

Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками.

Воробьев А. А., Бондаренко В. М., Лыкова Е. А., Григорьев А. В., Мацулевич Т. М.
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, ЗАО "Партнер", Москва

Вестник РАМН, 2004, - №2, С. 13-17.

Нарушение нормальной микрофлоры открытых биологических систем организма носит общеэкологический характер, отражая глобальные экологические изменения окружающей среды. Эволюционно сложившийся микробиоценоз, подразумевающий отношения мутуализма, комменсализма, антагонизма между микроорганизмами и их взаимодействия с макроорганизмом, в меняющихся условиях подвергается дестабилизации с развитием патологических состояний в последнем [11]. При истощении компенсаторных механизмов нарушения микробиоценоза переходят в клиническую стадию с манифестацией различных симптомокомплексов [4, 9, 12].

Высказано предположение, что в нашей стране микроэкологические нарушения в кишечнике (т.е. дисбактериозы) встречаются у 90% населения [4]. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): острые кишечные инфекции (ОКИ) хронические гастроэнтероколиты, гепатиты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистопанкреатиты, дискинезии желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника и др. сопровождаются синдромом дисбактериоза кишечника в 100% случаев. Данный синдром также проявляется при целом ряде заболеваний и патологических состояний внекишечной локализации: при респираторно-вирусных (ОРВИ, пневмония) и гнойно-септических инфекциях, заболеваниях урогенитального тракта, аллергопатологии, у реанимационных больных, при беременности, стрессах и т.д. [3].

Частота встречаемости дисбактериоза кишечника и его микробиологическая характеристика у лиц на ранних стадиях некоторых гастроэнтерологических, урогенитальных и хирургических заболеваний приведена в табл.1 [2]. Характеристика микроэкологических нарушений у детей с инфекционными, бронхо-легочными и хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями (собственные данные авторов) представлена в табл.2.

Результаты фундаментальных исследований и проведенный авторами анализ изменений микрофлоры толстой кишки позволяют сделать вывод, что одним из наиболее распространенных и значимых нарушений кишечного микробиоценоза является недостаточность бактерий нормофлоры, в первую очередь – бифидобактерий [5]. Дефицит бифидобактерий усугубляется с утяжелением характера патологического процесса как в толстой кишке (неспецифический язвенный колит) и вышерасположенных отделах ЖКТ (хронический дуоденоэюнит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), так и при тяжелых заболеваниях других органов и систем (гнойно-воспалительные процессы в бронхолегочной и мочеполовой системах, хирургическая патология). Снижение количества бифидобактерий сопровождается ростом и развитием условнопатогенных микроорганизмов, что, как известно, является признаком глубины дисбиотических нарушений.

В норме на долю бифидобактерий приходится 60-90% всех микроорганизмов кишечника взрослого человека. Количество бифидобактерий у детей может достигать 98%, и в отличие от взрослых лиц и детей старшего возраста, бифидобактерии у младенцев доминируют не только в толстой и подвздошной кишках, но и заселяют тощую кишку, являясь источником углерода и азота [10]. Не преуменьшая значение других представителей облигатной микрофлоры кишечника (бактероидов, эубактерий, пептострептококков, лактобацилл, кишечной палочки и др.), следует отметить, что 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 бифидо-лактобактериям. Важное значение имеют указанные бактерии в иммуно- и морфогенезе слизистой кишечника, в характере метаболического функционирования и водно-солевого баланса, т.е. поддержании гомеостаза организма [9].

Отечественные ученые и врачи являются одними из ведущих исследователей микроэкологических нарушений при различных патологических состояниях и отдельных нозологических формах заболеваний. Не меньший приоритет принадлежит Российской микробиологической науке и биотехнологии в разработке и конструировании препаратов-пробиотиков, корректирующих нарушенный микробиоценоз. Требования к качеству пробиотиков в России выше, чем в других странах. Отечественные пробиотики проходят строгую проверку качества, и их производство находится под постоянным контролем Национального Органа Контроля МИБП (ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Для государственной регистрации нормативных документов на такой препарат необходимы: тщательная проверка антагонистических свойств пробиотических штаммов, их регистрация и проведение многостадийных доклинических и клинических испытаний.

