

# КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПЕЧЕНИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ДОБАВКАМИ С ПРОБИОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

УДК 616.34-008.87+615.246

© Н. В. Соловьева, С. Н. Лейхтер, Т. А. Бажукова,  
А. Г. Соловьев, О. В. Лебедева

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

## Ключевые слова:

желудочно-кишечный тракт; печень; дисбиоз; пробиотики.

## Резюме:

Обобщены сведения о количественном и качественном составе, функциях микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в норме и при патологии. Представлены данные о взаимосвязи заболеваний ЖКТ и печени с нарушениями микробиоценоза толстого отдела кишечника и о возможности влияния дисбиоза кишечника на функции печени и ЖКТ. Дана характеристика препаратов пробиотического действия, применяемых для коррекции дисбиозов. Представлены данные о влиянии пробиотиков на состав микрофлоры кишечника у больных с различными заболеваниями ЖКТ и печени.

## Библиографическая ссылка:

Соловьева Н. В., Лейхтер С. Н., Бажукова Т. А., Соловьев А. Г., Лебедева О. В. Коррекция дисбиотических нарушений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени биологически активными добавками с пробиотическим действием // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2010 — Т. 8, № 3 — С. 48–57.

ИЛ-1 — интерлейкин-1  
ИЛ-6 — интерлейкин-6  
ИЛ-8 — интерлейкин-8  
ОАП — острый алкогольный психоз  
УПФ — условно-патогенная флора  
ФНО-α — фактор некроза опухолей-α  
ХГВ — хронический гепатит В  
ХГС — хронический гепатит С  
ЯК — неспецифический язвенный колит  
Ig A — иммуноглобулин класса А  
NO — оксид азота  
TNF-α — фактор некроза опухолей-α

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема дисбиозов привлекает пристальное внимание многих исследователей; почти 90 % населения России страдает дисбактериозами в той или иной степени выраженности, что свидетельствует о весьма существенной социальной и экологической их значимости.

Одной из причин распространения дисбиозов является значительное ухудшение экологической обстановки на планете: повысился радиационный фон, возросли уровни загрязнения воздуха, воды, почвы, продуктов питания вредными химическими соединениями, радионуклеотидами, имеет место широкое применение антимикробных, противоопухолевых и других фармакологических препаратов. При действии всех этих факторов, превышающих компенсаторные возможности экологической системы «организм хозяина и его микрофлора», в организме человека происходят различные микробиологические и иммунные нарушения. Наблюдаемое в настоящее время увеличение частоты и тяжести

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АСТ — аспартатаминотрансфераза  
БАД — биологически активные добавки  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

острых инфекционных заболеваний, торпидное течение и хронизация воспалительного процесса в ряде случаев связаны с развитием дисбиоза, сопровождающего основную болезнь [8, 11, 51].

Интегральным показателем специфических и неспецифических механизмов защиты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является колонизационная резистентность, обусловленная состоянием эпителия, уровнем активного лизоцима, кислотности, ферментативной активности различных биотопов, содержанием комплемента, интерферонов, макрофагов, иммуноглобулинов [10, 19]. Микрофлора кишечника участвует также в процессах жирового и пигментного обмена, выработке пищеварительных ферментов, эндогенном синтезе витаминов. При нарушении качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий в количестве, превышающем норму, развивается синдром избыточного бактериального роста, играющий роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, осложнений цирроза печени, гиперхолестеринемии, запоров [44].

В профилактике нарушений роста микрофлоры необходимым является создание в кишечнике условий, благоприятных для нормальной микрофлоры, но неблагоприятных для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. Для этого используются пробиотики, избирательно стимулирующие рост микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав микробиоценоза.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Систематизация сведений о дисбиотических нарушениях толстого отдела кишечника при заболеваниях ЖКТ и печени и возможностях коррекции этих нарушений препаратами с пробиотическим действием.

## 1. МИКРОФЛОРА ТОЛСТОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА В НОРМЕ

### 1.1. Состав и функции нормальной микрофлоры толстой кишки

ЖКТ человека и животных является естественной средой обитания микроорганизмов. Особенно много микробов — в нижнем отделе толстой кишки, где их количество составляет  $10^{10}$ – $10^{14}$  на 1 г кишечного содержимого.

В микрофлоре ЖКТ различают:

- главную (облигатную), в состав которой входят около 90 % всех видов микробов (в основном, это бифидобактерии, лактобактерии, эшерихии, энтерококки);
- факультативную или сопутствующую (бактероиды, стафилококки, пептококки, стрептококки, дрожжи, клостридии) — до 10 % от общего числа микробов;
- транзиторную (случайную) флору (клебсиеллы, цитробактер, протеи) — менее 1 % от общего числа микроорганизмов.

