



ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии

Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция

О.Н. Минушкин, Г.А. Елизаветина, М.Д. Ардатская

Адрес для переписки: Олег Николаевич Минушкин, lemas3@yandex.ru

Арсенал высокоэффективных препаратов, применяемых для профилактики и лечения нарушений микробиоценоза кишечника, достаточно широк. Особая роль отводится пробиотикам, которые способствуют восстановлению нормобиоценоза толстой кишки, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры. В ряде исследований доказана клиническая эффективность инновационных мультипробиотических комплексов РиоФлора.

Ключевые слова: микрофлора, микробиоценоз, дисбиоз, РиоФлора

Численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах организма человека, составляет более 100 трлн, что в 10 раз превышает число всех клеток макроорганизма. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) здорового человека, достигает 2,5–3 кг [1]. Микрофлора толстой кишки наиболее многочисленна и представлена 17 семействами, 45 родами и 500 видами бактерий. Состав микрофлоры кишечника каждого человека уникален и может рассматриваться как отличительный, генетически обусловленный признак. У одного и того же индивида в норме состав микрофлоры остается отно-

сительно постоянным в течение всей жизни.

Согласно последним данным, микрофлора ЖКТ включает 395 филогенетически обособленных групп (филотипов) микроорганизмов [2, 3]. Более 60% всей микрофлоры организма человека заселяет различные отделы ЖКТ. Популяционный состав и численность микроорганизмов зависят от отдела ЖКТ, в котором они обитают. Так, в желудке обнаруживают в основном представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке здорового человека количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами,

энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^{7-8} на 1 мл – в подвздошной. В проксимальных отделах тонкой кишки преобладают аэробные бактерии: энтеробактерии, стрептококки, стафилококки, пептострептококки. В дистальных отделах видовой состав существенно шире – энтеробактерии и анаэробные бактерии (бактероиды, бифидобактерии, лактобактерии, кишечная палочка, эубактерии, вейлонеллы).

Основная микрофлора толстой кишки представлена анаэробными бактериями – бактероидами бифидобактерий, непатогенными штаммами клостридий. Общее количество анаэробов достигает огромных значений – 10^{13} – 10^{14} . Это почти 90% всего количества микроорганизмов в толстой кишке. Аэробные бактерии (кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.) составляют сопутствующую (факультативную) микрофлору толстой кишки, а стафилококки, клостридии, протей, грибы рода *Candida* – остаточную (транзиторную) [1, 4]. На факультативную микрофлору приходится 9,5%, на транзиторную – 0,5% микроорганизмов. Представители микробиоты в толстой кишке распределены



неравномерно. Бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку, кишечная палочка и стрептококки – все отделы толстой кишки, лактобактерии – все ее отделы, за исключением прямой кишки, условно-патогенные штаммы – нисходящую ободочную и сигмовидную кишку [2, 5, 6].

По локализации различают пристеночную (мукозную) и внутрипросветную микрофлору. Первая располагается на колонocyтах толстой кишки с образованием микроколоний, вторая – в полости толстой кишки. Пристеночной микрофлоры в 6 раз больше, чем внутрипросветной.

Эубиоз толстой кишки человека – это эволюционно сложившаяся сбалансированная микрoэкологическая система, в которой симбионтная микрофлора находится в динамическом равновесии и формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу.

Термин «дисбиоз» указывает на количественные и качественные сдвиги в микрoэкологии толстой кишки с развитием метаболических, трофических, иммунологических и других расстройств [1].

В состав микроорганизмов, колонизирующих толстую кишку, входят не только бактерии, но и дрожжеподобные грибы, а также несколько видов энтеровирусов (ротавирус, астровирус и др.). Поэтому наиболее корректным считается термин «дисбиоз», а не «дисбактериоз» [2, 7, 8].

Дисбиоз толстой кишки – не заболевание, а клинико-лабораторный синдром, развивающийся вторично вследствие приема антибиотиков, изменения среды обитания и характера питания, гастроэнтерологических заболеваний.