Предпосылками к созданию иммунобиологических препаратов, включающих живые бифидобактерии, служили работы И.И. Мечникова и Н.Tissier на рубеже XIX-XX вв. Первоначально пробиотики предназначались для лечения кишечных дисфункций и подавления гнилостной микрофлоры кишечника. В последние годы селекция бифидобактерий, а также лактобацилл и некоторых других представителей нормофлоры, и разработка на их основе бактериальных препаратов-пробиотиков велась достаточно интенсивно, что позволило обеспечить потребности различных областей клинической медицины и расширить показания к их применению. Многочисленные исследования показали высокую эффективность пробиотиков в дерматологии,

в акушерстве и гинекологии, стоматологии (в т.ч. хирургической), при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, ревматизме, туберкулезе, сахарном диабете и другой патологии.

Первый бифидосодержащий препарат - пробиотик бифидумбактерин сухой, включающий антагонистически активный штамм *Bifidobacterium bifidum*, был разработан Г.И. Гончаровой в МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. Бифидумбактерин используется уже более трех десятилетий и не потерял своей актуальности до сегодняшнего дня. Препарат весьма успешно применяется в детском возрасте, включая новорожденных и недоношенных детей с различными патологическими состояниями, сопровождающимися нарушениями микрофлоры кишечника. В настоящее время приоритетным направлением в назначении бифидумбактерина является его профилактическое использование. Так у новорожденных, получавших препарат в период пребывания в родильном доме, отмечены более высокие показатели физического и нервно-психического развития. Имело место сокращение их общей заболеваемости в 3 раза, а стафилококковым энтероколитом в 9 раз по сравнению с контролем [1].

Дальнейшим направлением в разработке бифидосодержащих пробиотиков стало использование отдельных штаммов других видов бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *B.breve*, *B.infantis*, *B.adolescentis* и др.) и конструирование поливалентных препаратов, состоящих из нескольких видов бактерий рода *Bifidobacterium* или сочетающих бифидобактерии с другими представителями нормальной микрофлоры: лактобациллами, кишечной палочкой и т.п., потенцирующих действие друг друга. Данные пробиотики и готовые разработки созданы творческими коллективами МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (бифидин, бификол, бифилонг), ВНИИ молочных продуктов (бифацид). Для лучшего клинического эффекта пробиотиков были также разработаны и выпущены на Российский рынок модификации препаратов с добавлением компонентов, усиливающих действие бифидобактерий и оказывающих комплексный терапевтический эффект. Это такие препараты, как бифидумбактерин, содержащий бифидогенный фактор лактулозу, бифилиз, включающий лизоцим.

Новой вехой конструирования пробиотиков стало создание сорбированных препаратов, в которых пробиотические бактерии иммобилизованы на сорбенте-носителе. Первым из сорбированных препаратов был пробиотик бифидумбактерин форте (БФ), созданный в начале 90-х годов прошлого века ЗАО "Партнер". БФ содержит лиофильно высушенные микробные клетки *B.bifidum*, штамм №1, иммобилизованные на углеродном сорбенте в виде микроколоний в количестве не менее 5×10^7 в порошке (или 10^7 в 1 биодозе колониальнообразующих единиц) бифидобактерий.

Сорбированный препарат активно колонизирует слизистую оболочку кишечника за счет создания высокой локальной концентрации бифидобактерий и более сильных гидрофобных и электростатических взаимодействий самих микроорганизмов и углеродных частиц с поверхностными структурами кишечной стенки. Иммобилизованные бифидобактерии представляют собой искусственно созданные микроколонии, что позволяет им лучше сохраняться при прохождении по желудочно-кишечному тракту и колонизировать его слизистую.

Множественные клинические испытания показали преимущество БФ перед бифидумбактерином у взрослых и детей (482 человека) с острыми кишечными инфекциями, хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями, хирургической и дерматологической патологией [7]. Применение БФ на 2-7 дней снижало длительность и выраженность интоксикационного, диарейного и болевого синдромов, сокращались частота возникновения парезов кишечника и гнойно-септических осложнений у хирургических больных, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии. БФ доказал свое преимущество в нормализации микробиоценоза кишечника как в сравнении с плацебо, так и с бифидумбактерином (табл.3).

Дальнейший поиск путей повышения клинико-микробиологической эффективности сорбированных пробиотиков доказал целесообразность создания препаратов с более высоким содержанием микроколоний бифидобактерий. В ряде исследований хороший клинический эффект и преимущество в нормализации микрофлоры кишечника показаны при использовании БФ в высоких терапевтических дозах: от 12 до 30 порошков/сутки. При назначении БФ в количестве 9 порошков 2-3 раза в день больным с ОКИ и вирусным гепатитом В (курс 5-7 дней) бифидобактерии в фекалиях увеличились в 66,7% случаях, у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ (курс до 2-х недель) – в 90,9% случаев.

