

# Метабиотики — комплексное решение дисбиотических проблем при различных заболеваниях

Профессор Е.Ю. Плотникова, профессор Т.Ю. Грачева

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

*Нарушение пейзажа кишечной микробиоты — одна из причин развития разнообразных патологических состояний в любой возрастной группе. С целью коррекции таких нарушений используют различные бактериологические продукты: пробиотики (препараты активной микрофлоры) и пребиотики (олигосахариды, способствующие росту позитивной флоры). Сегодня возрастает необходимость применения метаболитических экстрактов из пробиотических бактерий — продуктов обмена веществ позитивной флоры, которые, подобно олигосахаридным пребиотикам, стимулируют рост микробиоты. Метаболиты таких представителей микрофлоры, как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, способствуют росту позитивной кишечной флоры, а также могут быть антагонистами для патогенной микрофлоры. Накоплен большой опыт применения Хилак форте при различных патологических состояниях у пациентов разного возраста. Существуют особенности использования данного препарата в определенных клинических ситуациях. Опубликованы работы, посвященные использованию препарата Хилак форте в практической медицине как в России, так и за рубежом. В результате исследований эффективности препарата было установлено, что его свойства пребиотика не только направлены на оптимизацию функционального состояния кишечника, но и участвуют в регуляции важных гомеостатических механизмов на уровне макроорганизма.*

**Ключевые слова:** дисбиоз, желудочно-кишечный тракт, метабиотик, Хилак форте.

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю. Метабиотики — комплексное решение дисбиотических проблем при различных заболеваниях // PMЖ. 2018. № 5(II). С. 72–76.

## ABSTRACT

**Metabiotics — the complex solution of dysbiotic problems at various diseases**

**Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu.**

*Kemerovo State Medical University*

*In any age group, disorders of intestinal microflora are among the causes of various pathological conditions. To correct those disorders, probiotics (products of active microorganisms) and prebiotics (oligosaccharides that stimulate the growth of beneficial microflora) are utilized. These days, the use of metabolic extracts from probiotic bacteria, which being similar to oligosaccharide prebiotics in that they stimulate the growth of beneficial bacteria, attracts more attention. The metabolites from such microflora representative species as *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* facilitate the growth of beneficial intestinal microflora, and can act as antagonists of pathogenic microflora. A great experience of using Hylak forte with various pathological conditions in patients of different ages has been accumulated. There are specific uses of this drug in certain clinical situations. The works devoted to the use of Hylak forte in practical medicine are published both in Russia and abroad. As a result of studies of the effectiveness of the drug it was found that its prebiotic properties are aimed not only at optimizing the functional state of the intestine, but they also participate in the regulation of important homeostatic mechanisms at the level of the macroorganism.*

**Key words:** dysbiosis, gastrointestinal tract, metabiotic, Hylak forte.

**For citation:** Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu. Metabiotics — the complex solution of dysbiotic problems at various diseases // RMJ. 2018. № 5(II). P. 72–76.

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних 10–20 лет показали, что кишечные микроорганизмы (включая пробиотические штаммы) способны разрушать и метаболизировать сложные пищевые питательные вещества и эндогенные вещества (слюна, соединения желудочно-кишечного сока, эпителиальные клетки, мертвые микробные клетки и т. д.). Это приводит к образованию биоактивных веществ с низ-

кой молекулярной массой, которые могут быть локализованы как внутри, так и вне микробных клеток и обнаруживаются в содержимом кишечника или проходят через барьер кишечного эпителия, определяются в различных жидкостях, органах и тканях человека. Эти соединения, полученные из пробиотических (симбиотических) микробов, образуют так называемый пробиотический метаболитизм. Взаимодействуя с соответствующими прокари-

отическими и эукариотическими клеточными мишенями, эти биологически и фармакологически активные соединения могут контролировать многие генетические, эпигенетические и физиологические функции; биохимические и поведенческие реакции, обмен информацией. Некоторые комменсальные микробы, включая пробиотики, могут выделять различные сигнальные молекулы, которые модифицируют межбактериальную сигнализацию (закалку кворума) и подавляют экспрессию генов вирулентности в патогенах или стимулируют рост полезных местных кишечных микроорганизмов. По мнению ряда исследователей, пробиотики, имеющиеся в продаже в настоящее время, следует рассматривать как первое поколение средств, направленных на коррекцию микробиологических нарушений. В будущем это поколение традиционных пробиотиков будет усовершенствовано посредством производства естественных метаболитов (изготовленных на основе текущих пробиотических штаммов) и синтетических (или полусинтетических) метаболитов (ряд авторов используют термин «алиментарные фармакобиотики»), которые будут аналогами или улучшенными копиями натуральных биоактивных веществ, полученных за счет симбиотических микроорганизмов [1–3].

