

*Рустамов М.Р.,
Абдусаломов А. А.,
Клеблеева Г.Д.,
Эгамкулов З. Т.,
Хусанов Б.Н.,
Урунова М.А.*

ПРОБИОТИКИ И ПРЕБИОТИКИ. ИХ ЗНАЧЕНИЕ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ ИЗОЛИРОВАННЫХ ПРОСТРАНСТВ

Кафедра госпитальной педиатрии № 1 (зав. проф. Рустамов М.Р.) СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.) и СФ (директор проф. Ахмедов Ю.М.) РНЦЭМП

Кишечная микрофлора представляет собой эволюционно сложившуюся многокомпонентную систему и обладает множеством различных свойств, топографически привязанных к своему месту обитания. Общеизвестно, что кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и играет существенную роль в поддержании здоровья человека.

Причины, ведущие к нарушению состава нормальной микрофлоры кишечника, достаточно многочисленны и разнообразны. Развитию микробиологических нарушений способствуют аллергия, заболевания пищеварительной системы, эндокринные, иммунные нарушения, стрессы, нерациональное питание и терапия. Применение антибиотиков существенно изменяет «микробный пейзаж» желудочно-кишечного тракта, часто вызывая клинически значимые последствия (болевого синдром, диарею).

Одной из проблем, возникших в последние годы, является развитие антибиотик-ассоциированных нарушений кишечной микрофлоры на фоне эрадикации *H. pylori*. В состав антихеликобактерных схем в различных комбинациях могут входить антибактериальные препараты, такие как амоксициллин, макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин), метронидазол, фуразолидон, нифурател, Де-нол (коллоидный субцитрат висмута), а также современные препараты, снижающие желудочную секрецию (ингибиторы H⁺, K⁺ АТФ-азы), также способные, хотя и косвенно, снизить резистентность естественной кишечной микрофлоры.

Профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированных нарушений кишечной микрофлоры является достаточно трудной задачей. Современные приемы сохранения и коррекции микробной экологии включают назначение: пробиотиков, пребиотиков, сорбентов цитомукопротекторов, метаболитов бактерий - симбионтов, комплексных пробиотиков и продуктов функционального питания на основе молочнокислых бактерий и пребиотиков, аутопробиотиков, а также микробиологиче-

инженерию [1-10].

Пробиотики - это микроорганизмы, оказывающие полезное воздействие на организм хозяина. Применение пробиотиков - эффективная и безопасная терапия настоящего и будущего, она затрагивает философию взаимоотношений человека и природы в аспекте профилактики заболеваний, связанных с нарушением микробиоты компонентов морфофункциональных систем организма, или биотопов: полость рта, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, толстая кишка, дыхательные пути, мочеполовой тракт и др. Открываются возможности симбиотической терапии внебольничных пневмоний. Обсуждается вопрос о применении энтерококков в качестве пробиотиков с целью коррекции микробной экологии человека. Существует концепция, рассматривающая микробиоценоз кишечника как самостоятельный орган, как плаценту после рождения. Каждый биотоп имеет свой стандартный микробный пейзаж (экологический) и свою пластичную метаболическую характеристику. Открыты сигнальные механизмы взаимодействия между экологическим и биотомом в виде блокирования или усиления апоптоза эпителиальных клеток. Специфичность таких дуэтов приобретена в процессе эволюции и схожа с театром и зрителями, у каждого из которых имеется билет на конкретное место. При воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Крона (БК) «этиотропное» лечение направлено не на морфологический субстрат, а на локальный микробиоценоз, который приобрел несвойственные ему качества в составе микробно-тканевого комплекса кишечника. Обсуждаются вопросы индуцирования дисбактериоза при антибиотикотерапии и в меньшей степени - опосредованное влияние антибиотиков на микробиоценоз кишечника через изменения в самой слизистой оболочке кишечника, такие, например, как псевдомембранный колит.

В связи с динамичностью состояния биотопа и его экологического разработаны требования к «идеальному» пробиотику: чужеродность, отсутствие способности колонизироваться, транзитность или элиминированность, кислотоустойчивость¹, антибиотикоустойчивость¹.

¹ С точки зрения экономической целесообразности возможна замена требования «антибиотикоустойчивость» на условие приема пробиотика вне антибиотикотерапии.

ПЦР-доказанная безопасность и доказанная клиническая эффективность. Среди коммерческих препаратов, выдаваемых в качестве пробиотиков, только около 30% соответствуют им, а «идеальным» среди них можно считать препараты на основе *S.Boulardi*. Механизмы действия этих дрожжевых микроорганизмов связаны с ингибированием бактериальной адгезии, нейтрализацией факторов агрессии и роста не только бактерий, но и лямблий.

