

Е.В. Комарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Использование поликомпонентного пробиотика с целью ранней профилактики и лечения дисбиотических нарушений пищеварительного тракта

Contacts:

Komarova Elena Vladimirovna, MD, senior research scientist of Department of clinical, expert and instructional research of RI of Preventive Medicine and Remedial treatment of SCCH of RAMS

Address: 2/62, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991, **Tel.:** (499) 134-02-76, **e-mail:** komarovae@nczd.ru

Article received: 27.04.2012, **Accepted for publication:** 22.05.2012

98

Статья посвящена роли кишечной микрофлоры в поддержании и регуляции всех основных жизненных функций организма. Рассматриваются причины нарушения микробиоценоза кишки и возможности применения пробиотиков с целью коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, пробиотики, кишечная инфекция, дисбиоз, дети.

Кишечные инфекции — группа болезней, вызываемых вирусами, бактериями или их токсинами, приводящих к расстройству функции кишечника [1]. В зависимости от возбудителя кишечная инфекция может протекать сравнительно легко, по типу пищевого отравления, или тяжело. Заболевание начинается с повышения температуры тела, появления признаков интоксикации (ухудшение самочувствия, вялость, беспокойство, головная боль, головокружение, тошнота). Аппетит, как правило, снижен, может возникнуть повторная рвота. Кишечные расстройства сопровождаются вздутием и болями в животе, урчанием по ходу кишечника и нередко диареей. Часто инфекционный процесс приобретает затяжной вялотекущий характер,

проявляется изнуряющими диспепсическими явлениями. Достаточно сказать, что недолеченные кишечные заболевания, перенесенные в детстве, зачастую становятся первопричиной гастрита, колита, дуоденита и др. хронических болезней желудка и кишечника во взрослой жизни.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения разработали десять «золотых заповедей» для предотвращения кишечных инфекций:

1. Выбор безопасных пищевых продуктов.
2. Тщательное приготовление пищи.
3. Употребление пищи, по возможности, сразу после приготовления.
4. Тщательное хранение пищевых продуктов.

E.V. Komarova

Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

Usage of 4th generation polycomponent probiotic in order to prevent and treat disbiotic disorders of gastro-intestinal tract

The article covers the role of intestinal microflora in maintenance and regulation of all the vital body functions. The causes of intestinal microbiocenosis and possibilities of probiotic usage in order to correct revealed disturbances are discussed in this article.

Key words: intestinal microflora, probiotics, enteric infection, disbiosis, children.

5. Подогрев приготовленной заранее пищи.
6. Недопущение контакта между сырыми и готовыми пищевыми продуктами.
7. Частое мытье рук.
8. Содержание кухни в чистоте.
9. Защита пищи от насекомых, грызунов и др. животных.
10. Использование качественной, чистой воды.

Однако даже при соблюдении «золотых» заповедей человек не застрахован от заболевания, потому что сбой дают механизмы защиты организма от инфекции. Первую линию защиты на пути проникновения инфекции в организм составляет слюна, которая содержит особые компоненты, убивающие бактерии и нейтрализующие продукты их жизнедеятельности. Важно тщательно пережевывать пищу — слюна способствует не только ее перевариванию, но и обеззараживает патогенные микроорганизмы. Другими защитными факторами являются кислотная среда желудочного сока, противодействующая размножению патогенных микроорганизмов, а также панкреатический сок и желчь, обладающие бактериостатическими свойствами. Важным этапом резистентности организма является толстая кишка, содержащая около 1 триллиона полезной микрофлоры в 1 мл [2].

Микрофлора кишечника подразделяется на три группы:

- облигатную — главная, или индигенная микрофлора (в ее состав входят бифидобактерии и бактероиды), которая составляет 90% от общего числа микроорганизмов;
- факультативную — сапрофитная и условно-патогенная микрофлора (лактобактерии, эшерихии, энтерококки), которая составляет 10% от общего числа микроорганизмов;
- остаточную (в т.ч. и транзиторную) — случайные микроорганизмы (цитробактер, энтеробактер, протей, дрожжи, клостридии, стафилококки, аэробные бациллы и др.), которая составляет менее 1% общего числа микроорганизмов.

