

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра инфекционных болезней

Е. И. РОМАНОВА

ДИСБИОЗЫ КИШЕЧНИКА

Учебно-методическое пособие
по инфекционным болезням для студентов лечебного,
медико-диагностического факультетов
по специальностям «Лечебное дело»,
«Медико-профилактическое дело»

Гомель
ГГМУ
2009

УДК 616.34-008.87

ББК 52.649.214

Р 69

Рецензенты:

кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии
Гомельского государственного медицинского университета
Д. В. Тапальский

Романова, Е. И.

Р 69 Дисбиозы кишечника: учеб.-метод. пособие по инфекционным болезням для студентов лечебного, медико-диагностического факультетов по специальностям «Лечебное дело», «Медико-профилактическое дело» / Е. И. Романова. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2009. — 44 с.
ISBN 978-985-506-269-2

Представлены современные данные о составе кишечной микрофлоры в возрастном аспекте, даны критерии диагностики дисбиозов, описаны современные средства коррекции дисбиоза, обоснована необходимость применения иммуномодулирующих препаратов для коррекции состава микрофлоры у ребенка.

Пособие написано в соответствии с программой по детским инфекционным болезням и предназначено для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета и студентов 5 курса медико-диагностического факультета по специальности «Медико-профилактическое дело»

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 30 сентября 2009 г., протокол № 8.

УДК 616.34-008.87

ББК 52.649.214

ISBN 978-985-506-269-2

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Эволюция представлений о роли микрофлоры кишечника.....	4
Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта	5
Представители нормальной микрофлоры кишечника.....	8
Функции нормальной микрофлоры кишечника.....	17
Патогенез нарушения микроэкологии кишечника	19
Факторы, влияющие на состояние нормальной микрофлоры.....	22
Состояния, которые могут быть обусловлены нарушениями состава и функций нормальной кишечной микрофлоры.....	23
Классификация дисбиозов.....	25
Клинические проявления дисбиоза кишечника	26
Лабораторная диагностика дисбиоза и ее интерпретация	29
Коррекция микроэкологических нарушений	33
Препараты, применяемые при дисбиозе.....	36
Литература	42

ВВЕДЕНИЕ

Проблема «дисбиоза кишечника» уже в течение длительного времени является предметом оживленной дискуссии. Не вызывает сомнений, что изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника является объективной реальностью, процессом, неизбежно возникающим при любом неблагополучии в желудочно-кишечном тракте. В то же время необходимо помнить, что дисбиоз не является нозологической единицей, так как не соответствует критериям болезни, а поэтому не может фигурировать в качестве диагноза. Изменение состава микрофлоры является патогенетическим звеном в цепи патологического процесса в желудочно-кишечном тракте, отражением состояния его микроэкологии. Только в таком контексте дисбиоз может и должен рассматриваться клиницистом.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РОЛИ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

Учение о роли симбионтной микробной флоры для организма человека связано с именем великого русского ученого, основоположника сравнительной патологии, эволюционной эмбриологии и иммунологии, лауреата Нобелевской премии за 1908 год Ильи Ильича Мечникова. Он писал, что многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере, определяют его духовное и физическое здоровье и показал, что кожа и слизистые покрыты в виде перчатки биопленкой, состоящей из сотен видов микробов.

В работе «Этюды оптимизма» (1911 г.) И. И. Мечников писал, что долголетие человека связано с удалением условно-патогенных микроорганизмов из кишечника и предложил проводить с этой целью заселение пищеварительного тракта болгарской молочно-кислой палочкой. В это же время был создан первый кисломолочный продукт — «Простокваша Мечникова». В монографии «Этюды о природе человека» (5-е изд., 1915 г.) И. И. Мечников изложил концептуальный взгляд о взаимоотношениях человека и его микрофлоры. И. И. Мечников был убежден в том, что «дикие и вредные бактерии в кишечнике» должны быть удалены при помощи молочнокислых бактерий.