Хотя повышение эшерихий (в 13,7% и 36,4%) и лактобацилл (в 26,7% и 28,8%) было не столь разительным, а лучшее подавление условнопатогенной микрофлоры происходило при длительности курсовой терапии 14 дней [6]. Результаты собственных исследований доказали клинико-микробиологическую значимость использования большого количества сорбированных бифидобактерий (БФ по 4 порошка 3 раза/день курсом 5 дней) при лечении детей с ОРВИ, острым бронхитом и пневмонией. Динамика микрофлоры кишечника у детей с респираторной и хронической гастроэнтерологической патологией при применении различных бифидосодержащих пробиотиков представлена на рисунке.

В 2002 году ЗАО "Партнер" был выпущен пробиотик пробифор, содержащий 5×10^8 в порошке (или 108 в 1 биодозе) КОЕ бифидобактерий и 0,89 г лактозы. Назначение пробифора кратким курсом (2-5 дней) больным с ОРВИ и ОКИ оказывало детоксицирующий и антипирогенный эффект, купировало диарею, достоверно снижало частоту реинфицирования. Применение препарата у гастроэнтерологических больных приводило к морфологическому восстановлению слизистой оболочки толстой кишки, обеспечивая полноту выздоровления [6, 8]. В настоящее время, ЗАО "Партнер" разработан поливалентный сорбированный пробиотик бифилактрин, содержащий лактобациллы и иммобилизованные бифидобактерии, и готовится к выпуску пробиотик кальцидум, включающий наряду с сорбированными на угле *B.bifidum* глюконат кальция.

Таким образом, хотя в сознании клинического врача развитие того или иного заболевания далеко не всегда связывается с микробиологическими нарушениями, имеющимся в кишечнике, изучение частоты возникновения и структуры дисбиозов, а также результаты пробиотической коррекции доказывают обратное: применение бифидосодержащих пробиотиков наиболее физиологично и клинически значимо для больного.

Использование сорбированных пробиотиков показало их явное клинико-микробиологическое преимущество и выраженный терапевтический эффект. По-видимому, наиболее перспективной является разработка и производство новых поливалентных или комбинированных препаратов с иммобилизованными пробиотическими бактериями различных таксономических групп, необходимых для лечебной практики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абрамов Н.А., Мурашова А.О.. Бифидумбактерин и другие пробиотики в комплексной методике лечения дисбактериозов. // Журнал "Здравоохранение".-1996.-№3.- С.197-2000.
2. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. // Санкт-Петербург, Издательство "Питер".- 2-е изд..-2002.-209С.
3. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии.-1998.-№1.-С.66-77.
4. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины. // Вестн. Рос. АМН. - 1997 - № 2. - С.4-7.
5. Гончарова Г.И. Бифидофлора человека и необходимость ее оптимизации. // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве М.-1986.-С.10-17.
6. Грачева Н.М., Щербаков И.Т., Аваков А.А., Мацулевич Т.В. Эффективность лечения острых кишечных инфекций, хронических болезней желудочно-кишечного тракта и вирусного гепатита В большими дозами отечественного бифидумбактерина форте. // Военно-медицинский журнал.-1999.-№5.-С.51-57.
7. Григорьев А.В., Бондаренко В.М., Абрамов Н.А. и др. Разработка и клиническая оценка пробиотика бифидумбактерина форте. // Ж. микробиол.-1997.-№3.-С.92-96.
8. Феклисова Л.В., Полевой С.В., Ушакова А.Ю. Пробиотики в лечении детей с хронической гастроэнтерологической патологией. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002.-№4.-С.42-45.
9. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. // М., Грантъ. - 1998. - Т.1. – 288 с.
10. Braun O.H., Heine W.E. The physiological significance of Bifidobacteria and fecal lysozyme in the breast fed infants. A contribution on the microecology of the intestine. // Clin. Pediatr.- 1995.-N1.- P.64-67.
11. Nord C., Heimdahl A., Kager L. Ecological effect of antimicrobial agents on the human intestinal microflora. // Microbial Ecol.Health.Dis. – 1991. - № 2. - P.193-207.
12. Savage D.C. Interaction between the host and its microbes. // In: Microbial Ecology of the gut (ed. R.T. Clark and T. Vaushop). - 1977. - P.277 - 310.