Нормальная микрофлора играет важную роль в работе пищеварительного тракта и организма в целом. Одной из главных функций нормальной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности, которая обеспечивается рядом факторов, важнейший из которых — конкуренция с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания [3]. Кроме того, микрофлора выполняет защитную роль, препятствуя росту и размножению патогенных, условно-патогенных, гнилостных и гноеродных микроорганизмов, а также возбудителей острых кишечных инфекций за счет синтеза органических кислот, частично обладающих антибиотической активностью и снижающих кислотность (pH) окружающей среды до значений 4,0–3,8. Такая низкая кислотность тормозит рост и размножение болезнетворных и гнилостных микроорганизмов в щелочной среде, возникающей при гниении и брожении в кишечном тракте [4]. Микроорганизмы выступают и в качестве «естественного биосорбента», аккумули-

руя значительное количество токсических продуктов (металлы, фенолы, формальдегиды, яды растительного, животного и микробного происхождения), попадающих в организм хозяина из окружающей среды и вызывающих повреждение иммунной системы. Активное участие в становлении факторов иммунной защиты играет кишечная микрофлора. При тесном взаимодействии микробиоты и иммунной системы происходит формирование неспецифической резистентности организма. В пейеровых бляшках слизистой оболочки кишечника локализовано около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма. Каждый метр кишечника взрослого человека содержит около 10^{10} лимфоцитов. Нормальная микрофлора способствует созреванию и становлению иммунной системы у детей, под ее воздействием усиливается фагоцитарная активность макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, стимулируется пролиферация плазматических клеток, увеличивается синтез IgA, цитокинов и клеточных иммунных механизмов защиты [5, 6].

Нельзя недооценивать антимуtagenную и антиканцерогенную роль микрофлоры. К примеру, лактобактерии ингибируют продукцию бактериальных глюкозидов, азоредуктаз, нитроредуктаз — ферментов, способных конвертировать проканцерогены в канцерогены в кишечном тракте и разрушать нитрозамины, канцерогены, выделяемые из нитратов и нитритов пищи [7, 8].

Среди не менее важных функций кишечной микрофлоры можно отметить следующие [9]:

- участие в выработке значительного числа ферментов, играющих исключительную роль в процессах пищеварения и обмена веществ (метаболизм белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, холестерина, всасывание кальция, железа, витамина D);
- восстановление пищеварительной и моторной функций желудочно-кишечного тракта, нормализация перистальтики кишечника, предотвращение метеоризма;
- поддержание водного, электролитного и кислотно-основного баланса организма путем активизации абсорбции ионов калия, натрия, хлора, кальция, магния, цинка, железа и регуляции содержания бикарбоната натрия и уровня pH;
- продукция биологически активных соединений (аминокислоты, витамины, пептиды, амины, гормоны, жирные кислоты, дефензины, нейропептиды, оксид азота, антиоксиданты, др. микробные модулины);
- участие в обеспечении клеток организма энергией;
- регуляция поведенческих реакций, в т.ч. аппетита, сна, настроения, циркадных ритмов.

Каждый вид микроорганизмов занимает в кишечнике свою «экологическую нишу», поддерживая баланс всей системы в целом. Постоянный состав микрофлоры очень важен для нормального функционирования организма. Стабильная по составу микрофлора предотвращает ее заселение патогенными микробами. На количественное и качественное состояние нормофлоры влияет много факторов [10]. Основными среди них считаются:

- ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, применение цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства);
- факторы питания (дефицит пищевых волокон, потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и др. ксенобиотики, несбалансированное по составу питание и минорных компонентов питания, нерегулярное питание, резкая смена рациона или режима питания);
- стрессы различного генеза;
- болезни внутренних органов, прежде всего органов желудочно-кишечного тракта;
- острые инфекционные болезни желудочно-кишечного тракта;
- снижение иммунного статуса различного генеза;
- ксенобиотики различного происхождения;
- нарушения биоритмов;
- дальние поездки;
- физические факторы (повышенный радиационный фон, электромагнитные излучения, шумы и вибрации).

Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что даже при отсутствии инфекции кишечная микрофлора является мишенью негативного влияния как минимум трех факторов риска, приводящих к изменению микробного пейзажа кишки и развитию дисбиоза кишки, что нарушает резистентность организма. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника — изменение количественных соотношений и состава его микрофлоры, характеризующееся уменьшением числа или исчезновением обычно присутствующих микроорганизмов с появлением и доминированием атипичных, редко встречающихся или несвойственных форм. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о вовлеченности дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры в патогенез целого ряда заболеваний на разных стадиях [11]. По данным Российской академии медицинских наук, почти 90% населения России в той или иной степени страдает дисбактериозом. Клинические проявления дисбактериоза кишечника многообразны. Чаще других встречается синдром желудочно-кишечной диспепсии, характеризующийся аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, изжогой, метеоризмом, гнилостно-бродильной диспепсией. При усиленном брожении отмечают кашицеобразный, жидкий, пенистый кал, светлой окраски, с кислым запахом. При пальпации выявляется болезненность по ходу толстой кишки, урчание и шум плеска в илеоцекальной области, вздутие живота в правом и левом подреберье, с последующим усиленным выделением газов. Следует помнить, что дисбактериоз первой степени может не проявляться клинически и диагностируется по результатам лабораторных исследований. Нормальный микробиоценоз организма — одно из решающих условий здоровья, именно поэтому попытки воздействовать на кишечный биоценоз имеют долгую историю. Еще И. И. Мечников (1910) предлагал использовать кисломолочные продукты для омоложения и продления жизни. С 30-х гг. применение нашли препараты, содержащие лактобак-

терии и бифидобактерии, — пробиотики. Сам термин «пробиотик», буквально означающий «за жизнь», впервые был предложен D. M. Lilly и R. H. Stilwell в 1965 г. как антоним термину «антибиотик» («против жизни») для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов. Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой ВОЗ в 2001 г.: «Это живые микроорганизмы, которые при употреблении в пищу в адекватных количествах приносят пользу для здоровья макроорганизма» [12]. Согласно требованиям Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН (Food and Agriculture organization of the United Nations — FAO) и ВОЗ (2001), микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны обладать следующими свойствами:

- быть непатогенными и нетоксичными;
- выживать в кишечнике;
- сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения;
- состоять из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- не угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь природную резистентность к антибиотикам).

Согласно современной классификации пробиотиков (по Л. С. Овчаренко и В. П. Медведеву [2007]), выделяют следующие виды препаратов [13]:

- монокомпонентные — колибактерии, бифидумбактерии, лактобактерии;
- моно- и поликомпонентные — продукты метаболизма микроорганизмов, в частности молочной кислоты, являющиеся пре- или зубиотиками;
- самоэлиминирующиеся антагонисты, основанные на неспецифических для человека микроорганизмах (*Saccharomyces boulardii*, *Bacillus cereus*);
- поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного (ацидофильные бактерии) или разных видов;
- поликомпонентные пробиотики, кроме симбиотических штаммов бактерий содержащие дополнительные компоненты для усиления лечебно-профилактического эффекта (молочнокислая закваска, фолиевая кислота, витамины группы В);
- препараты иммобилизованные на сорбенте бифидо-содержащих пробиотиков (бифидобактерии, сорбированные на частицах активированного угля);
- синбиотики — комплексные препараты, содержащие поликомпонентные пробиотики в комбинации с пробиотиками с взаимоусиливающим действием (инулин).

