

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведуюча кафедрою гастроентерології Харківської медичної академії последипломного образования, А.И. Чернобай, С.В. Гриднева

Кишечный микробиом и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенетические взаимосвязи и коррекция пробиотиками

Я думаю, что мы вскармливаем большое количество вредных микробов, укорачивающих нашу жизнь и вызывающих преждевременную мучительную старость.

И.И. Мечников, «Этюды о природе человека»



Т.Д. Звягинцева

В свете современных представлений о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) наряду с расшифровкой генетического полиморфизма генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов, иммунных факторов, роли гипергомоцистеинемии, нарушений обмена веществ и воспаления, ключевая роль в патогенезе заболевания принадлежит кишечной микробиоте, которая принимает участие в развитии всех стадий НАЖБП: стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза, цирроза печени (ЦП) и в конечном итоге гепатоцеллюлярной карциномы. Современные достижения в изучении микробиоты и метаболических нарушений высветили существование патогенетически значимой связи между микробиомом кишечника и НАЖБП.

Патогенез НАЖБП с современных позиций рассматривается как сложный, многофакторный процесс. До последнего времени существовала теория «двойного удара», включающая митохондриальную дисфункцию, блокирование β-окисления свободных жирных кислот в гепатоците, нарушения проницаемости мембран, повышение активности TNF, TGF-β, интерлейкинов (IL) IL-6 и IL-8, апоптоза.

В настоящее время для описания патогенеза НАЖБП кроме данной предложена теория «множественных или параллельных ударов», включающая в себя влияние микробиоты как дополнительного удара помимо нарушений липидного обмена, активизации цитокинов и оксидативного стресса. Экспериментально доказана взаимосвязь между воспалением и повреждением печени, фиброгенезом и бактериальным эндотоксином (ЭТ). ЭТ представляет собой липополисахарид (ЛПС), являющийся облигатным компонентом наружной мембраны всех Gr- бактерий. ЭТ высвобождается в просвет кишечника в результате самообновления клеточного пула сапрофитной микрофлоры и/или насильственного разрушения в результате антибактериальной терапии, пищевых отравлений, дисбиоза, кишечных токсикоинфекций, алкоголя и др. До недавнего времени считалось, что неповрежденная слизистая толстой кишки здорового человека является достаточно надежным барьером, предотвращающим попадание ЛПС в кровоток в больших количествах. Последующие исследования показали, что ЭТ проникает в общий кровоток новорожденного уже в первые часы жизни, и этот процесс синхронен с заселением кишечника младенца Gr- микрофлорой. Процесс проникновения ЭТ в кровоток усиливается при повреждении слизистой кишечника, при дисбактериозах и различных взаимодействиях, которые сопровождаются транслокацией бактерий и продуктов их жизнедеятельности из кишечника в печень и другие органы и ткани.

Оксидативный стресс как один из ключевых механизмов развития НАСГ может быть вызван не только накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивных форм кислорода, но и высокими концентрациями ЭТ при нарушении проницаемости кишечного барьера. Первичным в развитии эндотоксемии является последовательность событий, включающих избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, нарушение кишечного барьера и повышение проницаемости стенки кишки для ЭТ и бактерий. При НАСГ наличие синдрома избыточного бактериального роста замедляет перистальтику кишечника и тем самым провоцирует развитие бактериальной транслокации и усиливает эндотоксемию.

Кишечная микробиота является основным метаболическим биореактором всего организма. Наибольшее число микроорганизмов (75-78%) приходится на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Большинство микроорганизмов (90%) присутствуют в тех или иных отделах ЖКТ постоянно и являются основной (резидентной) микрофлорой, около 10% составляет факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора и только 0,01-0,02% приходится на долю случайных (транзитных, остаточных) микроорганизмов. Наиболее сложным является микробиоциноз толстой кишки, где сосредоточено до 60% общего количества микроорганизмов. Анаэробные бактерии (в основном бифидобактерии и бактероиды, суммарная доля которых составляет около 60% от общего количества анаэробных бактерий) являются наиболее постоянной и многочисленной группой микрофлоры кишечника, осуществляющей основные функции.