Табл.1

Частота встречаемости и микробиологическая характеристика дисбактериоза кишечника у пациентов с неинфекционными заболеваниями на ранних стадиях (n=174)

Основные нозологические формы заболеваний	Частота встречаемости дисбактериоза кишечника (в % к числу обследованных)	Характеристика дисбактериоза по нарушению кишечной микрофлоры (в % к общему числу дисбактериоза кишечника при данной нозологической форме заболевания)				
		с дефицитом бифидобактерий	с увеличением количества эшерихий	с увеличением количества стафилококков	с увеличением количества дрожжеподобных грибов р.Candida	прочие типы дисбактериоза
Неспецифический язвенный колит (n=46)	100,0	65,2	13,0	6,5	4,4	10,9
Хронический пиелонефрит (n=21)	81,0	70,6	5,9	-	11,8	11,8
Хронический аднексит (n=18)	94,1	56,3	18,8	6,3	6,3	12,5
Состояние после холецистэктомии (n=27)	74,1	55,0	10,0	-	-	35,0
Состояние после резекции желудка (n=38)	73,7	46,4	35,7	-	14,3	3,6
Состояние после ампутации матки (n=24)	70,8	41,2	23,5	5,9	17,7	11,8
ВСЕГО по группе (n=174):	83,6	56,9	18,1	3,5	8,3	13,2

Таблица №2

Микробиологические нарушения у детей с инфекционными, бронхо-легочными и хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями (n=303)

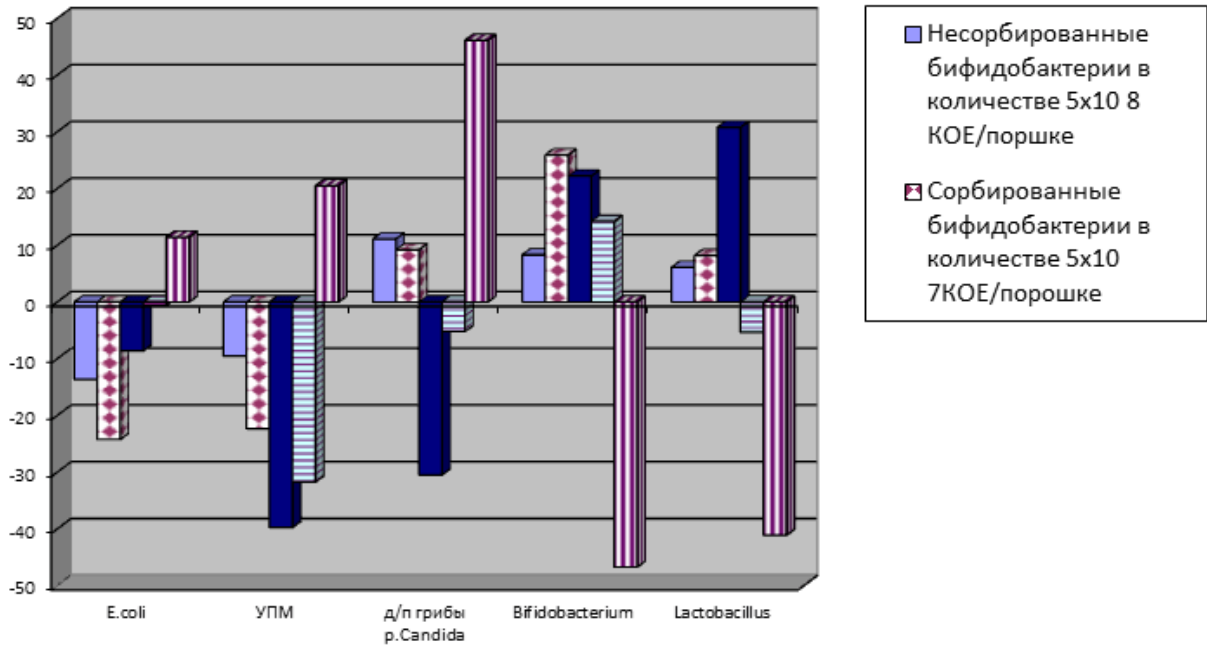
Изменения отдельных показателей микрофлоры фекалий (в % к числу обследованных больных)	Группы больных							
	ОРВИ (n=28)	Острый бронхит и пневмония (n=129)	Бронхиальная астма и астматический бронхит (n=55)	Хронический бронхит и пневмония (n=19)	Ротавирусный гастроэнтерит (n=28)	Синдром раздраженного кишечника (n=14)	Хронический дуоденоеюнит (n=20)	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (n=10)
	1	2	3	4	5	7	6	8
Повышение количества <i>E.coli</i> > 400 млн. кое/г	7,1	5,1	14,3	0	14,3	14,3	10,0	40,0
Снижение количества <i>E.coli</i> < 1 млн кое/г	7,1	5,1	10,9	47,4	0	35,7	15,0	0
Появление гемолизирующих и лактозонегативных форм <i>E.coli</i>	57,1	12,8	41,9	73,6	53,6	21,4	15,0	30,0
Повышение количества условно патогенных энтеробактерий > 10 тыс. кое/г	53,6	38,5	30,9	31,6	28,6	28,6	25,0	30,0
Появление ассоциаций условно патогенных энтеробактерий	0	5,1	5,5	15,8	0	21,4	20,0	20,0
Повышение количества неферментирующих бактерий р. <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> > 10 тыс. КОЕ/г	3,6	5,1	14,5	21,1	3,6	7,1	10,0	10,0
Повышение <i>S.aureus</i> > 1 тыс. КОЕ/г	28,6	7,7	10,9	0	28,6	14,3	10,0	20,0
Повышение коагулазонегативных стафилококков > 100 тыс. КОЕ/г	10,7	2,6	10,9	21,1	14,3	21,4	15,0	10,0
Повышение <i>Enterococcus spp.</i> > 100 млн. КОЕ/г	14,3	15,4	7,3	15,8	14,3	35,7	15,0	30,0
Повышение грибов рода <i>Candida</i> > 1 тыс. КОЕ/г	42,8	49,6	32,7	52,6	46,4	21,4	40,0	20,0
Снижение лактобактерий < 100 тыс. КОЕ/г	46,4	64,1	30,9	15,8	50,0	35,7	40,0	70,0
Снижение бифидобактерий < 100 млн. КОЕ/г	13,3	36,4	34,6	73,7	48,9	42,8	55,0	70,0