Нормальная микрофлора, являясь симбионтной, выполняет ряд функций, существенно важных для макроорганизма [21, 23]:

- неспецифическую защиту от бактерий, вызывающих кишечные инфекции, основанную на микробном антагонизме;
- участие в выработке антител;
- участие в синтезе витаминов С, К, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, фолиевой и пантотеновой кислот;
- влияние на структуру и всасывающую способность слизистой оболочки кишечника, способствует всасыванию кальция, железа, витамина D;
- расщепление целлюлозы;
- участие в ферментативном расщеплении белков, жиров, углеводов;
- участие в обмене желчных кислот и образовании в толстой кишке стеркобилина, дезокси-холевой кислоты, благодаря созданию кислой среды;
- участие в образовании продуктов распада белка (фенола, индола, скатола), нормализующих кишечную перистальтику;
- влияние на структуру и всасывающую способность слизистой оболочки кишечника;
- участие в нейтрализации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (нитратов, ксенобиотиков, гистамина, мутагенных стероидов) за счет их биотрансформации и абсорбции бифидо- и лактобактериями;
- участие в регенераторной активности слизистой оболочки толстой кишки: под влиянием различных метаболитов бифидо- и лактобактерий повышается митотическая активность энтероцитов крипт и ускоряется миграция клеток из области крипт на вершину ворсинок тонкой кишки.

Расстройство рассматриваемых функций микрофлоры, наблюдаемое в динамике развития кишечного дисбактериоза, формирует различные по степени тяжести клинические проявления интоксикационного синдрома, снижение протектив-

ной способности слизистой оболочки кишечника по отношению ко многим факторам экзо- и эндогенной агрессии [16].

### 1.2. Микрофлора толстой кишки при заболеваниях ЖКТ

При целом ряде заболеваний ЖКТ и патологических синдромов имеются доказательства этиопатогенетической роли микроорганизмов, постоянно и временно ассоциированных со слизистыми оболочками и кожей человеческого организма.

Так, при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в очаге поражения выявляли микроорганизмы 32 различных родов, при этом транзиторные микроорганизмы встречались в ассоциациях до 8 различных культур представителей родов *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Bacteroides* и *Candida*, обладавших цитотоксической, гемолитической, антилизосимной, лецитиназной, казеинолитической и РНКазной активностью [13, 47]. При проведении этиотропной терапии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в 100 % случаев имело место усугубление дисбиотических явлений [9].

При неспецифическом язвенном колите (ЯК) и болезни Крона обнаружены *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium varium*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia coli* при значительном снижении представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [61, 65]. У больных ЯК облигатные виды микроорганизмов составляли 46,6 %, а не 70,1 %, как у здоровых лиц. Доля условно-патогенных и транзитных видов возрастала до 32,7 и 20,7 % по сравнению с 17,0 и 12,9 % соответственно у здоровых. Наиболее стойкими к изменившимся условиям существования являлись кишечные палочки с типичными свойствами, высеваемые у 95,0 % больных и сохранявшие концентрацию (lg 6,9), близкую к нормальной. Условно-патогенная флора (УПФ) в различных сочетаниях встречалась практически у всех больных ЯК, а у здоровых — только в 21,1 %. Кроме того, если в «здоровом» микробиоценозе, в среднем, обнаруживалось не более 0,2 вида УПФ, то у больных ЯК — 2,1 вида, т. е. в 10,5 раз больше; концентрация УПФ у больных ЯК составляла lg 5,2, а у здоровых — lg 2,2. К транзитным для нормальной микрофлоры толстой кишки видам могут быть отнесены неферментирующие бактерии, различные стафилококки, кроме золотистых, стрептококки, плесневые грибы. Частота встречаемости этих видов составляет в среднем 25,1 %, а концентрация — lg 5,0 [24].

### 1.3. Микрофлора толстой кишки при заболеваниях печени

В России, как и в большинстве стран, 15–20 % взрослого населения страдает острой и хронической патологией печени. Вирусы гепатита В, С являются основными этиологическими факторами, приводящими к развитию хронических поражений печени. В то же время одним из распространенных факторов токсического поражения печени остается алкоголь. У 10–30 % мужского населения развитых стран он вызывает развитие алкогольной болезни печени [1, 2, 26, 32, 46, 49].

Тесная анатомо-функциональная связь печени и кишечника подразумевает возможность изменения функции последнего при поражении печени различного генеза. Остро возникшая недостаточность функции печени в результате ее токсического поражения, гепатита любой этиологии сопровождается нарушением качественного состава кишечной микрофлоры, бактериальной транслокацией из кишечника, что подтверждается обнаружением бактерий в портальном и системном кровотоке, мезентериальных лимфатических узлах и ткани печени. В то же время изменения состава микрофлоры кишечника и избыточный бактериальный рост могут провоцировать развитие бактериальной транслокации и нарушение функций печени [35, 36].

В экспериментах на грызунах было показано, что кишечные бактерии, бактериальный эндотоксин и фактор некроза опухолей-α (ФНО-α) модулируют алкогольиндуцированное повреждение печени. Полагают также, что кишечные бактерии и ФНО-α оказывают влияние на разные звенья патогенеза неалкогольного стеатогепатита [60].

Наличие гепатобилиарных осложнений при воспалительных заболеваниях кишечника связывают с развитием эндотоксемии. Основная часть эндогенных токсинов имеет микробное происхождение и их большую долю составляют липополисахариды грамотрицательных бактерий, инактивация которых происходит в печени. В связи с этим можно рассматривать повышение концентрации бактериальных липополисахаридов в крови в качестве одного из факторов, обуславливающих поражение печени. У больных хроническими заболеваниями печени изменяется состав кишечной микрофлоры, поскольку компоненты желчи участвуют в поддержании постоянства микробных сообществ кишечника. В этих условиях возможно избыточное размножение бактерий в кишечнике, в том числе в верхних его отделах, что, в свою очередь, может привести к бактериальной транслокации с развитием портальной и в ряде случаев — системной бактериемии и эндотоксемии, а также к прорыву микроорганизмов в печень. Это

существенно осложняет течение хронических гепатитов [33, 34].

Дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника обнаруживали при острых и хронических заболеваниях печени. Дисбиоз кишечника наблюдался более, чем у 85 % больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и хроническим гепатитом С (ХГС) [34]. У больных с хроническими вирусными гепатитами имело место низкое содержание представителей нормофлоры: так, количество бифидобактерий было снижено у 36,1 % больных при ХГС и у 23,8 % — при ХГВ; дефицит лактобактерий обнаруживался у 25,5 % и у 23,8 %, соответственно, уровень содержания энтерококков был снижен у 1/3 больных [18]. Кроме этого, развитие гепатита сопровождалось избытком некоторых компонентов микрофлоры. Так, при ХГС имело место увеличение содержания молочно-кислого стрептококка — в 8,4 раза, энтерококков — в 9,7 раза, лактозопозитивных эшерихий — в 4,7 раза. При ХГВ, в отличие от ХГС, было нормальным количество лактозопозитивных эшерихий. При ХГС дисбиоз кишечника, ассоциированный с УПФ, регистрировался в 73,0 % и при ХГВ — в 70,1 % случаев. Повышение содержания протей в 4,3 раза чаще встречалось при ХГВ, чем ХГС, клостридий — в 2,7 раза, другой УПФ — в 1,7 раза, в то же время при ХГС в 2,5 раза чаще, чем ХГВ, определялось повышение количества дрожжевых грибов.

В проведенных нами исследованиях состояние дисбиоза кишечника имело место у 86,1 % больных ХГВ, у 91,8 % — ХГС. При этом дисбактериоз II и III степеней был выявлен у 53,4 % пациентов ХГВ, у 62,8 % — ХГС; у всех имел место дефицит бифидо- и лактобактерий. В составе микробиоценоза кишечника была достоверно ниже частота встречаемости энтерококков, но выше — стафилококков [38].

Толстая кишка является естественным резервуаром грамотрицательной анаэробной флоры, которая служит основным источником эндотоксемии. Повышение концентрации экзо- и эндотоксинов приводит к токсическому повреждению систем детоксикации и регуляции гомеостаза [40].

Проникающие из кишечника, даже в физиологических условиях, в портальный кровоток эндотоксины поступают непосредственно в печень — первый и основной орган детоксикации. В норме, учитывая барьерную функцию кишечника, в кровоток проникает относительно небольшое количество эндотоксина, которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, белками плазмы с последующей детоксикацией в гепатоцитах. В условиях дисбиоза повышается интестинальная проницаемость, возрастает бактериальная транслокация из толстого

кишечника с параллельным изменением его состава [7, 68].

При хронических повреждениях гепатоцитов возникают предпосылки для снижения барьерной функции печени и развития системной эндотоксемии. Развивающийся эндотоксикоз становится основным механизмом, поддерживающим метаболические нарушения, что способствует образованию «порочного круга». Бактериальные липополисахариды вызывают немедленную реакцию макрофагов, включение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), которые также поступают в портальный кровоток, а в дальнейшем, через сеть портокавальных шунтов, либо минуя клетки Купфера вследствие снижения их активности, в системную циркуляцию [12, 17, 53, 55].

Высказано предположение, что развитие эндотоксемии при неалкогольном стеатогепатите, с одной стороны, характеризуется повышенной выработкой таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-8, а с другой, — повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам. Одним из факторов, способствующих накоплению триглицеридов в гепатоцитах и поддержанию собственно воспалительного компонента у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом без выраженных признаков нарушения углеводного и липидного обмена, считается эндотоксемия, ассоциированная с кишечным дисбиозом. Известно, что около 90 % микробиоценоза толстой кишки представлено сахаролитическими анаэробами, являющимися основными продуцентами летучих жирных кислот. Нарушение микробиоценоза ведет к снижению ингибирования ГМК-КоА-редуктазы, повышению синтеза холестерина и триглицеридов в печени, усилению метаболизма холестерина, повышению содержания компонентов микробной клетки и токсических соединений, таких как мурамилпептидов, зимозана. Данные изменения характеризуются повреждением клеток ретикулогистиоцитарной системы в виде повышенного синтеза липидов и снижения катаболических процессов [28].

Менее изучено изменение микробиоценоза кишечника при алкогольных поражениях печени, хотя у больных с синдромом зависимости от алкоголя существенно нарушены микробные ансамбли кишечника, при этом выявлены нарушения иммунологической реактивности, дефицит в ряде звеньев метаболизма, синтеза витаминов, аминокислот и биологически активных веществ [42, 48].

Наиболее выраженные изменения микробиоценоза обнаружены на высоте острого алкогольного психоза (ОАП) и включали уменьшение численно-

сти бифидобактерий на 22,3%, лактобактерий — у 92,5% больных. Частота обнаружения микроорганизмов рода *Proteus* превышала аналогичный показатель у здоровых лиц в 5,4 раза, *E. faecium* — в 3,2, *S. lactis* — в 2,0 раза. Более половины выделенных *E. coli* (59,8%) обладали признаками патогенности и измененными биохимическими свойствами [20].