Термин «синдром избыточного бактериального роста» (СИБР) был предложен и используется зарубежными исследователями для обозначения нарушений в микробиоценозе тонкой кишки. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке почти всегда чреват негативными последствиями, такими как нарушение пищеварения

и всасывания, упорный метеоризм, хроническая (секреторная и осмотическая) диарея, стеаторея и креаторея. Между дисбиозом толстой кишки и СИБР тонкой кишки существует патогенетическая связь: повышенная микробная контаминация тонкой кишки обычно развивается за счет проникновения в нее микробов из толстой кишки и/или из желудка при развитии в нем атрофического процесса, протекающего с ахлоргидрией.

По выраженности количественных и качественных нарушений микрофлоры толстой кишки различают 4 стадии (степени) дисбиоза [1]:

- 1) компенсированную. Изменяется (снижается или возрастает) численность популяции полноценной кишечной палочки, нарушается пул короткоцепочечных (летучих) жирных кислот (КЖК), увеличивается содержание фенилуксусной кислоты и метиламина;
- 2) субкомпенсированную. Наблюдаются умеренное снижение количества бифидо- и лактобактерий, количественные и качественные изменения кишечной палочки, рост популяции условно-патогенной микрофлоры (протей, клебсиелл, стафилококков и др.), появление псевдомонад, карбоновых и ароматических аминокислот, изменение содержания гистамина и серотонина;
- 3) декомпенсированную неосложненную. Существенно снижается количество бифидо- и лактобактерий, отмечаются выраженные качественные изменения кишечной палочки, значительный рост условно-патогенной микрофлоры с проявлением ее агрессивных свойств, а также метаболические нарушения (снижение содержания фенольных соединений и др.);
- 4) декомпенсированную осложненную. Полностью отсутствуют бифидо- и лактобактерии или резко уменьшается их количество, значительно снижается содержание кишечной палочки, доминируют условно-патогенные и патогенные бактерии и грибы рода *Candida*, имеет место глубокая

Между дисбиозом толстой кишки и синдромом избыточного бактериального роста тонкой кишки существует патогенетическая связь: повышенная микробная контаминация тонкой кишки обычно развивается за счет проникновения в нее микробов из толстой кишки и/или из желудка при развитии в нем атрофического процесса, протекающего с ахлоргидрией.

разбалансированность биохимических регуляторных механизмов микробной экосистемы толстой кишки с накоплением в ней энтеро- и цитотоксинов с признаками эндотоксемии, дисфункцией ЖКТ, иногда с деструкцией кишечной стенки, бактериемией и сепсисом.

Клиническая симптоматика при 1-й и 2-й стадиях обычно отсутствует, иногда наблюдаются различные метаболические расстройства. При декомпенсации (3-й и 4-й стадии) появляется ряд клинических симптомов (метеоризм, запор, диарея, боли в животе, пищевая аллергия, признаки эндотоксемии, нарушения водно-электролитного обмена). В результате толстокишечный дисбиоз трансформируется из лабораторного (микробиологического) синдрома в клинико-микробиологический. Из существующих прямых и косвенных методов исследования состава микробиоты толстой и тонкой кишки мы активно используем и положительно оцениваем метод определения в кале, аспирате тонкой кишки и других биологических средах содержания КЖК (масляной, пропионовой, уксусной и др.) с помощью газожидкостной хроматографии. Этот метод позволяет быстро установить интегральную метаболическую активность и метаболический дисбаланс преимущественно анаэробной микрофлоры [9, 10].



Коррекция дисбиоза толстой кишки предполагает комплексный подход. Прежде всего это патогенетическое лечение основного заболевания. Необходимое условие – восстановление нарушенных функций кишечника. При купировании моторно-эвакуаторных расстройств кишечника нормализуется окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды. Как следствие, нормализуется баланс аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов.

Целесообразно повышать общую резистентность макроорганизма за счет стимуляции его иммунологической защиты.