Таблица №3

Бактериологическая эффективность бифидумбактерина форте в сравнении с бифидумбактерином и плацебо при лечении взрослых и детей с ОКИ, хроническими заболеваниями ЖКТ и хирургической абдоминальной патологией (n=482)

Нормализация отдельных показателей микрофлоры фекалий (в % к числу обследованных больных)	Группы больных по типу получаемого пробиотика	Группы больных по нозологическим формам заболеваний				
		ОКИ, взрослые (n=127)	ОКИ, дети (n=228)	Хронические заболевания ЖКТ, (n=67)	Абдоминальные хирургические заболевания, дети и взрослые (n=60)	ВСЕГО по группе (n=482)
		Длительность курсового лечения по группам (в днях)				
		7-14	5-7	10-14	10-14, до 25 при колоректальном раке	5-25
Нормализация бифидобактерий	Бифидумбактерин форте	85,8	91,7	92,5	95,0	92,1±1,6
	Бифидумбактерин	45,8	25,0	70,0	17,5	35,4±8,3
	Плацебо	14,2	0	20,0	0	4,0±3,8
Нормализация лактобацилл	Бифидумбактерин форте	-	45,0	-	45,0	45,0±7,2
	Бифидумбактерин	-	0	-	7,5	7,5±3,1
	Плацебо	-	0	-	5,0	5,0±4,8
Нормализация эшерихий	Бифидумбактерин форте	91,5	61,1	77,8	87,5	82,6±6,3
	Бифидумбактерин	54,2	0	60,0	70,0	41,4 ± 12,8
	Плацебо	4,3	0	60,0	60,0	24,6 ± 10,3
Отсутствие или снижение условно патогенных микроорганизмов < 10 тыс. кое/г	Бифидумбактерин форте	88,6	65,9	100,0	86,7	88,0±5,0
	Бифидумбактерин	60,0	36,4	60,0	35,0	48,2 ± 11,8
	Плацебо	47,2	35,0	35,0	20,0	35,0±1,5

Изменение микрофлоры толстой кишки у детей с респираторной и хронической гастроэнтерологической патологией при коррекции пробиотиками, содержащими несорбированные и разные количества сорбированных бифидобактерий



По оси абсцисс. Тестируемые микроорганизмы.

По оси ординат. Динамика изменения до и после лечения бифидосодержащими пробиотиками (в % к числу исследуемых проб).