Кишечный биоценоз на 99% состоит из анаэробных сапрофитов, которые относятся к четырем типам: Gr+ *Firmicutes* и *Actinobacteria* и Gr- *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Они обеспечивают постоянство метаболического каскада, выполняющего детоксикационную, энергетическую и пластическую функции. Критический компонент сопротивления колонизации – прямые взаимодействия микроб-микроб. Борьба за экологические ниши и питательные вещества обусловила разнообразие и богатство симбионтной флоры.

Микрофлора ЖКТ выполняет ряд метаболических функций (метаболизм белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, детоксикация экзо- и эндогенных субстратов, продукция энзимов и др.), среди которых особая роль отводится

поддержанию колонизационной резистентности, обуславливающей защитную функцию нормальной кишечной микрофлоры. В настоящее время термин «колонизационная резистентность» используется для обозначения ряда функций нормальных бактерий, способных ингибировать колонизацию слизистой оболочки другими штаммами (например, конкуренция за питательные вещества и рецепторы для адгезии, изменение pH, продукция «бактериоцинов» или других пептидов с противомикробной активностью и др.). В общей сложности эти механизмы составляют прочный барьер слизистой, предотвращая прикрепление патогенов и их инвазию. Способность кишечных болезнетворных микроорганизмов достигнуть энтероцитов и управлять ими посредством активации сильного провоспалительного каскада обеспечивает стратегию колонизации.

Нарушение колонизационной резистентности эпителия можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов различных заболеваний, в первую очередь патологии печени, поскольку после всасывания в кишечнике все ферментированные многообразия антигенов, гаптенных, питательных и биологически активных веществ, то есть весь приток микробиологических компонентов поступает именно в печень, вызывая единые дисметаболические нарушения и снижая дезинтоксикационный потенциал.

Представлены доказательства прямого отношения микробиоты к возникновению диабета 1-го и 2-го типов, атеросклероза, системного воспалительного ответа, ожоговой травме, аутизму, аллергии, синдрому хронической усталости, раку и другим заболеваниям с возможным дальнейшим развитием полиорганной недостаточности. У больных хроническими заболеваниями печени нарушения состава нормальной кишечной микрофлоры выявляются практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко прямо связывают с выраженностью изменений микробиоты кишечника. Снижение детоксикационной функции микрофлоры при дисбиозе увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и может способствовать возникновению в ней метаболических и структурных изменений.

Увеличение содержания потенциально патогенных бактерий приводит к повышенному образованию ЭТ, которые, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятные действия других токсических веществ. Около 90% всех ЭТ высвобождается факультативными анаэробными Gr- бактериями. Основными повреждающими механизмами в этом случае являются разрушение клеточных мембран, нарушение ионного транспорта, фрагментация нуклеиновых кислот, образование продуктов свободнорадикального окисления, индукция апоптоза.

При хронических заболеваниях печени снижается концентрация бифидобактерий, бактероидов, лактобактерий, с большей частотой выделяются различные представители условно-патогенной флоры (клебсиеллы, энтеробактер, цитробактер, энтерококки), увеличивается концентрация стафилококков и дрожжеподобных грибов. Наиболее характерными для этой категории пациентов являются качественные изменения микроорганизмов, проявляющиеся снижением их антагонистической активности и приобретением «факторов агрессии».

Хронические заболевания печени (НАЖБП, НАСГ, хронический вирусный гепатит) сопровождаются выраженными патологическими сдвигами в составе микрофлоры человека, проявляющимися дефицитом облигатных (бифидум-, лакто-, колибактерии) микроорганизмов и микробной контаминацией тонкого кишечника, что требует длительной терапевтической коррекции, направленной на нормализацию микрофлоры пробиотиками.

В проведенном японскими авторами исследовании на модели мышей была показана четкая корреляция между определенным типом кишечных бактерий, ожирением и раком печени. Метаболит, производимый кишечными бактериями, повышает уровень дезоксихолевой кислоты, что приводит к повреждению ДНК. Кишечная микрофлора и печень являются основными системами, при взаимодействии которых

осуществляются процессы детоксикации организма. Микробиота в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом.

Обсемененность кишечника условно-патогенной и патогенной флорой и изменение микробиоты у больных с хроническими заболеваниями печени ускоряет нарушение пристеночного пищеварения, тормозит синтез витаминов группы В, нарушает гепатоэнтеральную циркуляцию с образованием токсичных веществ, повышает секрецию и проницаемость эпителия стенок кишечника для бактерий, токсических продуктов, микро- и макромолекул. Иными словами, возникает порочный круг, который поддерживает взаимоотношающее поражение как кишечника, так и печени.