Большой вклад в изучение нормальной и патогенной кишечной флоры внесли Л. Г. Петерц (1955 г.), А. Ф. Билибин (1967 г.), В. Н. Красноголовец (1968 г.), Л. С. Безрукова (1975 г.), И. Н. Блохина (1975 г.), Б. В. Пинегин (1984 г.). Начатые столетие назад исследования кишечного микробиоценоза продолжают до настоящего времени.

МИКРОБИОЦЕНОЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В процессе эволюции жизни на Земле сформировались два биологических субъекта: микро- и макроорганизмы.

Микроорганизмы обладают ограниченной системой адаптации, однако, высокая скорость генерации микробов гарантируют им выживание в самых сложных и неблагоприятных условиях. Для микроба окружающая среда — это бесконечное множество экологических ниш обитания, к которым, в частности, относятся и макроорганизмы. Макроорганизм имеет мощную адаптационную систему, функцией которой является противомикробная защита. Система антиинфекционной резистентности (САИР) состоит из взаимосвязанных и взаимообусловленных физиологических, микробиологических и иммунологических факторов. Микробиологические факторы САИР выполняют барьерную функцию. Иммунологические факторы, реагирующие на внедрение в организм чужеродных антигенов, определяют специфическую защиту. Макро- и микроорганизмы эволюционируют параллельно и взаимосвязанно. В результате их взаимодействия произошел отбор определенных видов микроорганизмов, способных к прикреплению и колонизации слизистых определенных экологических ниш и использующих организм хозяина как новую среду обитания. Так сформировались симбиотические ассоциации, составляющие нормальную микрофлору человека.

Организм человека и его микрофлора (микробиоценоз) существуют в состоянии постоянного взаимодействия. В норме между макроорганизмом и его микрофлорой существует биологическое равновесие. В процессе эволюции сформировались микробные ассоциации, составляющие нормальную микрофлору кишечника. Микрофлора кишечника является одним из механизмов поддержания гомеостаз в организме человека.

По мнению ряда специалистов, для определения нормальной микрофлоры наиболее удобным является термин «нормофлора». Нормальная микрофлора — это качественное и количественное соотношение разнообразных микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека.

Вся микрофлора кишечника подразделяется на:

- облигатную (главная микрофлора);
- факультативную (условно-патогенную флору и сапрофитную микрофлору);
- транзиторную (случайные микроорганизмы).

Микроорганизмы покрывают достаточно большую площадь поверхности: общая площадь поверхности слизистой кишечника превосхо-

дит 400 м², а если учитывать все субмикроскопические структуры, то, по современным научным данным, она может достигать 2000 м².

В сформировавшемся микробиоценозе 90 % составляют представители облигатных анаэробов, 9,5 % — факультативные и 0,5 % — транзиторные или случайные микроорганизмы. Важнейшим фактором формирования нормальной микрофлоры является естественное вскармливание, так как женское молоко содержит ряд веществ-пребиотиков, которые способствуют заселению кишечника определенными видами микроорганизмов в определенных количествах. Даже незначительное неблагополучие в первые дни жизни ребенка, особенно, патологические состояния желудочно-кишечного тракта способны вызвать тяжелые, трудно корректируемые в дальнейшем, нарушения биоценоза кишечника.

Масса нормальной микрофлоры кишечника взрослого человека составляет 2,5 кг, количество микробных клеток достигает 10¹⁴.

Применение молекулярно-генетических методов и других физико-химических технологий позволяет считать, что общий ген бактерий, обнаруживаемый в желудочно-кишечном тракте, включает 400 тыс. генов, что в 12 раз больше генома человека.

Предложено подразделять основную микрофлору кишечника на:

- доминирующую;
- субдоминирующую;
- минорную (M. G. Hill, 1983)

Нормальная микрофлора кишечника образует различные биоценотические и метаболические ниши на поверхности, в толще слизистой оболочки и на поверхности пищевых остатков, присутствующих в просвете толстой кишки. Таким образом, выделяют мукозальную (М) и просветную (П) микрофлору.