Особого внимания клиницистов заслуживает препарат на основе *Bacillus Clausi* - Энте-рожермина, поступивший на фармацевтический рынок еще в 1958 году. Благодаря конкурентным взаимоотношениям с условно патогенными и патогенными бактериями, а также рота- и аденовирусами за места адгезии. *Bacillus Clausi* обладает способностью влиять на иммунологические процессы через Т- и В-лимфоциты и другие иммунокомпетентные сообщества клеток, выработку IgA и цитокинов. С этими качествами связана элиминация рота- и аденовирусов. Благодаря адгезивности и колониеобразующим (пленкообразующим) свойствам и синтезу бактериоцинов - противомикробных субстанций *Bacillus Clausi* восстанавливается нормальная микрофлора кишечника и, вероятно, энтероциты. *Bacillus Clausi* - дружелюбные, самоэлиминирующие-ся, транзиторные (аллохтонные) бактерии - биоэнтеросептики, обладающие полирезистентностью и устойчивостью в широком диапазоне температур, pH и по отношению к желчным кислотам. У них нет фактора вирулентности, побочных реакций и они не вырабатывают энтеротоксин.

Говоря о применении про- и пребиотиков в связи с дисбактериозом нужно иметь в виду, что этот термин должен быть развернутым и иметь в себе адресную прописку (кишечник, какой его отдел, влагалище, зев, дыхательные пути), микробиологический паспорт, функциональную и морфологическую характеристику, градацию клинической выраженности. Полнота термина способна раскрыть проблему, например, при становлении микробиоценоза кишечника в раннем неонатальном периоде, в котором возможно развитие геморрагической болезни новорожденных, а после периода новорожденное™ - геморрагической болезни новорожденных с отсроченным дебютом, которая зарегистрирована в нашей клинике за последние годы не менее, чем в 60 случаях, или в среднем около 20 случаев в год.

Рынок лекарств быстро наполняется препаратами про- и пребиотического характера: К имевшимся в продаже (Лактобактерии Ором сухой; Лакто-Джи: Линекс; Мегалакто; Му-тафлор; Смекта и др.) присоединился **Bifolak- Neo** - комбинированный пробиотик, содержащий в своем составе *B.longuni*, *B.bifidum*, *L.Plantarum*, *L.acidophilus*, *L.bulgaricum*, *Str.termophilus*, *Str.diacetilactis*, *Pr.avidum* в суммарном количестве 6.0x10¹² кое/л [www.neomed.uz] и **Bifilaxx** [www.bifilaxx.uz] в виде линии препаратов (Бифилакс Бэби для детей от рождения до 1 года; Бифилакс Кидс для детей в возрасте от 1 года до 6 лет; Бифилакс Пробиотик для взрослых и детей с 2-х лет; Бифилакс И.ммуно для взрослых и детей с 3-х лет; Бифилакс Релиф для взрослых и детей с 2-х лет).

Организм питается не тем, что он ест, а тем, что в нем есть. Это зависит от процессов ферментации, происходящих благодаря микробиоценозу кишечника. С таких позиций возможен совершенно новый подход к пониманию механизмов развития патологии желудочно-кишечного тракта.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) - функциональное (без структурных и метаболических нарушений) кишечное расстройство (рецидивирующая абдоминальная боль, дискомфорт), ассоциирующееся с признаками: купирование после дефекации, начало связано с изменением частоты и внешнего вида стула (не более 3 испражнений в неделю, или более 3 испражнений в день, консистенция стула шероховатая/твердая или водянистая, ощущение неполного опорожнения кишечника, выделение слизи, вздутие). В зависимости от ведущего клинического синдрома у детей и подростков (от 4 до 18 лет) различают варианты с преобладанием: болей и метеоризма; запоров; диареи. Функциональные расстройства новорожденных и детей младшего возраста (до 4 лет) выделены в группу G, СРК - в подрубрику H2 - функциональные пищеварительные расстройства, связанные с абдоминальной болью и имеет градацию H2b. Абдоминальная боль - обязательный компонент клинической картины СРК - имеет градации от легкого дискомфорта, до интенсивной постоянной схваткообразной. Боль носит рецидивирующий характер, периоды обострения связаны с нарушениями диеты, стрессами, переутомлением. Жалобы, помимо боли, на вздутие и чувство распираания живота, чувство быстрого насыщения. Дефекация и отхождение газов купируют проявления на ночь (основной диференциально-диагностический критерий

1РК). Стандарт для диагностики СРК включа- т: клинический и биохимический анализ кро- и. анализы кала: общий и на скрытую кровь, актериологическое исследование кала. УЗИ рганов брюшной полости, ректороманоско- ию или колоноскопию, ирригоскопию, гине- ологическое исследование, консультация сихотерапевта [5].