В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению качественного и количественного состава микробиоты кишечника и в конечном итоге к нарушениям функции внутренних органов и развитию поливалентных клинических проявлений, синдрома полиорганной недостаточности, развития внутренней микробной дисгармонии.

Алкогольная интоксикация и вирусные гепатиты сопровождаются значительным нарушением гомеостаза, что проявляется изменением белкового, липидного, углеводного видов обмена, нарушениями детоксикационной функции печени и выраженными дисбиотическими нарушениями микрофлоры кишечника.

Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника алкогольного и вирусного генеза увеличивает нагрузку на ферментные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений: изменяется проницаемость клеточных мембран, нарушается всасывание электролитов, снижается фагоцитарная активность нейтрофилов и сорбционная способность эпителия. Избыточная транслокация бактерий с поступлением продуктов гниения и ЭТ в кровоток снижает содержание облигатных микроорганизмов, нарушает транспорт, приводит к повышенной продукции цитокинов, нарушению электролитного гомеостаза, дисбалансу секреторных иммуноглобулинов (IgA), изменению интенсивности фагоцитоза.

Изменение микрофлоры кишечника при хронических заболеваниях печени сопровождается нарушением процессов ферментации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), что приводит к изменению их состава и концентрации в просвете кишечника. В частности, недостаток масляной кислоты приводит к структурным и функциональным изменениям на уровне колоноцита и организма в целом.

Наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в кишечнике является одной из основных причин, способствующих трансформации стеатоза в НАСГ. По результатам водородного дыхательного теста у 50-75% таких больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у больных НАСГ с исходом в ЦП.

Первое доказательство того, что дисбактериоз кишечника может быть вовлечен в патогенез НАЖБП, было представлено несколькими секционными исследованиями, в которых оценивали связь между кишечной микробиотой и фенотипом печени у пациентов с НАЖБП. С помощью количественной полимеразной цепной реакции для выбранных бактерий в небольшой когорте у 50 пациентов со стеатозом и НАСГ M. Masami и соавт. (2015) показали, что у пациентов уменьшились фекальные *Bacteroidetes*, возросло количество *Clostridium coccoides*. Отрицательные ассоциации между НАЖБП и *Bacteroidetes* сохранялись после поправки на индекс массы тела и ежедневное потребление жира. Пациенты НАЖБП/НАСГ имеют повышенную кишечную проницаемость, что облегчает попадание микробных агентов в портальную циркуляцию и усугубляет провоспалительные и фиброгенетические эффекты в печени.

По данным зарубежных исследователей, СИБР выявляется у 49-60% больных ЦП. Частота регистрации СИБР возрастает при увеличении класса цирроза по Child-Pugh (30,8% – при классе А, 69,2% – при В и С), при этом все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени.

Наличие СИБР у пациентов с ЦП приводит к замедлению интестинального транзита и снижению моторики кишечника, что способствует всасыванию токсинов в системный и портальный кровотоки и приводит к развитию печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Исследования М.А. Zocco и соавт. (2013) показали, что врожденная иммунная система и IL-23 оказывает непосредственное действие на макрофагальную функцию и влияет на CD-4+Т-клетки-памяти) связаны с определенными бактериальными агентами у пациентов с ПЭ. Авторы выявили корреляцию между когнитивными нарушениями у пациентов с ПЭ и присутствием у них микроорганизмов *Porphyromonadaceae* и *Alcaligenaceae* (анаэробные и аэробные Gr- патогенные для человека микроорганизмы).

Установлена тесная взаимосвязь ПЭ и бактериальной микрофлоры, поэтому исследователям необходимо сфокусировать внимание на возможностях модуляции кишечной микрофлоры с целью эффективного лечения ПЭ как грозного осложнения ЦП. Выявление патогенетических механизмов, связывающих кишечную микрофлору и НАЖБП, позволит улучшить представления о патогенезе заболевания, тем самым способствовать выявлению новых терапевтических мишеней, что повысит качество жизни пациентов с этим заболеванием.