Одним из поликомпонентных пробиотиков является Линекс®. Достоинство препарата — содержание в нем сбалансированного комплекса бактерий — представителей естественной микрофлоры различных отделов кишечника, включающего лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*), бифидобактерии (*Bifidobacterium infantis*)

и энтерококки (*Enterococcus faecium*). Препарат выпускается в капсулах, содержащих не менее $1,2 \times 10^7$ живых лиофилизированных бактерий. Благодаря тому, что лактобактерии и энтерококки концентрируются в тонком отделе кишечника, а бифидобактерии — в толстом, препарат оказывает лечебный эффект и способствует восстановлению функций всех отделов кишечника, а не отдельных его участков. Важной особенностью микроорганизмов, входящих в состав данного препарата, является их устойчивость к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, резистентность к пенициллинам, в т.ч. полусинтетическим, макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклинам, что позволяет применять его на фоне антибиотикотерапии [14]. Микробные компоненты оказывают не только пробиотическое действие, но и выполняют функции нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов группы В, биотина, РР, фолиевой кислоты, викасола и токоферола, аскорбиновой кислоты. Снижая pH кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D. На всем протяжении кишечника «лечебная» микрофлора участвует в метаболизме желчных пигментов и желчных кислот (образовании стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот), способствует реабсорбции желчных кислот. Линекс® обладает высоким профилем безопасности, поэтому разрешен детям с первых дней жизни, беременным и кормящим женщинам. Компоненты препарата не проникают в системный кровоток, действуют только местно.

REFERENCES

1. Vorotyntseva N.V., Mazankova L.N. *Ostrye kishechnye infektsii u detei* [Acute Enteric Infections in Children]. Moscow, Meditsina, 2001. 480 p.
2. Gorbach S.L. Probiotics and gastrointestinal health. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 1: 2–4.
3. Yankovskii D.S. *Mikrobnaya ekologiya cheloveka: sovremennye vozmozhnosti ee podderzhaniya i vosstanovleniya* [Microbial Ecology of Human: Current Opportunities of Improvement and Remedy]. Kiev, Ekspert LTD, 2005. 362 p.
4. Alam N.H. Treatment of infectious diarrhea in children. *Paediatr. Drugs.* 2003; 5 (3): 151–165.
5. Belyaev I.M. *Immunologiya* — *Immunology*. 1997; 4: 7–13.
6. Rush K., Petere U. *Biologicheskaya meditsina — Biological medicine*. 2003; 3: 4–9.
7. Nikolaeva T.N., Zorina V.V., Bondarenko V.M. *Eksperim. klin. gastroenterol — Experimental clinical gastroenterology*. 2004; 4: 39–43.
8. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation. *Trends Immunol.* 2005; 26: 326–333.
9. Shenderov B.A. *Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie* [Medical Microbial Ecology and Functional Nutrition]. Moscow, GRANT, 1998. 416 p.
10. Korvyakova E.R. *Disbioz kishechnika posle bakterial'nykh infektsii i sposoby ego korrektsii. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Intestinal Dysbiosis after Bacillosis and its Correction. Author's abstract]. St. Petersburg, 2000. 44 p.
11. *Disbioz kishechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. Pod red. E.I. Tkachenko, A.N. Suvorova* [Intestinal Dysbiosis. Guideline on Diagnosis and Treatment. Edited by E.I. Tkachenko, A.N. Suvorova]. St. Petersburg, Inform Med, 2009. 276 p.
12. The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *FAO/WHO*. 2001.
13. Yushchuk N.D., Brodov L.E. *Ostrye kishechnye infektsii: diagnostika i lechenie* [Acute Enteric Infections: Diagnosis and Treatment]. Moscow, Meditsina, 2001. pp. 244–253.
14. Matijak B.B. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex. 2004.
15. Dr. Bojana Bogovic Matijasi, Report on survival testing of *Lactobacillus gasseri*, *Enterococcus faecium* and *Bifidobacterium infantis* from the preparation LINEX® under in vitro conditions simulating the gastrointestinal environment. 2005.