называемые кормовые антибиотики (биовит, бацилихин, биомицин, кормогрисин и т. д.). Их добавляют в пищу животных и птиц для увеличения привеса, повышения продуктивности. Это, как правило, дешевые синтетические и полусинтетические антибиотики, метаболизм которых затруднен. Они накапливаются в организме животного, и далее с продуктами питания (мясо, колбаса, молоко, сыр, яйца и т. д.) попадают в организм человека со всеми вытекающими из этого негатив-

ными последствиями для его эндоэкологии. Важность и серьезность проблемы экологически чистых продуктов питания еще не в полной мере осознана обществом, по крайней мере, в нашей стране. Значительная часть ксенобиотиков (стимуляторов роста, гормонов, антибиотиков, пестицидов, гербицидов и др.) в продуктах питания, в том числе импортных (как правило, закупаемых по самой низкой цене и производимых с использованием различных стимуляторов) не контролируется и даже не нормируется.

3.4. Последствия дисбактериоза.

Причинно-следственные связи между дисбактериозами и патологическими проявлениями различного характера и этиологии достаточно сложны и могут осуществляться как через систему иммунитета, так и по механизму нарушения той или иной функции нормальной микрофлоры. Спектр клинических синдромов и патологических состояний, первые этапы патогенеза которых могут быть связаны с дисбактериозом, в настоящее время достаточно широк и имеет тенденцию к увеличению (таблица 3) [2].

Таблица 3. Клинические синдромы и состояния, этиопатогенез которых может быть связан с нарушениями состава и функции нормальной микрофлоры человека.
(по Б.А. Шендерову, Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии; 1998 г.)

- Диареи, запоры, колиты, синдром мальабсорбции
- Гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Гипо- и гипертензии
- Острая мезентеральная ишемия
- Гипо- гиперхолестеринемия
- Коалугопатии
- Ревматоидные артриты, спондилоартриты, другие поражения суставов и соединительной ткани
- Злокачественные образования желудка, толстой кишки, груди

- Снижение эффективности гормональных противозачаточных средств
- Нарушения менструального цикла
- Кариес
- Мочекаменная болезнь
- Бронхиальная астма, атопические дерматиты, другие аллергические проявления
- Портальная системная энцефалопатия, другие поражения печени
- Эндо- и суперинфекции различной локализации
- Синдром «трансплантат против хозяина»
- Неонатальная анемия, кахексия, подагра, другие болезни водно-солевого обмена

В настоящее время подтверждена взаимосвязь дисбактериозов с заболеваниями практически всех систем организма человека: пищеварительной, иммунной, урогенитальной, дыхательной, кроветворной, сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной [5]. Сложность проблемы состоит в том, что дисбактериоз может быть как причиной, так и следствием патологического процесса, причем таким следствием, которое значительно усугубляет характер и течение заболевания. Роль пускового механизма в появлении и развитии заболевания в каждом конкретном случае может принадлежать любому из элементов триады или их комбинации: либо дисбактериозу, либо иммунному статусу, либо патологическому процессу. Поэтому подход к лечению и профилактике патологических состояний, связанных с дисбактериозами, должен быть комплексным [1-5].

4. Принципы коррекции дисбактериозов.

Препараты для профилактики и лечения дисбактериозов условно подразделяют на *пребиотики, пробиотики и симбиотики* [2].

Пребиотики (от лат. *prae* перед, *in* впереди, и греч. *bios* жизнь) – это препараты и пищевые добавки, которые стимулируют рост и размножение «дружественных человеку микробов», то есть, обладают так называемыми бифидогенными свойствами. Эти препараты не содержат в своем составе живых бактерий – представителей нор-

мофлоры, хотя могут содержать компоненты этих бактерий или сами убитые (лизированные) бактерии, поскольку эти компоненты тоже обладают иммуномодулирующими, ферментативными и другими положительными свойствами, хотя и в значительно меньшей степени по сравнению с препаратами живых бактерий нормофлоры. Примером такого типа препаратов является препарат Хилак-форте.

