Таблица 3

Функции нормальной индигенной микрофлоры ЖКТ

Колонизационная резистентность	• Избирательное подавление жизнедеятельности многих патогенных/условно-патогенных бактерий. • Препятствие размножению, адгезии, колонизации и инвазии экзогенно поступающих микробов. • Продукция лизоцима, бактериоцинов, перекиси водорода, антимикробных факторов. • Конкуренция с патогенными/ условно-патогенными бактериями. • Антибактериальное, противовирусное действие, стимуляции выработки интерферонов. • Предотвращение транслокации бактерий
Регуляция пищеварения	• Продукция амилаз, протеаз, липаз, целлюлаз и др. ферментов. • Метаболизм и всасывание нутриентов. • Выработка витаминов (B_1, B_2, B_6, B_{12}, никотиновой, фолиевой кислот, витамина К), аминокислот (в т.ч. незаменимых), биологически активных веществ, гормонов. • Морфокинетическая функция
Регуляция обмена веществ	• Регуляция обмена (рециркуляции) желчных кислот и холестерина. • Регуляция водно-электролитного обмена. • Поддержание pH. • Выработка ферментов, участвующих в метаболизме белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. • Метаболизм фармакологических веществ. • Регуляция состава кишечных газов
Детоксикация	• Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (анаэробные условия с преимущественно гидролитическими и восстановительными реакциями). • Метаболизм азотсодержащих соединений (> 10 ферментов). • Мутагенная/антимутагенная функция. • «Естественная биосорбция» и инкорпорация. • Биотрансформация в нетоксические продукты. • Образование вторичных продуктов, подвергающихся быстрой деструкции в печени. • Изменение полярности соединений с изменением скорости их элиминации. • Связывание, обезвреживание и выведение токсических веществ
Иммунорегуляторное действие	• Активирование лимфоидных структур. • Активация макрофагов. • Выработка IgA. • Индукция выработки эндогенных медиаторов, регулирующих иммунные реакции. • Повышение фагоцитарной функции лейкоцитов. • Нормализация иммунологических реакций, оказывающих противоаллергическое действие. • Иммунологическая реактивность и толерантность организма

клеток слизистой оболочки ЖКТ; г) проявлять антимикробную активность; д) ингибировать адгезию патогенных бактерий; е) быть резистентными к действию антибиотиков; ж) сохранять стабильность при хранении препарата.

Наиболее часто в качестве пробиотиков используют различные виды лакто- и бифидобактерий (табл. 4).

Предпочтение, отдаваемое препаратам, содержащим молочнокислые бактерии *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, обусловлено тем, что они резистентны к действию желудочного сока, желчи и ферментам поджелудочной железы, легко адгезируются и колонизируют слизистую оболочку кишечника.

В целях повышения клинической эффективности пробиотиков в настоящее время предпочтение отдается разработке и использованию комплексных препаратов, в состав которых входит несколько штаммов бифидо- и лактобактерий, витаминные комплексы, пектины, что, как полагают, способствует повышению их адгезивности и колонизации слизистой оболочки кишечника. Капсульные формы также имеют определенные преимущества как в стабильности препарата, так и в сохранении активности штамма при прохождении через кислотный барьер желудка.

К таким препаратам относятся Линекс, Бификол, Ацилакт, Аципол, Бифистим и др. Длительность курса лечения пробиотиками обычно составляет от 2 нед до 1–2 мес. Прием пробиотиков целесообразно сочетать с употреблением щелочных растворов (столовые минеральные воды).

Клиническая эффективность пробиотиков связана с колонизацией слизистой оболочки кишечника и заместительным восстановлением функций нормальной индигенной микрофлоры кишечника (табл. 3), что обеспечивает создание микроэкологической среды, способствующей восстановлению индигенной микрофлоры. Хотя штаммы бактерий, используемые в производстве пробиотиков, отобраны из состава микрофлоры ЖКТ человека, они все же не обладают длительной колонизационной резистентностью и элиминируются из кишечника в течение 3–7 нед.

В последние годы широкое распространение в качестве пробиотиков получил препарат Энтерол, в состав которого входят дрожжи *Saccharomyces boulardii.* Данные дрожжи не входят в состав нормальной индигенной микрофлоры ЖКТ, однако обладают выраженными антагонистическими свойствами в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, сохраняют жизнеспособность при транзите по ЖКТ, абсолютно резистентны к действию любых антибактериальных препаратов (чувствительны только к противогрибковым препаратам). Спектр их ферментативной активности, по данным современных исследований, обеспечивает им участие в процессах пищеварения и обмена веществ. *Saccharomyces boulardii* относят к самоэлиминирующимся штаммам, поскольку их элиминация происходит в течение 3–4 дней после прекращения приема препарата. Обычный курс лечения Энтеролом составляет 7–10 дней.

Все большее внимание при восстановлении микробиоценоза кишечника уделяется относительно новому классу препаратов — пребиотикам, важнейшим требованием к которым является селективность действия только на индигенную микрофлору без усиления роста и размножения токсинпродуцирующих клостридий, токсигенных штаммов кишечной палочки и протеолитических бактероидов. Использование этих препаратов возможно только в случае доминирования в составе индигенной микрофлоры кишечника бифидо- и лактобактерий.

Наиболее часто используемыми пребиотиками являются Хилак форте и различные препараты пищевых волокон (кукурузные хлопья, крупы, хлеб).