Мероприятия по коррекции дисбиоза толстой кишки предусматривают функциональное питание, использование пре-, про- и синбиотиков. При необходимости по строгим показаниям проводят селективную деконтаминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры с помощью кишечных антисептиков (Интетрикс, Энтерофурил) или невсасывающихся антибактериальных средств (рифаксимин), биологических препаратов с антимикробной активностью (Бактисубтил, Энтерол, Бактистатин и др.).

В зарубежной отечественной и зарубежной литературе общепотребимыми являются следующие определения.

✓ Пробиотики – препараты, содержащие живые микроорганизмы, являющиеся пред-

ставителями нормальной микрофлоры толстой кишки, прежде всего бифидо- и лактобактерий, энтерококков (фekaliных стрептококков).

✓ Пребиотики – неперевариваемые компоненты пищи, которые служат субстратом для роста популяций собственных облигатных микроорганизмов, прежде всего бифидо- и лактобактерий.

✓ Синбиотик – физиологически функциональный пищевой ингредиент, представляющий собой комбинацию из пробиотиков и пребиотиков, в которой пробиотики и пребиотики оказывают взаимно усиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека.

К пребиотикам относят лактулозу, полисахариды (инулин), олигосахариды (олигофруктоза) и др. Пробиотики могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. Микроорганизмы в пробиотиках являются временно живущими и не колонизируют ЖКТ. Через неделю после прекращения приема бактерии из пробиотиков не обнаруживаются в микрофлоре.

Применение пре- и пробиотиков – не заместительная терапия, а способ обеспечения условий для восстановления нормобиоценоза толстой кишки, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры, в первую очередь бифидо- и лактобактерий. Антисептические свойства пробиотиков связаны с продукцией антимикробных факторов – органических кислот, бактериоцинов и ингибиторных белков. Особую значимость имеют исследования, в ходе которых изучается способность пробиотиков влиять на иммунологическое восстановление организма за счет повышения функциональной способности фагоцитов и цитостатической активности макрофагов, стимуляции ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и выработки иммуноглобулинов (Ig) класса А,

воздействия на иммунокомпетентные Т- и В-клетки [11].

Современные пробиотики должны отвечать стандартам клинической иммунологии, что предполагает:

- их защищенность от воздействия пищеварительных ферментов и желчи;
- доказанную в результате контролируемых научных клинических исследований эффективность;
- безопасность для людей;
- гарантированное и постоянно контролируемое на производстве качество лиофилизации и генетической стабильности.

Большое значение имеет выбор конкретного пробиотического препарата, поскольку состав пробиотиков различен (монокультура или комбинация из нескольких видов микроорганизмов).

Монокомпонентные препараты (Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин) содержат 1 штамм бактерий определенного вида.

В состав поликомпонентных пробиотиков входит несколько симбиотических штаммов бактерий одного (Ацилакт, Аципол и др.) или разных видов (Линекс, Бифиформ) с взаимосоусиливающим действием.

Комплексные пробиотики содержат несколько штаммов пробиотиков различных видов (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium*).

Наиболее сбалансированным действием характеризуются комбинированные пробиотики (мультиштаммовые и многовидовые). Именно поэтому им отдают предпочтение.

От пробиотиков, содержащих разные штаммы одного вида, и моноштаммовых пробиотиков многовидовые пробиотики отличаются улучшенной функциональностью. Эффект достигается благодаря синергизму разных видов микроорганизмов, входящих в состав препарата. Активность может также усиливаться за счет симбиоза штаммов [11, 12].

В России представлены два пробиотических комплекса для взрослых и детей старше 3 лет, разработанных компанией Takeda Pharmaceuticals International, –

Применение пре- и пробиотиков – не заместительная терапия, а способ обеспечения условий для восстановления нормобиоценоза толстой кишки, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры, в первую очередь бифидо- и лактобактерий.



РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео.