К **пробиотикам** (от лат. *pro* – приставка, обозначающая «являющийся сторонником, замещающий») принято относить препараты и пищевые добавки, которые содержат живые микроорганизмы, как правило, бактерии нормальной микрофлоры. Очень часто для обозначения этой группы препаратов используется термин-синоним **эубиотики**. Для комбинированных препаратов *пребиотик* + *пробиотик* предложен термин **симбиотики** [2].

Методы и способы коррекции дисбактериозов условно можно разделить на две группы по принципу использования в них живых микроорганизмов. К первой группе, где не используются препараты живых бактерий, относятся следующие основные методы и способы. Это различные виды диетотерапии, в том числе и с использованием препаратов – пребиотиков с бифидогенными и лактогенными свойствами. Это различные виды терапии, восполняющей и дополняющей ту или иную недостаточно активную функцию микробиоценоза ЖКТ. Например, при недостаточной ферментативной и витаминсинтезирующей активности нормофлоры – прием витаминов и ферментных препаратов (энзимотерапия, например, прием препарата Мезим-форте). При экзо- и эндотоксикозах различной этиологии – прием различных сорбентов (энтеросорбция) и т. д. В целом, недостатком этих подходов и методов является то, что они в основном устраняют последствия, а не причину дисбактериоза, и лишь опосредованно способствуют нормализации микрофлоры. Во многих случаях, особенно при хронических дисбактериозах, при дисбактериозах, осложненных какой-либо патологией, при дисбактериозах 3-4-й степени, эти методы явно недостаточны.

Ко второй группе относятся методы и способы коррекции дисбактериозов, включающие бактериотерапию, то есть, использование препаратов живых бактерий, как правило, представителей нормофлоры. Поскольку доминирующими представителями нормальной микрофлоры являются бифидобактерии (85-95 %) и лактобакте-

рии (1-5 %), то наиболее разумным и целесообразным является использование именно этих пробиотиков.

На сегодняшний день медики выделяют четыре поколения лекарственных препаратов-пробиотиков [5, 8]. К представителям **первого** поколения относятся лиофильно высушенные концентраты бифидо- и лактобактерий (бифидумбактерин, лактобактерин, Лайфпак пробиотикс и др.). Жидкие концентраты бифидо- и лактобактерий имеют небольшой срок хранения, обычно не более 2-3-х месяцев, и в процессе их хранения активно идут процессы лизиса и автолиза клеток, особенно при температуре выше +10°C. Поэтому обычно жидкие концентраты не рассматриваются как лекарственные препараты-пробиотики, а воспринимаются как пищевые добавки с хорошими бифидогенными или лактогенными свойствами. Кроме того, недостатком жидких концентратов является возможность развития в них патогенной или условно-патогенной флоры при случайной контаминации. Общим недостатком сухих и особенно жидких концентратов бифидо- и лактобактерий является их довольно низкая устойчивость к инактивирующим факторам ЖКТ (желудочный сок, ферменты и т. д.). Другими словами, при пероральном применении этих концентратов лишь очень незначительная часть бактерий достигает кишечника в жизнеспособном состоянии, что сильно затрудняет процесс колонизации. Поэтому иногда эти концентраты рекомендуются использовать ректально в виде клизм, свечей, например для младенцев.

К препаратам **второго** поколения относят препараты транзиторной микрофлоры с повышенной антагонистической активностью и бифидогенными свойствами, а также видоизмененные (генноинженерные) штаммы – продуценты биологически активных веществ (интерферона, микроцинов, адсорбенты холестерина, оксалатов и др.). Так, *Бактисубтил* и *Флонивин* содержат споры бактерий культуры IP5832. В процессе прорастания спор в кишечнике пациента препарат выделяет ферменты, расщепляющие остатки белков, жиров и углеводов пищи, подавляет рост гнилостных и гноеродных бактерий, содействует росту облигатных микроорганизмов. После окончания лечения бацилла полностью элиминируется из кишечника в течение двух суток. Другой представитель – *Энтерол* – содержит лиофилизированные клетки се-

лекционного штамма дрожжей *Saccharomyces Boulardii*. Штамм подавляет рост патогенных микробов, стимулирует выработку секреторного иммуноглобулина А, оказывает трофическое действие на кишечный эпителий. Выделяет нейтрализующие энтеротоксин факторы, которые ингибируют патологическую секрецию жидкости в просвет кишечника и тем самым предотвращают развитие секреторной диареи. Штамм не колонизирует ЖКТ и элиминируется из него в течение 4-5 дней после прекращения приема препарата. Как правило, эти препараты используют в тяжелых случаях кишечных инфекций, обычно сочетая их с пробиотиками, содержащими типичные для кишечника бактерии.