**Метабиотиками** называют препараты нового поколения, которые помогают кишечной микрофлоре правильно выполнять свою работу. Более точное определение этой группы было сформулировано профессором Б. А. Шендеровым [4]: метаболиты являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма хозяина. Они поддерживают полезные бактерии и изгоняют опасных и бесполезных чужаков — в этом смысле метаболиты похожи на пробиотики, только действуют напрямую и при этом никаких бактерий в себе не содержат. В чем же тогда их секрет? Метабиотики справедливо можно отнести к средствам нового поколения управления микробиотой толстой кишки как экосистемой и метаболическим органом. Они перспективны для коррекции различных функциональных нарушений органов и систем, возникающих вследствие дисбиоза. Активные метаболиты обладают комплексом положительных эффектов: антибактериальные свойства позволяют бороться с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника; благодаря ферментной активности гидролитических энзимов улучшается пищеварение; усиливается иммунная защита организма.

Их преимущества [5]:

- ♦ в отличие от пробиотических микробов не вступают в конфликт (антагонистические взаимоотношения) с собственной микробиотой пациента;
- ♦ начинают действовать «здесь и сейчас».

Терапевтический эффект метаболитов обусловлен сочетанием нескольких основных действий: способностью обеспечивать необходимые для нормального взаимодействия эпителия и микрофлоры условия гомеостаза в контактной зоне, а также прямым влиянием на физиологические функции и биохимические реакции макроорганизма,

воздействуя на активность клеток и биопленок. При этом стимулируется собственная микрофлора организма. Такая терапия адекватно физиологична, поскольку осуществляет регулирующее влияние на симбионтные отношения хозяина и его микрофлоры и теоретически способна сводить к минимуму возможность побочных эффектов проводимого лечения [6].

### Состав метаболитика Хилак форте

Одним из первых представителей группы метаболитов стал **Хилак форте** (Ratiopharm GmbH, Германия). В препарате содержится пастеризованный концентрат продуктов обмена сахаролитических (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* и *Enterococcus faecalis*) и протеолитических (*Escherichia coli*) представителей индигенной микрофлоры, содержащий короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Дополнительно в состав Хилак форте входят биосинтетические молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (натрия фосфат гептагидрат; калия фосфат) и ряд аминокислот. Биологическая активность 1 мл препарата Хилак форте соответствует активности примерно 100 млн живых микроорганизмов [7].

Содержащиеся в Хилак форте КЦЖК способствуют восстановлению поврежденной микрофлоры кишечника при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стимулируют регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки, способствуют восстановлению нарушенного водно-электролитного баланса в просвете кишки [7]. Продукты метаболизма нормальной микрофлоры, входящие в состав Хилак форте, стимулируют регенерацию всего спектра физиологической флоры. На фоне ускорения развития нормальных симбионтов кишечника под воздействием Хилак форте нормализуется естественный синтез витаминов группы В и К, восстанавливаются пищеварительная, обезвреживающая, синтетическая функции микрофлоры, улучшаются физиологические свойства слизистой оболочки ЖКТ, поддержка водного и ионного гомеостаза [8].

О. А. Громова и соавт. провели фармакохимическое исследование препарата Хилак форте. Сравнение с установленными в РФ уровнями предельно допустимых концентраций (ПДК) по каждому элементу показало, что содержание условно-токсичных элементов в препарате было ниже ПДК в 2–2240 раз, т. е. Хилак форте характеризуется высокой степенью чистоты. Практически полное отсутствие в составе препарата токсических и условно-токсических микроэлементов является существенно важным для обеспечения международных стандартов качества для лекарственных препаратов — GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика) и GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика). Присутствие в составе препарата значительного количества калия и фосфора специфически воздействует на определенные ферменты энергетического метаболизма и биосинтеза. Группа эссенциальных биоэлементов К, Mg, Ca, B, Br, Cu, Zn, Mn в составе Хилак форте участвует в поддержании иммунитета и физиологического функционирования микробиоты. Исследователи сделали вывод, что молекулярные компоненты препарата Хилак форте способствуют синтезу и переработке витаминов и КЦЖК, селена, а калий и другие микроэлементы в составе препарата принципиально важны для

выживания клеток микробиоты посредством воздействия на энергетический метаболизм, способствуя рациональной терапии дисбактериоза кишечника [9].

#### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАБИОТИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Сегодня накоплен большой опыт применения Хилак форте при различных патологических состояниях у пациентов разного возраста. Существуют особенности использования данного препарата в определенных клинических ситуациях. Опубликованы работы, посвященные использованию препарата Хилак форте в практической медицине как в России, так и за рубежом [8, 10–13].

В результате исследований эффективности препарата было установлено, что его свойства метабиотика не только направлены на оптимизацию функционального состояния кишечника, но и участвуют в регуляции важных гомеостатических механизмов на уровне макроорганизма. Независимым экспертным комитетом препарату Хилак форте присуждена премия «Платиновая уния» в 2003 г. [14]. Данный препарат реализует свое положительное влияние на физиологические функции макроорганизма в результате модуляции иммунных реакций, изменения функции макрофагов, продукции цитокинов, активации иммунной системы, связанной со слизистыми оболочками. Хилак форте, нормализуя водно-электролитный баланс и рН в просвете кишечника, является мягким регулятором моторной функции толстой кишки, способствует быстрому восстановлению биоценоза кишечника через нормализацию позитивной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, стимулирует синтез эпителиальных клеток кишечной стенки. Благодаря тому, что Хилак форте содержит биосинтетическую молочную кислоту и ее буферные соли, препарат нормализует кислотность в пищеварительном тракте независимо от состояния секреторной функции желудка. Молочная кислота создает условия, неблагоприятные для патогенных микроорганизмов [15, 16].

Препарат Хилак форте продемонстрировал высокие показатели эффективности при лечении дисбактериоза кишечника у пациентов с *хроническим гастритом* [17].

В контролируемом клиническом исследовании была исследована эффективность Хилак форте в лечении *сальмонеллеза* у младенцев. У пациентов, получавших Хилак форте, период фекальной экскреции сальмонеллы был значительно ( $p=0,0022$ ) укорочен по сравнению с таковым у контрольной группы. Побочных эффектов в данном исследовании выявлено не было. Хилак форте оказался эффективным при терапии энтерита у младенцев; период экскреции сальмонеллы был значительно снижен [18].

Л. Н. Мазанкова и соавт. в контролируемом сравнительном исследовании двух средств, одним из которых был Хилак форте, у детей с *острой кишечной инфекцией* (ОКИ) и осмотической диареей выявили, что Хилак форте вызывал более быстрое и стойкое купирование основных симптомов (интоксикации, обезвоживания, кишечного и абдоминального синдромов); сократились сроки пребывания больных в стационаре. После 7-дневного курса Хилак форте состав микрофлоры ЖКТ не изменился; общее содержание летучих жирных кислот и их соотношение нормализовались. Результаты этого исследования позволяют рекомендовать Хилак форте для лечения легких и среднетяжелых форм ОКИ у детей [19].

Т. А. Руженцова и соавт. наблюдали 90 детей (3 группы по 30 человек) в возрасте от 1 мес. до 7 лет с установленным диагнозом *ОКИ* в первые 72 ч от начала заболевания. В группу I вошли 30 детей, которым в схему лечения к базисной терапии был добавлен Хилак форте в стандартных дозах, согласно инструкции, до или во время приема пищи по 20–40 капель 3 р./сут, а детям первого года жизни — по 15–30 капель. Капли разбавляли небольшим количеством жидкости (за исключением молока). В группу II вошли 30 детей, которым не назначали никаких пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков или метабиотиков. Группу III составили 30 пациентов, которым в схему лечения были включены различные пробиотики, содержащие живые лакто- и бифидобактерии в возрастных дозировках. При добавлении к базисной терапии ОКИ Хилак форте или пробиотиков, содержащих живые лакто- и бифидобактерии, длительность основных симптомов — рвоты и диареи достоверно сокращалась. При оценке эффективности терапии было обращено внимание на то, что частота развития аллергических реакций (уртикарной сыпи) была достоверно выше ( $p<0,05$ ) у пациентов, в терапии которых Хилак форте и другие пробиотики не использовались (11% в группе II по сравнению с 3,7% в группе I и 4,5% в группе III). Данное исследование продемонстрировало, что назначение дополнительно к базисной терапии ОКИ любой этиологии Хилак форте снижает продолжительность основных симптомов — рвоты и диареи у детей, а вместе с тем уменьшает риск развития аллергических реакций [20].