Состояние дисбиоза кишечника установлено у 92,5% больных ОАП, при этом дисбактериоз II и III степеней был выявлен у 63,7%. У всех пациентов имел место количественный дефицит бифидобактерий и лактобактерий. У наркологического контингента достоверно чаще встречались гемолитические кишечные палочки, коагулазонегативные стафилококки, отмечалось снижение количества и частоты обнаружения энтерококков [37, 39].

## 2. СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА. ПРОБИОТИКИ

### 2.1. Общие сведения о пробиотиках

Современные подходы к противодействию патологическим изменениям состоят в элиминации бактериальных токсинов, сорбции патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, снижении метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации при помощи энтеросорбции, а также в восстановлении и стимуляции индигенной флоры посредством применения пробиотических препаратов.

Основоположником концепции применения пробиотиков является И. И. Мечников, который предложил практическое использование микробных культур-антагонистов для борьбы с болезнетворными бактериями [4, 15].

Пробиотики в современном понимании — это бактериальные препараты из живых микробных культур, предназначенные для коррекции микрофлоры хозяина и лечения заболеваний. Препараты с пробиотическим механизмом действия являются самыми физиологичными и эффективными при дисбактериозе кишечника. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, не патогенны, не токсичны, содержатся в достаточном количестве, сохраняют жизнеспособность при прохождении через ЖКТ и при хранении. Они обеспечивают полезное воздействие на микрофлору кишечника, модифицируя ее состав и метаболическую активность [22]. Поэтому для изготовления лечебно-профилактических препаратов с пробиотическим действием используются живые бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus*, при естественном способе введения положительно влияющие на физиологиче-

ские, биохимические и иммунологические реакции организма хозяина через стабилизацию функций его нормальной микрофлоры.

Основная роль в защите экологического барьера слизистой оболочки кишечника, в продукции органических кислот и модификации pH среды в кислую сторону, в биосинтезе аминокислот, некоторых сахаров, витаминов группы В и РР принадлежит бифидобактериям и лактобактериям.

Все пробиотики делят на препараты и биологически активные добавки (БАД), содержащие живые пробиотические микробы. Пробиотики отличаются по количественному и видовому представительству входящих в них штаммов микробов. Основными микроорганизмами, входящими в состав практически всех препаратов, являются бифидо- и лактобактерии, но могут включаться и другие микроорганизмы (стрептококки, энтерококки, эшерихии) [25] (табл. 1).

Пробиотические комплексы представляют собой наиболее перспективную группу средств коррекции дисбиотических нарушений, поскольку использование рациональной комбинации компонентов позволяет комплексно воздействовать на сложную микроэкологическую систему кишечника.

### 2.2. Биотерапевтический эффект пробиотиков

Пробиотикам отводят важное место не только в контроле микробной резистентности, но и в качестве стратегических средств альтернативной медицины, направленной на поддержание и восстановление здоровья человека [43]. Они эффективно взаимодействуют с эндогенной микрофлорой ЖКТ, субстратами в просвете кишечника, эпителием слизистой оболочки кишечника и лимфоидной тканью [27, 41].

Пробиотические препараты обладают антагонистическими свойствами в отношении патогенных микроорганизмов: они конкурируют за рецепторы на эпителиоцитах и питательные вещества; способны секретировать вещества, ингибирующие рост патогенных микроорганизмов (цитокины, масляную кислоту), участвуют в укреплении слизистого барьера, влияют на параметры местного иммунного ответа. Они вытесняют патогены путем конкурентной борьбы за питательные вещества для роста и формирования преград к специфическим рецепторам энтероцитов, создания низких значений pH среды, подавляющих рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выработки противомикробных веществ — бактериоцинов [45]. Наиболее часто используются бифидо- и лактосодержащие пробиотики с выраженной антагонистической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных бактерий.

■ **Таблица 1. Классификация пробиотиков (по Л. Н. Мазанковой, 2005)**

Группы пробиотиков	Препараты отечественные	Препараты зарубежные	БАД отечественные	БАД зарубежные
Монопробиотики	Бифидосодержащие: Бифидумбактерин Бифидумбактерин-форте Пробифор	Бифидоген Эугалан	Бифидумбактерин 1000 Жидкий бифидумбактерин Биосорб-бифидум Соя лактум Соя бифидум	—
	Лактосодержащие: Лактобактрин Биобактон	Гастрофарм	Биобактон Нарине	Вайтадофилюс
	Колисодержащие: Колибактерин	—	—	—
Полипробиотики	Бифидосодержащие: Бифилонг Лактосодержащие: Ацилак Бифидо- и лактосодержащие: Бифацид Бифидо- и колисодержащие: Бификол	Линекс Омнифлора	Эуфлорин В, L Нормофлорин В, L LB – комплекс Полибактерин Бифидумбактерин-Мульти 1,2,5 Экофлор Биовестин Биовестин- лакто	Примадофилюс Флорадофилюс Пробиотикс Ацидофилис
Пробиотики — самоэлиминирующие антагонисты: • бациллярные • сахаромецетовые	Споробактерин Бактиспорин Биоспорин	Бактисубтил Флонирил В Энтерол	—	Латофайбер Лактоспора Энрич Пробиотикс
Комбинированные (синбиотики)	Бифидосодержащие: Бифилиз Лактосодержащие: Аципол в табл. Колисодержащие: Бифлор	Бифидосодержащие: Бифиформ	Ламинолакт Бифистим Аципол в капс. Кипацид	Бифиформ Малыш
Метаболические пребиотики	—	Хилак-форте	—	—

При нормальном уровне бифидофлоры снижается содержание кишечной палочки с измененной ферментативной активностью, гемолизирующих форм, лактозонегативных энтеробактерий, а также устраняются избыточные количества различных условнопатогенных микроорганизмов [29].