Пробиотики **третьего** поколения содержат в своем составе несколько различных видов бактерий – представителей нормальной микрофлоры. В борьбе с патогенной флорой они выступают единым фронтом. Включение в состав препарата нескольких видов бактерий повышает его эффективность и на уровне человеческой популяции в целом. Кроме того, бактерии в этих пробиотиках обычно заключены в капсулы из плохо растворимого в желудочном соке, но хорошо растворимого в кишечнике материала. Это защищает бактерии от инактивации при прохождении через желудок. Количество жизнеспособных клеток, достигающих кишечника, увеличивается, степень колонизации и терапевтическая эффективность в целом также возрастает. Примеры пробиотиков третьего поколения: *Бификол*, содержащий лиофилизированные бифидобактерии и кишечную палочку; *Линекс*, содержащий лиофилизированные бифидобактерии, стрептококк фециум и ацидофильные лактобактерии; *Примадофилус бифидус*, содержащий лиофилизированные два штамма бифидо- и два штамма лактобактерий.

К пробиотикам **четвертого** поколения в настоящее время относят препараты, представляющие собой бактерии нормальной микрофлоры, иммобилизованные на энтеросорбенте [8]. Представителем этого поколения пробиотиков является препарат *бифидумбактерин форте* [9]. Препарат представляет собой бифидобактерии, иммобилизованные на активированном угле и лиофильно высушенные. Сорбент защищает иммобилизованные клетки от инактивации при прохождении через желудок и таким образом выполняет функцию доставки бактерий в кишечник. Бифидобактерии,

иммобилизованные на сорбенте в виде небольших колоний, лучше выживают и быстрее заселяют кишечник. Кроме того, сам сорбент работает и как энтеросорбент, то есть, снижает местный токсикоз, и это также способствует колонизации. Все это приводит к синергетическому усилению терапевтического эффекта.

К пробиотикам четвертого поколения относится и новый препарат **Биосорб-Бифидум**, представляющий собой лиофильно высушенные бифидобактерии, иммобилизованные на энтеросорбенте *Энтерумин* (СУМС-1). Этот энтеросорбент, по сравнению с активированным углем, более приемлем для получения иммобилизованных препаратов. В отличие от тонкопористого активированного угля, *Энтерумин* имеет развитую структуру макро-, мезо- и микропор, не забивается в верхних отделах кишечника, работает по всей длине желудочно-кишечного тракта. Поверхность *Энтерумина* обладает определенными буферными антацидными свойствами, что защищает иммобилизованные клетки от повреждающего действия желудочной среды. В таблице 4 приведены данные по моделированию действия желудочной среды (0,1 N HCl) на биотитры ряда препаратов бифидобактерий [10].

Таблица 4. Моделирование действия желудочной среды (0,1 N HCl) на биотитры ряда препаратов бифидобактерий.

Препарат бифидобактерий	Биотитр, КОЕ/г		Кратность падения титра
	до	после	
	действия желудочной среды		
1. Жидкий концентрат	$3,7 \times 10^9$	$5,2 \times 10^5$	7100
2. Бифидобактерии на угле	$1,6 \times 10^8$	$1,1 \times 10^6$	140
3. Биосорб-бифидум	$1,1 \times 10^8$	$3,2 \times 10^6$	34

Как видно из таблицы, иммобилизованные препараты значительно превосходят жидкий концентрат по устойчивости к инактивации в желудочной среде, причем Биосорб-Бифидум наиболее устойчив.