Хилак форте содержит субстраты продуктов обмена индигенной микрофлоры кишечника, способствующих регенерации эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника и быстрому восстановлению нормофлоры. Препарат обычно назначают по 40–60 капель 3 раза в день в небольшом количестве жидкости (за исключением молока). Дозы и длительность приема препарата определяются индивидуально.

Клиническая эффективность комбинированных препаратов пробиотиков и пребиотиков (синбиотиков) пока остается малоизученной ввиду недостаточно накопленного опыта

Перспективность разработки и клинического применения синбиотиков обусловлена комбинированностью ➤➤

данной группы препаратов. Уже сейчас появились препараты со сложным составом. К числу таких препаратов относятся нормофлорины (Нормофлорин Л, Нормофлорин Б и Нормофлорин Д). Это натуральные биокомплексы, содержащие лакто- и бифидобактерии, находящиеся в физиологически активном состоянии в жидкой питательной среде. В 1 мл каждого препарата содержится не менее 10 млрд (10^{10}) микробных клеток. Нормофлорин-Л содержит культуры лактобактерий (*L. Acidophilus* не менее 10^{10} КОЕ/мл), Нормофлорин-Б-культуры бифидобактерии (*B. Longum, B. Bifidum* не менее 10^{10} КОЕ/мл) и Нормофлорин-Д является многокомпанентным продуктом, созданным в результате содружественного взаимодействия и лактобактерий (*L. casei subps. Rhamnosus* не менее 10^9 КОЕ/мл) и бифидобактерий (*B. longum, B. Bifidum* не менее 10^8 КОЕ/мл). Наряду с этим нормофлорины содержат сбалансированную композицию веществ, необходимых для осуществления физиологических процессов и поддержания гомеостаза организма:

- витамины: B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, H, PP, C, E;
- микроэлементы: Fe, Ca, K, Zn, Mg, Cu;
- органические кислоты: молочная, пропионовая, уксусная, янтарная;
- аминокислоты: аланин, аргинин, орнитин, аспарагин, глицин, серин, пролин, цистин;
- незаменимые аминокислоты: валин, изолейцин, лейцин, метионин, триптофан, треонин, фенилаланин;
- гликопротеидный комплекс (мурамилдипептид), входящий в состав клеточной стенки бактерий и способствующий неспецифической иммуномодуляпии и активации Т- и В-лимфоцитов и макрофагов;
- ферменты: лизоцим, лактаза.

Вопросы безопасности использования пробиотиков

Длительный опыт клинического применения пробиотиков способствовал распространению и укреплению мнения их безопасности. Однако публикуемые в медицинской печати (особенно в последние годы) данные клинических наблюдений свидетельствуют о необходимости более глубокого анализа вопросов безопасности применения пробиотиков [32].

В настоящее время полагают, что оральный прием живых бактерий теоретически может быть ответственен за четыре типа побочных эффектов: а) развитие инфекционных процессов, обусловленных штаммами, входящими в состав пробиотиков; б) развитие метаболических расстройств; в) чрезмерная иммуностимуляция лимфатического аппарата кишечника; г) формирование новых клонов бактериальных штаммов за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности.

Наибольшую настороженность вызывает возможность развития инфекционных процессов. Поскольку пробиотические штаммы бактерий отобраны из числа представителей индигенной микрофлоры, риск развития инфекционных процессов оценивается как очень низкий, но возможный. Данный тезис подкреплен целым рядом клинических наблюдений и обзорных статей, в которых описываются случаи развития бессимптомной бактериемии, тяжелого сепсиса, эндокардита, пневмонии и абсцессов, вызванных лакто-, бифидо- или другими бактериями [33, 34]. Поступление бактерий в кровоток возможен вследствие их транслокации через слизистую оболочку кишечника. Чаще всего факторами риска, связанными с бактериемией *Lactobacillus*, являются патологические процессы ЖКТ, обусловливающие снижение защитных барьерных функций, повышающих проницаемость слизистых оболочек кишечника (опухоли ЖКТ, травмы, операции) и иммуносупрессивные состояния.

Таблица 4

Наиболее часто используемые в качестве пробиотиков бактериальные штаммы

Lactobacillus spp.	*Bifidobacterium spp.*	Другие штаммы
L. acidophilus L. casei L. crispatus L. delbrueckii subsp. bulgaricus* L. fermentum L. gasseri L. johnsonii L. paracasei L. plantarum L. reuteri L. rhamnosus	*B. bifidum* *B. breve* *B. infantis* *B. longum* *B. lactis* *B. adolescentis*	*Escherichia coli Nissle* *Saccharomyces boulardii* *Streptococcus thermophilus** *Enterococcus faecium***

** Исследование пробиотической активности продолжается.*
*** Изучается безопасность препарата из-за потенциальной патогенности штамма и формирования устойчивости к ванкомицину.*

Многие авторы отмечают, что бактериемию *Lactobacillus* очень трудно диагностировать, поскольку данный тип бактерий тяжело культивировать и идентифицировать, а в тех случаях, когда получают рост, это нередко расценивается как контаминация. Наиболее часто инфекционные процессы были обусловлены *Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus casei*.

Enterococcus faecium и *E. faecalis* тоже могут обусловить развитие инфекционных процессов. Кроме этого, уже имеются указания на появление ванкомицин-устойчивых штаммов энтерококков.

Определенное беспокойство вызывает и широкое применение препаратов, содержащих дрожжи — *Saccharomyces boulardii*,