И. Т. Щербаков и соавт. выявили регрессию атрофии слизистой оболочки толстой кишки при *хроническом язвенном колите* с патогенным дисбактериозом, исчезновение дистрофии эпителия и восстановление его функциональной способности, снижение степени активности патологического процесса и санацию пристеночной микробиоты от кампилобактерий на фоне применения Хилак форте [21].

Л. К. Пальгова и соавт. провели большое сравнительное клиническое исследование, включавшее 352 пациентки с различной патологией внутренних органов и экстрагенитальными заболеваниями. Пациентки получали антибактериальную терапию, которая сопровождалась частым развитием *антибиотико-ассоциированной диареи*. При назначении Хилак форте нормализация биоценоза кишечника достигнута у 96% беременных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, у всех больных с хроническими формами лейкозов, у 86% — с острыми гемобластозами и у 76–98% — с воспалительными заболеваниями почек. Это исследование продемонстрировало широкий спектр активности, выгодные фармакокинетические свойства, хорошую переносимость, высокие показатели безопасности применения Хилак форте при большом числе показаний, в т. ч. у пациентов с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями [22].

Применение Хилак форте у пациентов с *функциональными запорами* в большинстве случаев приводит к нормализации стула, улучшает его характеристики, стимулирует рост бифидо- и лактобактерий, способствует снижению рН кала с ингибированием роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры. При этом особую помощь Хилак форте оказывает в детской популяции до года, т. к. применение многих лекарственных средств для ликвидации запоров в этой возрастной группе существенно



НОВИНКА!

ЛЕЧЕНИЕ

СО ВКУСОМ



teva

Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте. Предназначено для специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам. За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35. E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru. HLKF-RU-00326-Pharm-HCP

Реклама

ограничено. Продолжительность лечения Хилак форте при функциональных запорах составляет 2–6 нед. При длительном применении и адекватной дозе препарата не было зарегистрировано никаких побочных явлений [14].

А.А. Плоскирева и соавт. провели многоплановое исследование адаптогенных свойств Хилак форте в дополнение к антибиотикам при *острых респираторных инфекциях* (ОРИ) у детей. Авторы исследования сделали следующие выводы [23]:

1. Включение метабиотика Хилак форте в комплексную антибактериальную терапию осложненных форм ОРИ у детей приводит к сокращению длительности основных клинических симптомов, осложнений, уменьшает выраженность дисбиотических нарушений, повышая уровень облигатной микрофлоры кишечника, обеспечивает профилактику антибиотико-ассоциированных диарей.
2. Метабиотик Хилак форте у детей, больных ОРИ, вызывает изменение неспецифической резистентности организма путем развития адаптационных реакций.
3. Полученные результаты наглядно свидетельствуют о целесообразности использования метабиотика Хилак форте при приеме антибиотиков для комплексной терапии ОРИ у детей в качестве средства, оказывающего адаптивное действие, способствующего восстановлению микробиоценоза ЖКТ, что и повышает эффективность проводимой терапии.

Использование препарата Хилак форте в *сочетании с антибиотиками* приводило к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, кишечной диспепсии, нормализации стула, чем у пациентов, принимавших отдельно препараты, содержащие бифидобактерии или лактобактерии. Существенные изменения на фоне применения данного метабиотика определялись и при морфологическом исследовании у этих пациентов: уменьшение выраженности процессов воспаления, увеличение толщины слизистой оболочки толстой кишки, высоты эпителия и глубины крипт. Было выявлено значительное возрастание частоты митозов в эпителии крипт, что свидетельствовало о том, что Хилак форте активизирует процесс репарации слизистой. Установлено протективное действие данного препарата на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками (с первого дня лечения) и его способность защищать слизистую оболочку толстой кишки от токсического действия антибиотиков [16, 24]. В ряде случаев Хилак форте может быть более эффективным, чем пробиотики, для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи, а именно в тех случаях, когда бактерии, входящие в состав пробиотика, не имеют резистентности к используемому антибиотику и не приводят к ожидаемому восстановлению микрофлоры [25].