РиоФлора Баланс Нео – инновационный мультипробиотический комплекс, представляющий собой фиксированную комбинацию из 8 жизнеспособных бактерий следующих производственных штаммов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24. Каждая кишечнорастворимая капсула содержит не менее 5×10^8 КОЕ пробиотических микроорганизмов с широким спектром физиологических эффектов. Применяется по 2 капсулы 2 раза в день от 10–14 дней до месяца. Указаний по максимальной продолжительности приема нет. Пробиотик РиоФлора Баланс Нео специально разработан для использования при антибиотикоассоциированной диарее (ААД).

РиоФлора Иммуно Нео содержит комбинацию из 9 штаммов: *Bifidobacterium lactis* W51, *B. lactis* W52, *B. longum* W108, *Lactobacillus acidophilus* W22, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W21, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19, *Streptococcus thermophilus* W69.

Каждая кишечнорастворимая капсула содержит 5×10^8 КОЕ пробиотических микроорганизмов, оказывающих иммуномодулирующее действие. Имеются данные о том, что *S. thermophilus* и *L. acidophilus* тормозили адгезию и инвазию *Escherichia coli* в клетках кишечного эпителия человека, усиливая барьерную функцию эпителия.

Таким образом, РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео близки по составу, но содержат разные бактериальные штаммы. В этих двух препаратах только три одинаковых штамма. Отбор пробиотических штаммов произведен со слизистой оболочки здоровых людей. Комбинация пробиотических штаммов в РиоФлоре была подобрана таким образом, чтобы штаммы оказывали синергетический и симбиотический эффекты и максимально гарантировали вероятность достижения клинического эффекта. Оба пробиоти-

ческих комплекса РиоФлора нормализуют состав кишечной микробиоты [13].

Применение препарата РиоФлора Баланс на фоне антибиотикотерапии снижает риск развития кишечных расстройств на трех уровнях:

- 1) тормозит размножение болезнетворных бактерий, многие из которых приводят к кишечным расстройствам, в том числе к ААД;
- 2) нормализует баланс микрофлоры кишечника;
- 3) активирует иммунитет, увеличивает уровень иммуноглобулинов, в частности секреторного IgA в сыворотке крови.

Эти мультивидовые и мультштаммовые препараты способны восполнить конкретные функции кишечной микрофлоры. Из важных характеристик данных пробиотиков следует отметить целенаправленную селекцию штаммов и наличие специального матрикса, имитирующего биопленку кишечника, благодаря чему обеспечивается сохранение жизнеспособных микроорганизмов при прохождении ЖКТ.

Действие препарата РиоФлора Иммуно Нео направлено в основном на активацию лимфоидной ткани кишечника, стимуляцию выработки IgA и увеличение уровня цитокинов, в частности интерлейкина-10.

S. thermophilus в составе препарата РиоФлора Иммуно Нео является производителем кислоты (помогает ингибировать патогенные организмы) и эффективным поглотителем кислорода (предотвращает кислородную интоксикацию других пробиотических штаммов).

В проведенных зарубежных исследованиях [12, 13, 14] не зарегистрировано нежелательных явлений и случаев непереносимости данных комплексных пробиотиков. Применение пробиотика РиоФлора Баланс приводило к значительному снижению общих затрат на лечение, поскольку нивелировало необходимость лечения ААД и псевдомембранозного колита. По результатам исследования пре-

В ряде исследований показана эффективность инновационных мультипробиотических комплексов РиоФлора в профилактике и лечении нарушений микробиоценоза кишечника различной этиологии.

парат рекомендован для профилактики ААД.

В настоящее время в крупных исследовательских центрах России проводятся клинические исследования для получения собственного опыта по использованию этих препаратов в лечении пациентов с разнообразной нозологией и острым течением процесса, что позволит унифицировать подходы к лечению, основанные на современных научных фактах.