Микробиологическая система пищеварительного тракта является открытым биоценозом, так как между микрофлорой окружающей среды и микрофлорой ЖКТ происходит постоянная циркуляция микроорганизмов. Микрофлора желудочно-кишечного тракта в естественных условиях выступает в качестве биосорбента. Она способна аккумулировать и осуществлять биodeградацию значительного количества попадающих извне или определенным образом образующихся в организме хозяина токсических продуктов, включая металлы, фенолы и другие ксенобиотики. Если повреждающие и токсические агенты по своей интенсивности превышают биологические адаптационные возможности системы «организм — его микрофлора», то, как правило, возникают микрoэкологические нарушения с последующим развитием клинико-морфологических декомпенсаций.

Отклонения в нормобиоценозе или дисбиоз можно определить как нарушение симбиотического равновесия между размножающейся, колонизирующей желудочно-кишечный тракт условно-патогенной микрофлорой и

защитными факторами макроорганизма, препятствующими этому процессу. Основными факторами, способствующими развитию изменений соотношения и локализации бактериальной микрофлоры являются нарушения контроля поступления в тонкую кишку нутриентов, связанные с изменениями моторной и секреторной функций различных отделов пищеварительной системы. Ведущее значение в формировании измененного микробиоценоза проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта имеет морфо-функциональное состояние тонкой кишки и иммунокомпетентных образований, ассоциированных с кишечником.

Распределение микроорганизмов по ходу желудочно-кишечного тракта имеет достаточно строгие, определяющиеся проксимально-дистальным градиентом распределения закономерности и тесно коррелирует с состоянием пищеварительной системы. В разных отделах ЖКТ количество бактерий различно.

В ротовой полости в условиях кислой среды количество микроорганизмов невелико. К представителям полости рта можно отнести следующие группы микроорганизмов: микрококки, диплококки, стрептококки, стафилококки, коринебактерии, аэробные бациллы, спириллы, спирохеты, вибрионы, лактобактерии, актиномицеты, анаэробные кокки, бактериоиды бифидобактерии. Общее количество микроорганизмов составляет от 0 до 10^3 КОЕ на миллилитр содержимого.

Основными факторами среды, ограничивающими размножение бактерий в верхних 10^8 отделах ЖКТ, являются быстрое движение пищевых масс, секреция желчи и сока поджелудочной железы. Условия среды в толстой кишке являются диаметрально противоположными, поэтому в этом отделе ЖКТ количество бактерий достигает 10^{13} КОЕ на миллилитр. Желудок и тонкая кишка имеют низкую обсемененность в норме не превышающую 10^3 – 10^5 КОЕ/г. Обсемененность содержимого подвздошной кишки может увеличиваться до КОЕ/г по направлению к слепой кишке. В микробной популяции доминируют анаэробные формы над аэробными в соотношении 1000:1 с родовой принадлежностью к бактериоидам, бифидобактериями, фузобактериями, эубактериями, клостридиями, пептострептококкам. Большинство микроорганизмов локализовано в толстой кишке и составляет 10^{10} – 10^{12} КОЕ/г микробных тел в одном миллилитре кишечного содержимого.

В проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта преобладают биологические формы с более высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Снижение окислительно-восстановительного потенциала микроорганизмов с пропорциональным увеличением анаэробных форм также происходит по ходу желудочно-кишечного тракта. Из нескольких сотен видов бактерий, населяющих кишечник, количественно преобладают бифидобактерии и бактериоиды, доля которых составляет 25 и 30 % соответственно по отношению к общему количеству анаэробных бактерий.

До рождения ребенка его желудочно-кишечный тракт не населен бактериями. В момент рождения происходит быстрая колонизация кишечника ребенка бактериями, входящими в состав интестинальной и вагинальной флоры матери. В результате образуется сложное сообщество микроорганизмов, состоящее из бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий, клостридий и грамположительных кокков. После этого состав микрофлоры подвергается изменениям в результате действия нескольких факторов окружающей среды, важнейшим из которых является питание ребенка.

Основные факторы формирования микробиоценоза:

- до и во время родов:
 - генетические;
 - микрофлора матери;
 - микрофлора медперсонала;
 - госпитальная микрофлора;
 - медикаменты;
- после рождения ребенка:
 - состав грудного молока;
 - состав искусственной смеси;
 - про- и пребиотики пищи.