Высокий профиль безопасности Хилак форте в *неонатологии* исследовал и подтвердил Ю.С. Акоев. Это имеет большое значение, поскольку у детей первых недель жизни, особенно недоношенных, нередко наблюдаются дисбиотические нарушения [26]. Положительными качествами препарата считаются его хорошая переносимость при минимуме нежелательных реакций, что представляет значительный практический интерес, ибо высокие показатели безопасности Хилак форте позволяют использовать его в неонатологии, у детей раннего возраста, а также у беременных и кормящих женщин [8, 27–30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование продуктов метаболизма бактерий *E. coli*, *E. faecalis*, *L. acidophilus*, *L. helveticus* влияет на рост и развитие позитивной флоры и тормозит рост патогенной флоры, что перспективно при коррекции микробиотических нарушений. Хилак форте показан при самых разнообразных состояниях, сопровождающихся нарушением «микробного баланса»: мальдигестии и мальабсорбции различного происхождения, нарушении перистальтической активности кишечника, в периоде выздоровления после острых инфекционных энтероколитов и т. д. Назначение Хилак форте целесообразно во время лечения антибиотиками и некоторое время после их отмены для коррекции нарушений состава кишечной микрофлоры. Хилак форте характеризуется высокими показателями эффективности и хорошей переносимостью. Препарат можно назначать не только взрослым, но и детям грудного возраста. Хилак форте рекомендуется принимать внутрь до или во время еды, разбавив небольшим количеством жидкости (не щелочной реакции!). Начальная доза для взрослых составляет 40–60 капель 3 р./сут; для детей — 20–40 капель 3 р./сут; для детей грудного возраста — 15–30 капель 3 р./сут. По мере клинического улучшения доза может быть уменьшена наполовину. Хилак форте нельзя принимать в одно время суток с антацидными препаратами и адсорбентами, поскольку антациды нейтрализуют, а адсорбенты снижают эффект кислот, входящих в состав препарата [31, 32]. ▲

## На правах рекламы.

**Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева», 115054, Россия, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35, [www.teva.ru](http://www.teva.ru). HMKF-RU-00348-Doc-Pharm.**

## Литература

1. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2013. Vol. 24. P. 203–299.
2. Caselli M., Vaira G., Calo G. et al. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics // *Adv Nutr.* 2011. Vol. 2. P. 372–376.
3. Baugher J.L., Klaenhammer T.R. Invited review. Application of omics tools to understanding probiotic functionality // *J Dairy Sci.* 2011. Vol. 94. P. 4753–4765.
4. Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы.* 2014. № 5. С. 72–80 [Shenderov B.A. Mikrobnaia ekologiya cheloveka i ee rol v podderzhanii zdorov'ya // *Metamorfozy.* 2014. № 5. С. 72–80 (in Russian)].
5. Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции // *Трудный пациент.* 2017. № 6–7 (Т. 15). С. 35–39 [Ardatskaya M.D., Stolyarova L.G., Arhipova E.V., Filimonova O. Yu. Metabiotiki kak estestvennoe razvitiye probioticheskoy kontseptsii // *Trudnyiy patsient.* 2017. № 6–7 (Т. 15). С. 35–39 (in Russian)].
6. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микрoэкологических нарушениях // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. С. 437–443 [Bondarenko V.M. Metabolitnyie probiotiki: mehanizmyi terapevticheskogo efekta pri mikroekologicheskikh narusheniyah // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. С. 437–443 (in Russian)].
7. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1999. № 1. С. 66–70 [Bondarenko V.M., Boev B.V., Lykova E.A. i dr. Disbakteriozy zheludочно-kishechnogo trakta // *Rossiiskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1999. № 1. С. 66–70 (in Russian)].
8. Грачева Н.М., Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С. Хилак форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза // *Consilium Medicum.* 2004. № 1. С. 31–34 [Gracheva N.M., Leont'eva N.I., Shcherbakov I.T., Partin O.S. Hilak forte v kompleksnom lechenii bol'nyh ostrymi kishechnymi infekciyami i hronicheskimi zabolevaniyami zheludочно-kishechnogo trakta s yavleniyami disbakterioza // *Consilium Medicum.* 2004. № 1. С. 31–34 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>