Эффективность бифидосодержащих препаратов обусловлена образованием этими бактериями в процессе своей жизнедеятельности различных субстанций с выраженным антимикробным действием (уксусная и молочная кислоты, антимикробные бактериоциднотиповые соединения с широким спектром антимикробной активности), а также способностью бифидобактерий модулировать различные звенья иммунной системы (активировать выработку IgA, стимулировать фагоцитоз и образование интерлейкинов) [50].

Лактобактерии обладают выраженной антагонистической активностью и способностью к адгезии,

что обеспечивает важную роль этих микроорганизмов в поддержании колонизационной резистентности. Благодаря этим свойствам, лактобактерии подавляют рост и размножение поступающих извне представителей посторонней микрофлоры, предотвращают приживание последних, блокируя рецепторы клеток слизистых оболочек от адгезинов потенциально патогенных бактерий. Лактобактерии и структурные компоненты их клеток могут оказывать выраженный эффект на иммунную систему через стимуляцию миграции моноцитов, активацию фагоцитарной активности, индукцию гиперчувствительности замедленного типа.

Пробиотические культуры синтезируют большое количество антибактериальных веществ, включающих в себя органические кислоты (лактат, фенил-лактат, ацетат), перекись водорода, бактериоцины, различные низкомолекулярные пептиды и протеины с фунгицидным действием, жирные кислоты. Молоч-

ная и уксусная кислоты снижают pH в ЖКТ и оказывают, тем самым, бактериоцидное и бактериостатическое действие [30].

В течение ряда лет основными факторами, оказывающими влияние на рост патогенной микрофлоры, считались молочная и уксусная кислоты, перекись водорода и двуокись углерода, являющиеся основными продуктами метаболизма гомо- и гетероферментативных лактобактерий. Позднее было установлено, что антимикробная активность молочной кислоты, продуцируемой лактобактериями, зависит не столько от величины pH, сколько от совместного присутствия молочной, уксусной и пропионовой кислот. Синергизм такого сочетания обеспечивает ингибицию роста сальмонелл, эшерихий, клостридий и некоторых видов дрожжей. Действующим началом препаратов, содержащих лактобактерии, являются живые лактобациллы, обладающие широким спектром антагонистической активности, иммуномодулирующим действием, важным для восстановления естественных иммунных факторов защиты организма, способностью продуцировать бактериоцины и бактериоцинподобные субстанции, с помощью которых угнетается рост клостридий, листерий, сальмонелл, шигелл, синегнойной палочки, увеличивающие пролиферацию клеток в ворсинках эпителия [14].

Оксид азота (NO), образующийся в ЖКТ за счет ферментов лактобактерий, участвует в бактериостатической функции кишечника, перистальтике, обеспечении местного иммунитета, предотвращении адгезии посторонних микроорганизмов и образования ими эндотоксина [50]. *E. coli*, *Lactobacillus* способны синтезировать NO. Сочетание повышенной кислотности и NO приводит к образованию нитритов — высокотоксичных соединений для многих бактерий.

Ферментация углеводов бактериями снижает pH в просвете толстой кишки, что способствует переходу аммиака в аммоний, который всасывается менее активно и используется бактериями для синтеза собственных белков, что снижает возможность интоксикации организма аммиаком [21].

Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о том, что пробиотики оказывают влияние на барьерную функцию кишечного эпителия. Так, *Lactobacillus acidophilus* тормозят адгезию и инвазию энтероинвазивной *E. coli* в клетках кишечного эпителия человека [3].

Важная роль нормальной микрофлоры заключается в ее способности участвовать в нейтрализации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов за счет их биотрансформации и абсорбции бифидо- и лактобактериями. Таким образом, кишечная ми-

крофлора представляет собой массивный сорбент, выводящий из организма токсические вещества с кишечным содержимым [6].

Расстройство рассматриваемых функций микрофлоры, наблюдаемое в динамике развития кишечного дисбактериоза, формирует различные по степени тяжести клинические проявления интоксикационного синдрома, снижение протективной способности слизистой оболочки кишечника по отношению ко многим факторам экзо- и эндогенной агрессии [5].

В настоящее время накоплен солидный опыт применения пробиотиков при инфекционной диарее. Результаты ряда исследований показали, что пробиотики, содержащие лакто- и бифидобактерии, снижают частоту и продолжительность острой инфекционной диареи у детей [59]. Эффект оказался наиболее выраженным при диарее ротавирусной природы, что, вероятно, связано со стимуляцией местного иммунитета и продукцией Ig A [56, 64].

Пробиотики способствуют увеличению эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Лакто- и бифидобактерии угнетают рост *H. pylori* за счет выделения бактериоцинов или продукции органических кислот, способности блокировать адгезию возбудителя к эпителиальным клеткам [54].

У больных с ЯК применение пробиотиков вызывает клиническое и эндоскопически доказанное улучшение, а также снижение экспрессии провоспалительных цитокинов. Положительный эффект пробиотиков продемонстрирован при лечении синдрома раздраженной кишки, который связывают с улучшением барьерной, моторной и пищеварительной функций кишечника, снижением газообразования, изменением нейротрансмиссии в кишечнике [62].