Существует несколько фаз становления микробной флоры:

I фаза — асептическая (в момент рождения, характеризуется стерильным меконием);

II фаза — транзиторная (первые 2–3 дня заселения пищевого канала микроорганизмами, при отсутствии формирования постоянной флоры);

III фаза — трансформации и пролиферации (бифидофлора становится основой микробного пейзажа).

ПРЕДСТАВИТЕЛИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

Микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника, колонизируют как просвет кишечного тракта, так и поверхность слизистой оболочки.

Грамположительные облигатно-анаэробные бактерии

Бифидобактерии — являются наиболее значимыми представителями облигатных бактерий в кишечнике детей и взрослых. Это анаэробные бактерии, морфологически представляющие собой крупные грамположительные неспорообразующие палочки ровной или слегка изогнутой формы. Концы палочек у большинства бифидобактерий раздвоены, но могут быть также утонченными или утолщенными в виде шаровидных вздутий. Среди

различных видов бифидобактерий у детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают *Bifidobacterium bifidum*. Большая часть бифидобактерий располагается в толстой кишке, являясь ее основной пристеночной и просветной микрофлорой. Бифидобактерии присутствуют в кишечнике на протяжении всей жизни человека, у детей они составляют от 90 до 98 % всех микроорганизмов кишечника в зависимости от возраста. Доминирующее положение в микробном пейзаже кишечника у здоровых новорожденных детей, находящихся на естественном вскармливании, бифидофлора занимает к 5–20-му дню после рождения. В норме количество бифидобактерий у грудных детей составляет 10^9 – 10^{10} КОЕ/г фекалий, у детей старшего возраста и у взрослых — 10^8 – 10^9 КОЕ/г.

Бифидобактерии выполняют разные функции:

- осуществляют путем ассоциации со слизистой оболочкой кишечника физиологическую защиту кишечного барьера от проникновения микробов и токсинов во внутреннюю среду организма;

- обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условнопатогенным микроорганизмам за счет выработки органических жирных кислот;

- участвуют в утилизации пищевых субстратов и активизации пристеночного пищеварения;

- синтезируют аминокислоты и белки, витамин К, пантотеновую кислоту, витамины группы В: тиамин, рибофлавин, никотиновую кислоту, фолиевую кислоту, пиридоксин и цианкобаламин;

- способствуют усилению процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина Д;

- участвуют в реакциях клеточного иммунитета, препятствуют деградации секреторного иммуноглобулина А, стимулируют интерферонобразование и вырабатывают лизоцим.

Бифидобактерии могут быть резистентны к пенициллину, стрептомицину, рифампицину. Заболевания, вызванные бифидобактериями неизвестны.

Лактобактерии — являются облигатной микрофлорой, представляют собой грамположительные, палочковидные бактерии с выраженным полиморфизмом, располагающиеся цепочками или поодиночке, неспорообразующие. Род лактобактерий включает 44 вида.

Лактофлора заселяет организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде. Средой обитания лактобацилл являются различные отделы желудочно-кишечного тракта, начиная с полости рта и кончая толстой кишкой, где они поддерживают рН на уровне 5,5–5,6. Присутствуя постоянно в организме, в ряде периодов в жизни девочек и женщин репродуктивного возраста, они являются преобладающей флорой вульвы и вагины. Лактофлору удается обнаружить в молоке человека и животных. У здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, лактобактерии

обнаруживаются в количестве 10^6 – 10^7 КОЕ/г исследуемого материала. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, уровень лактобактерий часто бывает более высоким, достигая 10^8 КОЕ/г исследуемого материала. У 73 % взрослых людей лактобактерии выявляются в количестве 10^9 КОЕ/г исследуемого материала, а у лиц, использующих строгую вегетарианскую диету, лактобактерии определялись в 95 % случаях в количестве 10^{11} КОЕ/г исследуемого материала.