Патогенетическое лечение НАЖБП помимо стандартной гепатопротекторной терапии должно быть направлено на восстановление и стимуляцию индигенной флоры применяемыми пробиотическими препаратами, оказывающими положительное воздействие на физиологические функции организма путем оптимизации его микроэкологического статуса.

Коррекцию нарушений микробиоценоза у больных с хроническими заболеваниями печени необходимо проводить путем воздействия на оба звена печеночно-кишечной оси. Учитывая общие механизмы развития патологии печени и нарушения микрофлоры, лечение должно быть направлено не просто на купирование симптомов, но и на блокирование основных звеньев патогенеза и устранение триггерных факторов. Терапия, направленная на восстановление кишечной эндоэкологии, будет способствовать уменьшению проявлений метаболического синдрома.

В настоящее время пробиотики предложены в качестве профилактического лечения хронических заболеваний печени. Они предотвращают бактериальную транслокацию и эпителиальную инвазию, ингибируют адгезию бактерий к слизистой оболочке, производят антимикробные пептиды, уменьшают воспаление, стимулируют иммунитет.

Пробиотики – это средства, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного и другого происхождения, оптимизирующие микроэкологический статус организма и оказывающие за счет этого благоприятные эффекты на его физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции. Они проявляют лечебный эффект через регуляцию нормальной индигенной микрофлоры кишечника. Ожившие в кишечнике бактерии продуцируют уксусную и молочную кислоты, создавая кислую среду, угнетающую гнилостные и газообразующие микроорганизмы (клубридии, протейи, бактероиды и пр.). При приеме внутрь они колонизируют слизистую оболочку соответствующих отделов кишечника, изменяют pH и содержание кислорода до уровня, при котором погибает патогенная микрофлора, препятствуют повреждению слизистой оболочки кишечника патогенными микроорганизмами и секретируют биологически активные вещества – органические кислоты, бактериоцины и другие ингибиторные протеины, подавляющие рост и размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Пробиотики также оказывают благоприятное влияние на ферментативную и моторную активность ЖКТ, оказывают детоксикационное действие, в том числе в отношении канцерогенов, стимулируют иммунную систему. Неиммунный эффект пробиотиков опосредуется нормализацией микроэкологии кишечника и снижением его проницаемости. Иммунный механизм действия связан с усилением IgA-ответа, ослаблением воспалительного процесса. Пробиотики обладают иммуномодулирующим действием, контролируя экспрессию противовоспалительных цитокинов.

Разработан ряд критериев, являющихся важными для оценки используемого пробиотика: безвредность (критерии GRAS), антагонизм к патогенам, витаминобразование, высокая устойчивость к различным физико-химическим факторам (температура, pH, осмотический шок), высокая жизнестойкость и технологичность, принадлежность к нормальной микрофлоре кишечника.

Эффективность пробиотиков зависит от многих факторов: их состава, состояния микрофлоры организма человека, образа жизни и др. Наиболее хорошо изучены и чаще всего назначаются пробиотики, изготовленные на основе бифидо- и лактобактерий.

Доказано, что положительный эффект на кишечную микрофлору оказывают следующие микроорганизмы: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Strepto- (Enterococcus faecium SF68)*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*. В связи с этим для коррекции дисбактериоза кишечника наиболее целесообразно использовать

многокомпонентные лекарственные средства, содержащие вышеперечисленные микроорганизмы.

М.А. Zocco, M. Gargovich, F.R. Ponziani (2013) опубликовали данные экспериментальных исследований о применении пробиотиков при НАЖБП/НАСГ, свидетельствующие об уменьшении воспаления и снижении проницаемости кишечного барьера.

А. Velayudham, A. Dolganius и соавт. (2009) продемонстрировали более широкое применение пробиотиков (в частности, препарата VSL#3, содержащего разновидности бифидо- и лактобактерий и стрептококков). Авторы сообщали об улучшении печеночных тестов, уменьшении некроза гепатоцитов у больных с хроническими заболеваниями печени, включая НАСГ, и у детей с высокими уровнями аминотрансфераз и ожирением печени. В результате был сделан вывод о том, что поликомпонентные пробиотики (VSL#3) улучшают гистологию печени, снижают повышенный уровень трансаминаз, редуцируют активированный NF-kB у мышей, находящихся на высококалорийной диете, уменьшают инсулинорезистентность и стеатоз печени.