В эксперименте показано, что имеет место улучшение состояния печени (снижение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы), нормализация кишечной микрофлоры, стабилизация барьерной функции слизистой оболочки кишечника у животных с острой печеночной недостаточностью при применении пробиотиков, содержащих бифидо- и лактобактерии [52, 66, 67].

S. Han и соавторы [57] предполагают, что гепатопротекторный эффект *Lactobacillus brevis* HY7401, *Lactobacillus acidophilus* CSG и *Bifidobacterium longum* HY8001 состоит в ингибировании β-глюкоронидазы кишечника. Кроме того, пробиотики оказывают влияние на pH, проницаемость кишечной стенки и иммунную систему и могут быть использованы для лечения печеночной энцефалопатии [63].

Выявлено, что комплексная терапия, включающая гепатопротекторы и пробиотики, у больных острым гепатитом А способствует нормализации

активности АЛТ, содержания общего и непрямого билирубина, а у больных острым гепатитом В — нормализации активности АЛТ, показателей общего и прямого билирубина [31].

В представленных выше данных были показаны различные эффекты пробиотиков при многочисленных заболеваниях ЖКТ и печени. Обладая различными биологическими свойствами, пробиотики активно участвуют в обменных и регуляторных процессах макроорганизма. Применение пробиотиков в сочетании со стандартной терапией при ротавирусной инфекции, язвенной болезни желудка, ЯК, алкогольных и вирусных поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите способствует не только сокращению длительности симптомов интоксикации, гастроинтестинальных нарушений, улучшению функций печени, но и обеспечивает более выраженные положительные изменения микробиоценоза толстой кишки, как в виде роста численности и активности облигатной микрофлоры, так и снижения активности УПФ и нормализации баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенные в последние годы, позволяют расширить представления о возможности ассоциации заболеваний ЖКТ и печени с дисбиотическими нарушениями кишечника, механизмах влияния пробиотиков на организм и обосновать необходимость их применения при различной патологии. Результаты коррекции микрофлоры доказывают, что применение препаратов с пробиотическим действием наиболее физиологично и клинически значимо.

## Литература

1. Абдурахманов Д. Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2002. — № 6. — С. 31–36.
2. Абдурахманов Д. Т. Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2007. — № 6. — С. 4–10.
3. Авдеев В. Г. Пробиотики и пребиотики в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клин. фармакол. и терапия. — 2006. — № 1. — С. 36–40.
4. Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелов В. В. Становление пробиотикотерапии в России // Вестник РАМН. — 2005. — № 12. — С. 3–13.
5. Барановский А. Ю., Кондрашина О. А. Дисбактериоз кишечника — М.: Питер, 2008. — 240 С.
6. Бельмер С. В., Малоч А. В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования // Леч. врач. — 2006. — № 4. — С. 60–65.
7. Бондаренко В. М., Лиходед В. Г., Воробьев А. А. Иммунорегулирование численности грамотрицательных микроорганизмов кишечника // Журн. микробиол., вирусол. и эпидемиологии. — 2004. — № 4. — С. 90–93.
8. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Дисбиотические состояния и лечебные мероприятия при них // Вестник РАМН. — 2005. — № 12. — С. 24–29.
9. Бондаренко В. М., Лиходед В. Г. Идеи И. И. Мечникова и современная микробиология кишечника человека // Журн. микробиол., вирусол. и эпидемиологии. — 2008. — № 5. — С. 23–29.
10. Вахитов Т. Я., Петров Л. Н., Бондаренко В. М. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты // Журн. микробиол., вирусол. и эпидемиологии. — 2005. — № 5. — С. 108–114.
11. Воробьев А. А., Несвижный Ю. В., Липницкий Е. Н. и др. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии // Вестник РАМН. — 2004. — № 2. — С. 43–47.
12. Гарбузенко Д. В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени // Сибир. мед. журн. — 2006. — № 2. — С. 65–8.
13. Горелов А. В., Усенко Д. В., Елезова Л. И. и др. Оценка эффективности пробиотического продукта в коррекции микробиологических нарушений при острых кишечных инфекциях у детей // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2005. — № 6. — С. 58–61.
14. Горелов А. В., Усенко Д. В. Пробиотики: механизмы действия и эффективность при инфекциях желудочно-кишечного тракта // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2006. — № 4. — С. 53–57.
15. Грачева Н. М., Петрова М. С., Москалева Т. Н. и др. Возможности коррекции дисбактериоза кишечника у детей // Инфекц. болезни. — 2006. — № 4. — С. 62–66.
16. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Нарушения нормального состава кишечного биоценоза и методы его коррекции // Рус. мед. журн. — 2004. — № 2. — С. 84–88.
17. Дей К. Алкогольная патология печени // Наркология. — 2002. — № 4. — С. 21–23.
18. Закиров И. Г. Микробиология толстого кишечника больных хроническими вирусными гепатитами // Казанский мед. журн. — 2002. — № 1. — С. 38–40.
19. Звягинцева Т. Д., Сергиенко Е. И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 3. — С. 70–74.
20. Кирпич И. А., Соловьев А. Г. «Биологические синдромы» алкогольобусловленных постинтоксикационных состояний // Экол. человека. — 2001. — № 4. — С. 37–40.
21. Конев Ю. В. Дисбиозы и их коррекция // Consilium medicum. — 2005. — № 6. — С. 432–443.
22. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Рус. мед. журн. — 2000. — № 13–14. — С. 572–575.
23. Лобзин Ю. В., Макарова В. Г., Корвякова Е. Р. и др. Дисбактериоз кишечника: рук. для врачей — СПб: Фолиант, 2006. — 256 С.
24. Лягина М. А., Корнева Т. К., Головенко О. В. и др. Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2008. — № 2. — С. 48–54.
25. Мазанкова Л. Н., Шевелева С. А., Лыкова Е. А. Клиническое применение пробиотиков: систематизация препаратов и тактика назначения в детском возрасте: пособие для врачей. — М., 2005. — 37 С.
26. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А. и др. Острый алкогольный гепатит: прогноз и подходы к терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2008. — № 6. — С. 43–50.
27. Несвижный Ю. В., Богданова А. Е., Воробьев А. А. Изучение влияния *Staphylococcus aureus* на микробио-