Наличие у пациента симптомов тревоги уменьшает вероятность СРК в пользу органи- еской патологии: лихорадка, примесь крови в але, ночная симптоматика, немотивированное юхудание, анемия, лейкоцитоз, увеличение 'ОЭ, биохимические и иммунологические из- тенения.

Круг дифференциальной диагностики: ис- лючение заболеваний кишечника воспали- ельной и органической природы, синдрома 1альабсорбции, нейроэндокринных опухолей ККТ (гастринома, хористомы), эндокринных аболеваний (сахарный диабет, гиреотокси- :оз), гинекологических заболеваний (эндомет- >иоз), психических заболеваний.

Появление абдоминального синдрома, ме- еоризма, диареи может быть обусловлено не- облюдением режима питания, нарушениями (иеты, приемом некоторых лекарственных редств.

Лечение детей с СРК: диетотерапия, выработка необходимых поведенческих стереоти- юв ребенка: тренировка привычки регулярно юсещать туалет, документирование каждой (ефекации, правильное приучение к горшку, юощрение продуктивного сидения в гуалете, юихологическая коррекция (родителям не ре- юмендуется наказывать и стыдить ребенка), фармакотерапия, коррекция дисбиоза, физио- ерапия повторными курсами (диатермия, электрофорез с лекарственными препаратами ia переднюю брюшную стенку, электростиму- 1ация толстой кишки, иглорефлексотерапия, 1ФК, диспансерное наблюдение, требующее в <которых случаях участие психоневролога.

Фармакотерапия СРК. СРК с абдоминаль- 1ым болевым синдромом: холинолитики. мио- ропные спазмолитики^, средства, уменьшаю- цие метеоризм (Эспумизан, Семетикон. Филь- трум, Метеоспазм ил'); пре- и пробиотики, ферменты. СРК с запорами: увеличение объема каловых масс и облегчение дефекации (пищевые волокна, лактулоза);

Гиосцина бутилбромид - М-холиноблокатор, ропный к гладкой мускулатуре внутренних орга- юв, в т.ч. ЖКТ. Четвертичное аммониевое произ- юдное, не проникающее через ГЭБ в терапевгиче- жих дозах. Выпускается в таблетках, покрытых :ахарной оболочкой, и свечах, содержащих 10 мг гиосцин-N-бутилбромида. Спазмолитический эффект наступает через 20-30 минут после приема и юхраняется 2-6 часов. Выводится почками в неиз- лененном виде.

слабительные (Гутталакс) - коротким курсом; холинолитики, миотропные спазмолитики; прокинетики; пре- и пробиотики, ферменты. СРК с диареей: вяжущие, обволакивающие и сорбционные препараты (Смекта); антидиарейные; холинолитики, миотропные спазмолитики; пре- и пробиотики, ферменты.

Особое место при лечении инфекционной диареи у детей (старше 6 лет) и взрослых наряду с диетой, регидратационной терапией занимает Эрсефурил⁴ Благодаря избирательности действия применяется при лечении дисбактериоза кишечника («бьет только чужих») [www.medicalexpress.uz]

Диетотерапия синдрома раздраженного ки- шечника. СРК с запорами терапия направлена на стимуляцию моторики за счет клетчатки: овощи и фрукты в сыром виде; молочнокислые продукты; растительное масло; ржаной хлеб, хлебцы с отрубями; мясо и рыба; крупы - гречневая, перловая, ячневая; яйца вкрутую; охлажденные напитки, кроме углекислых. Исключаются кисели, крепкий чай, шоколад, протертые каши, сдоба, слизистые супы.

При СРК с диареей включаются продукты с закрепляющим действием: белый черствый хлеб, сухари, сухое не сдобное печенье, трехдневный кефир и простокваша, сливочное масло, йца, некрепкий куриный бульон, слизистые супы на воде, рисовый, овсяной или черничный отвары. В мясные паровые блюда вместо хлеба следует добавлять рис. Исключаются продукты, стимулирующие опорожнение кишок: пряности, острые и соленые приправы, овощи и фрукты, молоко, черный хлеб, жирные сорта мяса и рыбы, сдобное тесто, холодные напитки.