Учитывая современные данные о роли микробиоты в развитии ПЭ у пациентов с ЦП, пробиотики играют значительную роль в терапии ПЭ: снижают продукцию аммиака интестинальной глутаминой, уменьшают бактериальную транслокацию и последующую эндотоксемию, модулируют противовоспалительный ответ и интестинальную проницаемость.

Бифидо- и лактобактерии, применяемые в составе пробиотиков, стимулируют иммунологические функции слизистой оболочки пищеварительного тракта, обеспечивают стабилизацию микрофлоры организма человека, восстанавливают ее нарушенный баланс, а также целостность эпителиальных клеточных образований. Энтерококки и колибактерии в большей степени обладают иммуномодулирующим воздействием.

Среди пробиотиков с доказанной эффективностью, выраженными селективными свойствами и максимальным антагонистическим воздействием на патогенную микрофлору выделяется Лациум. Это селективный пробиотик для профилактики и лечения антибиотикассоциированной диареи. Лациум воздействует на организм на трех уровнях – в просвете кишечника, на уровне кишечной стенки и ее проницаемости и на уровне нормализации местного иммунитета – образования и активации секреторного IgA.

В исследовании, проведенном ведущими европейскими экспертами на базе лаборатории Wageningen University (Голландия), оценивали 6 препаратов-пробиотиков. Ученые ставили перед собой задачу оценить количество пробиотических бактерий, выживших в кислой среде желудка и в тонком кишечнике. Выживание бактерий из изучаемых пробиотических продуктов в ЖКТ было определено методом *in vitro* с использованием специальной методики, разработанной в Маастрихтском университете (Голландия). В результате исследования было установлено, что после воздействия желудочного сока количество пробиотического материала уменьшалось у всех продуктов, но в разной степени.

По данным Н.М. Timmerman и соавт. (2006), пробиотический материал продукта Лациум показал наибольшую выживаемость. К тому же пробиотический материал препарата Лациум – единственный, в котором после деактивации желчными кислотами бактерии росли и размножались (имитация прохождения кишечника). В целом результаты исследования показали, что из 6 пробиотиков 4 имели хороший результат, что было отражено в диаграмме (рис.).

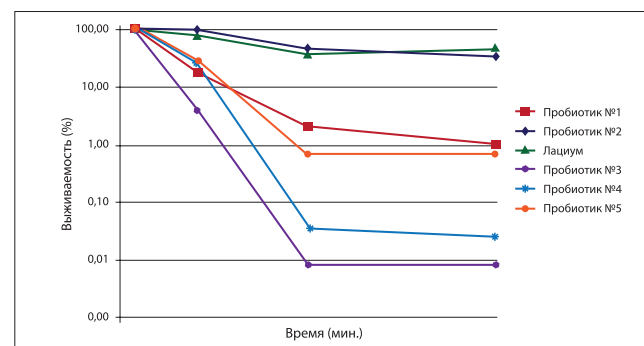


Рис. Гастринтестинальная выживаемость

Исследователи обратили внимание, что среди различных испытуемых образцов наибольшую выживаемость бактерий в кислой среде показал препарат Лациум.

Важно, что пробиотические бактерии, входящие в состав продукта Лациум, сохраняют свои кислотообразующие свойства, демонстрируя стойкость к агрессивному воздействию содержимого желудка. Кроме того, в препарате содержатся и вспомогательные вещества, обеспечивающие дополнительные преимущества: кукурузный крахмал, мальтодекстрин, инулин, минеральные вещества (натрия хлорид, магния сульфат, марганца сульфат), фруктоолигосахариды, фермент амилаза (E 1100), ванилин.

Lactobacillus rhamnosus угнетают рост патогенных микроорганизмов, в том числе *C. difficile*, подавляют синтез этой бактерией энтеротоксина А и цитотоксина В, поэтому прием пробиотика Лациум снижает частоту возникновения антибиотикассоциированной диареи, вызванной бактериями рода *Clostridium*, и предотвращает развитие дисбаланса микрофлоры кишечника. Инулин стимулирует перистальтику кишечника, увеличивает массу и частоту стула, обеспечивает

энтеросорбцию и детоксикацию, стимулирует рост и размножение аутофлоры, снижает уровень глюкозы крови, обладает антиканцерогенным действием, оказывает антисклеротическое действие, оптимизирует метаболизм кальция.