- ценоз желудочно-кишечного тракта крыс // Вестник РАМН. — 2006. — № 9–10. — С. 82–88.
28. Никитин И. Г., Г. И. Сторожаков, И. Г. Федоров и др. Дюфалак (лактоза) в лечении дисбиоза кишечника при неалкогольном стеатогепатите // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 1. — С. 24–29.
  29. Николаева Т. Н., Бондаренко В. М., Николаева А. И. и др. Иммуномодулирующий эффект белковых фракций, выделенный из бифидобактерий // Журн. микробиол., вирусол. и эпидемиологии. — 2004. — № 2. — С. 60–64.
  30. Пилипенко В. И. Пробиотики как сигнальные молекулы: *Saccharomyces boulardii* // Клин. гастроэнтерол. и гепатология. — 2008. — Т. 1, № 6. — С. 456–462.
  31. Пятова А. Г., Мартынов В. А. Оценка клинической эффективности пробиотиков и гепатопротекторов в комплексном лечении острых вирусных гепатитов // Инфекц. болезни. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 51–54.
  32. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии — СПб.: Диалект, 2005. — 862 с.
  33. Созинов А. С. Системная эндотоксемия при хронических вирусных гепатитах // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — № 2. — С. 183–185.
  34. Созинов А. С., Аниховская И. А., Баязитова Л. Т. и др. Кишечная микрофлора и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами В и С // Журн. микробиол., вирусол. и эпидемиологии. — 2002. — № 1. — С. 61–64.
  35. Созинов А. С., Поздеев О. К., Лапшина Г. Н. Микрофлора кишечника крыс в условиях хронического токсического поражения печени // Журн. микробиол., вирусол. и эпидемиологии. — 2002. — № 3. — С. 60–63.
  36. Созинов А. С., Абдулхаков С. Р., Киясов А. П. и др. Альтерация печени при экспериментальном дисбиозе у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2003. — Т. 136, № 7. — С. 23–26.
  37. Соловьева Н. В., Лейхтер С. Н., Лебедева О. В. и др. Изменение ферментативной активности крови и микробиоценоза толстого отдела кишечника у больных с острыми алкогольными психозами и их пробиотическая коррекция // Наркология. — 2007. — № 12. — С. 57–61.
  38. Соловьева Н. В., Лебедева О. В., Бажукова Т. А. и др. Нарушение функций печени и микробиоценоза толстой кишки при хронических вирусных гепатитах // Инфекц. болезни. — 2009. — № 2. — С. 13–16.
  39. Соловьева Н. В., Лебедева О. В., Бажукова Т. А. и др. Эффективность применения биологически активных добавок с пробиотическим действием у больных с алкогольбу обусловленными изменениями микробиоценоза толстого отдела кишечника // Психическое здоровье. — 2009. — № 4. — С. 21–24.
  40. Урсова Н. И., Горелов А. В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // Рус. мед. журн. — 2006. — № 19. — С. 1391–1395.
  41. Усенко Д. В., Горелов А. В., Погорелова А. О. Новые горизонты применения пробиотиков // Инфекц. болезни. — 2006. — № 4. — С. 57–60.
  42. Успенский Ю. П., М. А. Шевяков, Н. В. Барышников Влияние употребления алкоголя на состояние кишечного микробиоценоза у пациентов с хроническим гастродуоденитом // Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции. Матер. II междисциплинар. Рос. конгр. — СПб., 2008. — С. 186.
  43. Ушкалова Е. А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 16–21.
  44. Федосьина Е. А., Жаркова М. С., Маевская М. В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2009. — № 6. — С. 73–81.
  45. Феклисова Л. В. Оптимизация результатов лечения детей, больных острыми кишечными инфекциями, при использовании отечественных биологических микробных препаратов // Вестник РАМН. — 2005. — № 12. — С. 17–24.
  46. Хазанов А. И. Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2003. — № 2. — С. 13–19.
  47. Чернин В. В., Червинец В. М., Бондаренко В. М. Язвенная болезнь. Хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны — Тверь: Триада, 2004. — 200 с.
  48. Чухрова М. Г., Перминова Н. Г., Тимофеева И. В. Микробиоценоз кишечника и его роль при алкоголизме // Человек и алкоголь — 2007. Матер. I междисциплинар. науч. конгр. — СПб., 2007. — С. 121.
  49. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 383 С.
  50. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание — М.: Грантъ, 1998.
  51. Шендеров Б. А. Медицинская микробиология: некоторые итоги и перспективы исследований // Вестник РАМН. — 2005. — № 12. — С. 13–24.
  52. Adawi D., Ahrne S., Molin G. Effects of different probiotic strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on bacterial translocation and liver injury in an acute liver injury mode // Int. J. Food Microbiol. — 2001. — Vol. 70. — P. 213–220.
  53. Cirera I., Bauer T. M., Navasa M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 1. — P. 32–37.
  54. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systemic Review: Are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonisation by *Helicobacter Pylori*? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, N 8. — P. 1077–1086.
  55. Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — N 1. — P. 27–31.
  56. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea a multicenter European trial // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 30. — P. 54–60.
  57. Han S., Huh C., Ahn Y. et al. Hepatoprotective effect of lactic acid bacteria, inhibitors of beta-glucuronidase production against intestinal microflora // Arch. Pharm. Res. — 2005. — Vol. 28, N. 3. — P. 329.
  58. Hoek J., Pastorino J. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury // Alcohol. — 2002. — Vol. 1, N 27. — P. 63–68.
  59. Huang J., Bousvaros A., Lee J. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47. — P. 2625–2634.
  60. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibiotics to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 343–350.
  61. Linskens R. K., Huijsdens X. W., Savelkoul P. H. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and influence of antibiotics and probiotics // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 234, Suppl. — P. 29–40.
  62. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // Nat. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 35–37.