Перспективное направление - применение пребиотических препара тов. Пребиотики - это разновидность углево-

Метеоспазмил (альверин+саметикон) действует при функциональных расстройствах ЖКТ. снимая боль, метеоризм, нарушение транзита (запоры, по- носы), спазмы.

¹ Эрсефурил - препарат нифуроксазида, антисепти- ческого производного класса нитрофуранов, обла- дающего бактериостатическими свойствами, бло- кирует окислительно-восстановительные энзимные реакции в клетках патогенных микроорганизмов, не вызывает резистентности. Активен также в отно- шении *Helicobacter Pylori*.

дов (сложных по строению молекул), не расщепляющихся в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, способных благотворно и многогранно воздействовать на организм человека. Они способствуют улучшению здоровья человека за счет избирательной стимуляции роста и метаболической активности одной или нескольких групп бактерий (лактобактерий, бифидобактерий) в толстой кишке [6,7,10].

Среди препаратов с пребиотическим эффектом особого внимания заслуживают лекарственные средства, содержащие лактулозу [3.9]. Первым зарегистрированным лекарственным препаратом, содержащим наибольшее количество лактулозы, является Дюфалак. В лактулозе каждая молекула галактозы связана с молекулой фруктозы. Эта связь является той причиной, по которой лактулоза не разрушается ферментами человека или животных. Вследствие этого лактулоза остается интактной вплоть до попадания в толстую кишку, где происходит ее расщепление под действием бактерий. Она распадается на низкомолекулярные органические кислоты - главным образом, молочную, уксусную, масляную и пропионовую. В толстой кишке лактулоза является идеальным питательным субстратом для сахаролитических бактерий, которые растут и быстро размножаются при ее использовании. В такой ситуации соперничество за питательные вещества приводит к угнетению протеолитической, продуцирующей токсины и потенциально патогенной кишечной флоры [1.8.9]. С пребиотической целью Дюфалак

назначается в низких дозах, не оказывающих слабительного эффекта.

Антибиотикотерапия, проводимая в педиатрии, антихеликобактерная терапия, проводимая хирургами, терапевтами и педиатрами, сопровождаются развитием антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у большинства пациентов; назначение препарата - пребиотика Дюфалак снижает риск развития антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника; эффект Дюфалака проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника, а также восстановлением ее метаболической активности.

Таким образом, пациентам, получающим антибиотикотерапию, антихеликобактерную терапию, рекомендуется параллельное назначение препаратов - пребиотиков (Дюфалак) с целью предотвращения развития антибиотик-ассоциированных микробиологических нарушений или уменьшения степени их выраженности.

В механизмах формирования и возникновения приступов бронхиальной астмы важная роль может принадлежать дисбактериозу кишечника, нарушению всасывания и переваривания и в связи с этим целесообразна для профилактики приступов бронхиальной астмы нормализация микробиоценоза кишечника препаратами из группы пре- и/или пробиотиков с последующим мониторингом сопутствующих гастроэнтерологических проблем.

Литература

1. Ардацкая М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. «Дисбактериоз» кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического анализа кала. Пособие для врачей. - М., 2004. - 57 с.
2. Блат С.Ф., Хавкин А.И. Перспективы применения пребиотиков в терапии хеликобактер-ассоциированного гастрита //
3. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 66-70.
4. Клеблеева Г.Д. Роль дисбактериоза кишечника в генезе приступов бронхиальной астмы. // в сб. Тезисы Республиканской конференции молодых ученых «На пути к открытию». Ташкент, 2013, апрель. ТашПИИ.
5. Корниенко Е.А., Эрдес С.И., Игуменова Е.Л. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей (по материалам Конгресса педиатров России, 2008).
6. Малкоч В., Бельмер С.В., Ардацкая М.Д., Минушкин О.Н. Значение пребиотиков для функционирования кишечной микрофлоры: Клинический опыт применения препарата Дюфалак (лактолоза) //Детская гастроэнтерология, № 5, 2006, с. 2-8.
7. Микрофлора пищеварительного тракта / Под редакцией А.И. Хавкина. - М.: Фонд социальной педиатрии, 2006.- 416 с.
8. Baker S.S., Liptak G.S., Colletti R.B. Constipation in infants and children: evaluation and treatment: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. //J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 612-26.
9. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? //Ain. J. Clin. Nutr. 71: 6 Suppl, 1682S-7S. discussion 1688S-90S, Jun, 2000.
10. Stark P.L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life//J. Med. Microbiol. 1982; 15 (2): 189-203.
11. www.medicale.xpress.uz Медицинская информация, раздел «Инфекционные болезни» - статьи, лекции