Лациум как комбинированный пробиотик содержит метаболически активные бактерии, обладает безопасностью, стабильностью, выживаемостью в пищеварительном канале, взаимодействует с антибиотиками, подавляет *Clostridium spp.*, обладая сильными антагонистическими свойствами. Прием препарата способствует быстрому восстановлению микрофлоры, устранению диареи в результате процессов стимуляции иммунитета (SIgA), оказывает позитивное влияние на клиническое течение СИБР, восстанавливает висцеральную чувствительность, кишечную моторику, а также улучшает качество жизни.

Селективный пробиотик Лациум создавался на основе следующих критериев:

- максимальное антагонистическое угнетение патогенной микрофлоры;
- безопасность;
- чувствительность к антибактериальной терапии;
- выживаемость пробиотических микроорганизмов в ЖКТ;
- стабильность препарата при хранении.

Лациум выпускается в виде саше. Результаты исследований доказали, что выживаемость пробиотических микроорганизмов при применении саше значительно выше, чем в случае использования капсул. 1 саше препарата содержит не менее 1,5 млрд живых бактерий – *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* (2 штамма), *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* (2 штамма), *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*. Клиническими исследованиями доказана высокая эффективность этой дозы. Лациум содержит 10 штаммов родов *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, действие которых по предупреждению и лечению диареи на фоне приема антибиотиков является максимальным. Лациум применяется при дисбиозах тонкого и толстого кишечника, экологических, алиментарных нарушениях, нарушениях пищевого поведения, нерационального питания, метеоризме, тошноте, признаках витаминной недостаточности, восстанавливает моторно-эвакуаторную функцию.

Препарат способен оказывать пробиотическое действие на всех уровнях ЖКТ. Сочетание в препарате лакто- и бифидобактерий с доказанными пробиотическими свойствами обеспечивает симбионтный эффект при колонизации толстой кишки, а наличие аэробного микроорганизма – энтерококка – способствует активному иммуномодулирующему и бактерицидному действию препарата на уровне желудка и тонкой кишки. Входящие в состав препарата Лациум микробы устойчивы к большинству антибиотиков, что позволяет использовать его на фоне антибиотикотерапии.

Достоинством препарата Лациум является его высокая безопасность. При его широком применении в течение многих лет побочные эффекты не зарегистрированы. Лациум не обладает тератогенным действием. Его безопасность и хорошая переносимость позволяют применять препарат у пациентов группы риска: беременных и кормящих грудью женщин, детей, лиц пожилого возраста.

Лациум достоверно увеличивает количество лактобактерий у пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, снижает количество условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Полученный эффект сохраняется в течение 3 мес. Лациум оказывает иммуномодулирующее действие (влияет на Т-лимфоциты и природные киллеры, продукцию цитокинов, синтез иммуноглобулинов), имеет высокую стабильность в кислой среде желудка и не содержит генномодифицированных бактерий. В отличие от большинства пробиотиков Лациум может использоваться параллельно с приемом антибиотиков.

Лациум также показан для профилактики и лечения дисбактериоза различной этиологии, для нормализации микрофлоры кишечника в случаях воздействия неблагоприятных факторов (стрессов, плохой экологии, нарушений диеты и др.). Данный пробиотик абсолютно безопасен, бактерии, входящие в его состав, в течение многих лет используются в пищевой промышленности.

Принимается Лациум за 20-30 мин до еды. Содержимое саше разводится в 100 мл кипяченой воды, сока или молока комнатной температуры, перемешивается и оставляется при комнатной температуре на 10 мин. В течение этого времени ослабленные в лиофилизате пробиотические микроорганизмы выходят из анабиотического состояния и активными попадают в ЖКТ, сохраняя стабильность в агрессивных средах желудка и тонкого кишечника. Для максимального эффекта интервал между приемом пробиотика Лациум и антибиотика должен составлять не менее 3 ч.

Терапевтический потенциал пробиотика Лациум связан с комплексным воздействием на макроорганизм: повышается колонизационная резистентность кишечника, снижается интенсивность воспалительных процессов, нормализуются основные показатели общего и местного звеньев иммунного ответа. Эти данные являются основанием для расширения клинического использования препарата Лациум в лечении больных с различными воспалительными заболеваниями печени, сопровождающимися нарушенной колонизационной резистентностью кишечника.