63. Solga S. Probiotics can treat hepatic encephalopathy // Med. Hypotheses. — 2003. — Vol. 61. — P. 307–313.
64. Szajewska H., J. Mrukowicz Probiotics in the treatment and prevention of acute infection diarrhea in infants and children, a systematic review of published randomized, double blind, placebo-controlled trials // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — Vol. 33, Suppl. 2, N 17. — P. 25.
65. Traskalova-Hogenova H., Stepankova R., Hudcovic T. et al. Commensal bacteria (normal microflora) mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases // Immunol. Lett. — 2004. — Vol. 93, N 2–3. P. 97–108.
66. Xing H., Li L., Xu K. et al. Protective role of supplement with foreign *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in experimental hepatic ischemia-reperfusion injury // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 13, N 4. — P. 647–656.
67. Wiest R., Chen F., Cadelina G. et al. Effect of Lactobacillus-fermented diets on bacterial translocation and intestinal flora in experimental prehepatic portal hypertension // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48, N 6. — P. 1136–1141.
68. Zima T., Kalousova M. Oxidative stress and signal transduction pathways in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2005. — Vol. 11, N 29. — P. 110–115.

# **CORRECTION OF DYSBIOTIC DISORDERS IN DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT AND LIVER BY PROBIOTIC FOOD SUPPLEMENTS**

Solovieva N. V., Leikhter S. N., Bazhukova T. A.,  
Soloviev A. G., Lebedeva O. V.

◆ **Summary:** The data concerning quantitative and qualitative composition, the gastrointestinal tract (GIT) flora functions in the norma and in pathology have been generalized. The findings on interaction of the GIT and the liver diseases with the disorders of the large intestine microbiocenosis and on possibilities of intestinal dysbiosis impact on the liver and GIT functions have been presented. The characteristics of probiotic preparations used for dysbiosis correction has been given. The data concerning the influence of probiotics on intestinal flora composition in patients with different GIT and liver diseases have been presented.

◆ **Key words:** gastrointestinal tract; liver; dysbiosis; probiotics.

## ◆ Информация об авторах

Соловьева Наталия Владиславовна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии. Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.  
E-mail: Patofiz@yandex.ru

Лейхтер Светлана Николаевна — ассистент кафедры биомедицинской химии. Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.  
E-mail: sleihter@rambler.ru

Бажукова Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и эпидемиологии. Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.  
E-mail: bta@atnet.ru

Соловьев Андрей Горгоневиич — д. м. н., профессор, зам. директора института ментальной медицины СГМУ. Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.  
E-mail: ASoloviev@nsmu.ru

Лебедева Оксана Викторовна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и эпидемиологии. Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.  
E-mail: bta@atnet.ru

Solovieva Nataliya Vladislavovna — candidate of medical science. associate professor, head of the pathologic physiology department. Northern State Medical University. 51 Troitsky Prospect, Arkhangelsk, 163061, Russian Federation. E-mail: Patofiz@yandex.ru

Leikhter Svetlana Nikolaevna — Northern State Medical University. 51 Troitsky Prospect, Arkhangelsk, 163061, Russian Federation. E-mail: sleihter@rambler.ru

Bazukova Tat'yana Alexandrovna — doctor of medical science, professor, head of the microbiology, virology and epidemiology department. Northern State Medical University. 51 Troitsky Prospect, Arkhangelsk, 163061, Russian Federation. E-mail: bta@atnet.ru

Soloviev Andrey Gorgonevichg — doctor of medical science, professor. Northern State Medical University. 51 Troitsky Prospect, Arkhangelsk, 163061, Russian Federation. E-mail: ASoloviev@nsmu.ru

Lebedeva Oksana Viktorovna — candidate of medical science. associate professor, the microbiology, virology and epidemiology department. Northern State Medical University. 51 Troitsky Prospect, Arkhangelsk, 163061, Russian Federation. E-mail: bta@atnet.ru