В комментарии к статье Е. Quigley [15] П.Л. Щербаков поделился собственным опытом применения мультштаммовых пробиотиков РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео для коррекции микробиоты кишечника у больных с синдромом раздраженного кишечника, развившимся на фоне приема антибиотиков при лечении соматических воспалительных заболеваний. Антибиотикоустойчивые штаммы данных представителей микробиоты кишечника позволили не только восстановить нормальный кислотный баланс за счет увеличения синтеза КЖК и нормализации двигательной активности, но и способствовали повышению общего иммунного ответа организма за счет повышения уровней иммуноглобулинов и цитокинов. Эти благоприятные эффекты на фоне инфекционного процесса, по поводу которого и назначались антибиотики, в свою очередь способствовали нормализации работы кишечника в целом и приводили к ранней реабилитации больного, повышая его защитные резервы.

С.С. Вялов и соавт. [16] на основании собственных исследований



рекомендовали использовать эффективный и безопасный препарат РиоФлора для коррекции запоров у женщин в течение всего периода беременности. С.М. Захаренко [17] представил предварительные результаты собственного опыта применения РиоФлора Баланс Нео. В исследование бы-

ли включены больные, которые принимали 5–7-дневные курсы амоксицилина или кларитромицина по поводу бактериальных тонзиллитов и фарингитов одновременно с препаратом РиоФлора Баланс Нео в течение 7–10 дней. В результате объем нормальной микрофлоры в кишечнике возрас-

тал, а частота возникновения ААД снижалась.

Таким образом, в ряде исследований показана эффективность инновационных мультипробиотических комплексов РиоФлора в профилактике и лечении нарушений микробиоценоза кишечника различной этиологии. ©

Литература

1. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 1. С. 4–11.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
3. Eckburg P.V., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.
4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В. и др. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии: учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей. М.: Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, 2010. 50 с.
5. Корнева Т.К. Дисбактериоз кишечника у проктологических больных. Микробиологические аспекты // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999. Т. 8. № 3. С. 55–60.
6. Zoetendal E.G., Akkermans A.D., De Vos W.M. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria // Appl. Environ. Microbiol. 1998. Vol. 64. № 10. P. 3854–3859.
7. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза // Клиническая медицина. 2005. Т. 83. № 12. С. 12–19.
8. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб.: Питер, 2000. 224 с.
9. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 7. С. 59–64.
10. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников И.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М., 2004.
11. Урсова Н.И. Терапевтический потенциал современных пробиотиков // Педиатрическая фармакология. 2013. № 10 (2). С. 46–56.
12. Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L. et al. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy // Int. J. Food Microbiol. 2004. Vol. 96. № 3. P. 219–233.
13. Mulder L. A multispecies probiotic food supplement (Ecologic 825) for IBD // NUTRAfoods. 2008. № 7. P. 89–91.
14. Steyer G.E. Multispezies-Probiotika der dritten Generation für zeitgemäße Therapien. Chirurgenkongress // Universum. Innere. Medizin. 2009. № 5. P. 117.
15. Quigley E. Микробиота и моторика кишечника // Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т. 22. № 1. С. 16–22.
16. Вялов С.С., Бакулин И.Г., Хурасева А.Б. и др. Эффективность комплексных пробиотиков при запорах у беременных женщин // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 1. С. 14–18.
17. Инновационные подходы к лечению кислотозависимых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2013. № 17 (2). С. 32–38.

Microbial dysbalance and its correction

O.N. Minushkin, G.A. Yelizavetina, M.D. Ardatskaya

Federal State Budgetary Institution 'Education and Research Medical Center' of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Gastroenterology Department

Contact person: Oleg Nikolayevich Minushkin, lemas3@yandex.ru

A wide range of effective agents is available for the prophylaxis and treatment of intestinal microbiocenosis disorders. Probiotics play an important role in the correction of colonic biocenosis and stimulation of vital activity of obligate microflora. Several studies have shown clinical efficacy of the innovative multiprobiotic complexes RioFlora.

Key words: microflora, microbiocenosis, dysbiosis, RioFlora