Изучение Биосорба-Бифидума показало, что наряду со слабосвязанными, легко десорбирующимися клетками препарат содержит и прочно связанные клетки, которые, тем не менее, находятся в жизнеспособном состоянии. В частности, в экспери-

менте препарат был тщательно отмыт физ.раствором и питательной средой, затем залит свежей порцией питательной среды и помещен в термостат при 37°C; через сутки биотитр раствора составил более 10^9 КОЕ/мл. С учетом того, что энтеросорбент находится в желудочно-кишечном тракте 24-48 часов, такая «популяционная» неоднородность клеток в прочности связывания пролонгирует действие препарата, способствует его работе во всех отделах кишечника и повышает степень колонизации. В целом, терапевтическая и профилактическая эффективность препарата обусловлена совместным синергетическим действием живых клеток бифидобактерий, иммобилизованных на сорбенте, и защитными и детоксикационными свойствами самого энтеросорбента.

Для оценки терапевтической эффективности Биосорб-Бифидума была проведена клиническая апробация препарата в ужесточенных условиях, для чего была взята группа больных гемобластозами (более 40 человек), подвергавшихся неоднократным курсам полихимиотерапии и лучевой терапии [10]. Больные имели стойкий дисбактериоз, сохранявшийся без изменений после лечения жидкими или сухими концентратами бифидобактерий (4 нед.). Больные принимали Биосорб-Бифидум дважды в день по 2 г в течение двух недель. Отмечается хорошая переносимость препарата, состояние больных улучшалось. Пролонгированный бактериологический эффект (анализы проводили через 3 – 4 недели после окончания приема препарата) проявился в повышении уровня бифидобактерий, снижении уровня энтерококков, исчезновении грибов рода *Candida*, гемолизирующей кишечной палочки.

В целом, применение Биосорба-Бифидума обеспечивает высокую терапевтическую эффективность даже у очень сложных больных со стойкими дисбактериозами. Отмечается хорошая переносимость препарата, субъективное и объективное улучшение состояния больных, улучшение бактериологических показателей микрофлоры кишечника. Это позволяет рекомендовать препарат для профилактики и лечения дисбактериозов.

Биосорб-Бифидум – новый комплексный бактериальный препарат, предназначенный для нормализации эндоэкологии и микробиоценоза организма человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микробиоценоз кишечника. Современные представления о норме и патологии. Принципы коррекции нарушений. Методические рекомендации для врачей, под ред. С.А. Курилович; сост. И.О. Светлова, Г.С. Солдатова, М.И. Лосева, Т.И. Поспелова, Новосибирск, 1998, 26 стр.
2. Б.А. Шендеров. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998, №1, с. 61-65.
3. В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова, А.А. Воробьев. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998, №1, с.66-70.
4. И.Б. Куваева. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. М., Медицина, 1976 г., 247 с.
5. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Дисбактериозы и эубиотики», ЖМЭИ, 1996, №5, с. 124-125.
6. Н.Н. Мальцева, М.М. Шкарупета и др. Иммуномодулирующие свойства некоторых микробов – представителей нормальной микрофлоры кишечника. Антибиотики и химиотерапия, 1992, т.37, №12, с.41-43.
7. И.В. Волосникова. Холестеринмодифицирующая активность лактобацилл *in vitro*. Сб. «Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии», МНИИ ЭМ им. Габричевского, 1996, с.119-123.
8. А. Мельников. Какого микроба выбрать себе в друзья. «Известия» от 9 июня 1999 г.
9. А.В. Григорьев, В.М. Бондаренко, Н.А. Абрамов, А.О. Мурашова, Л.В. Феклисова, Р.П. Чуприна. Разработка и клиническая оценка пробиотика «бифидумбактерин форте». ЖМЭИ, 1997, №3, с. 92-96.
10. В.А. Бурмистров, Л.Н. Рачковская, В.В. Репина. Комплексный препарат энтеросорбент СУМС-1 с иммобилизованными бифидобактериями для профилактики и лечения дисбактериозов. Консилиум, 2000, №3 (13), с.10, Новосибирск.