Лактобактерии в процессе жизнедеятельности вступают в сложное взаимоотношение с другими микроорганизмами, в результате чего, подавляются гнилостные и гноеродные условнопатогенные микроорганизмы, в первую, очередь протеи, а также возбудители острых кишечных инфекций. В процессе нормального метаболизма они способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим, другие вещества с антибиотической активностью: реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин. Лактобациллам отводится иммуномодулирующая роль, в том числе стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов и образование интерферонов, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа. В желудке и тонкой кишке лактобациллы в кооперации с организмом хозяина являются основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности. Лактобактерии часто обладают резистентностью к пенициллину и ванкомицину.

Эубактерии — грамположительные, неспорообразующие, полиморфные палочковидные бактерии или коккобациллы, строгие анаэробы. Эти микроорганизмы редко встречаются у детей в период грудного вскармливания, однако, у детей, находящихся на искусственном вскармливании, бактерии, принадлежащие к этому роду, могут выявляться в большом проценте случаев в количествах 10^{10} КОЕ/г исследуемого материала, и более характерных для взрослых здоровых людей. Роль этих бактерий до настоящего времени недостаточно ясна, но установлено, что *E. lentum* участвуют в реакциях трансформации холестерина в копростанол. Другие виды эубактерий принимают участие в деконъюгации желчных кислот.

Пептострептококки — неферментирующие грамположительные анаэробные стрептококки. Принадлежат к облигатной микрофлоре кишечника. Так же, как и эубактерии, они редко встречаются у детей в период грудного вскармливания, но у детей, получающих искусственное питание, их количество может достигать от 10^9 КОЕ/г исследуемого материала. В микрофлоре кишечника взрослых здоровых людей их численный уровень равен от 10^9 до 10^{10} КОЕ/г исследуемого материала. В процессе жизнедеятельности пептострептококки образуют водород, который в кишечнике превращается в перекись водорода, что способствует поддержанию pH 5,5 и ниже, участвуют в протеолизе молочных белков, ферментации углеводов. Не обладает гемолитическими свойствами. Попадая в результате

транслокации в несвойственные им места обитания, они могут становиться этиологическим фактором различных инфекций. Часто они высеваются при септицемии, остеомиелитах, гнойных артритов, аппендицитах и других глубоких абсцессах, занимая, по разным оценкам, второе место в группе анаэробных бактерий по частоте обнаружения в патологическом материале. Наряду с другими анаэробами, они выявляются при гингивитах и парадонтозах.

Клостридии — грамположительные, спорообразующие, часто подвижные палочковидные бактерии, строгие анаэробы. Подвижность осуществляется за счет перитрихально расположенных жгутиков. Они относятся к факультативной части нормальной микрофлоры кишечника. Эти бактерии принимают участие в деконъюгации желчных кислот. Кроме того, многие лецитиназонегативные клостридии участвуют в поддержании колонизационной резистентности, подавляя размножение в кишечнике патогенных клостридий. С другой стороны, некоторые клостридии при расщеплении белков могут давать токсические продукты обмена. При снижении резистентности организма они могут становиться причиной эндогенной инфекции. В кишечнике новорожденных эти бактерии появляются к 6–7 дню жизни и могут достигать уровня 10^6 – 10^7 КОЕ/г исследуемого материала. В последующем у детей, находящихся на естественном вскармливании, лецитиназонегативные клостридии выявляются лишь у 50 % детей, и их уровень в норме не превышает 10^6 КОЕ/г исследуемого материала. У детей, вскармливаемых искусственно, количество этих микроорганизмов часто превышает норму и доходит до 10^7 – 10^8 КОЕ/г исследуемого материала, при этом у них нередко можно обнаружить *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*, способные вырабатывать энтеротоксины. Кроме того, *C. difficile* являются этиологическим фактором псевдомембранозного колита, который часто возникает на фоне лечения антибиотиками. Антибиотики, подавляя нормальную микрофлору кишечника, особенно уровень нетоксигенных клостридий, приводят к избыточному размножению *C. Difficile*. У взрослых уровень клостридий может составлять 10^6 – 10^7 КОЕ/г исследуемого материала для лецитиназонегативных клостридий и менее 10^4 – 10^5 КОЕ/г исследуемого материала для лецитиназопозитивных клостридий. Однако это равновесие изменяется у людей пожилого возраста. После 65–70 лет часто обнаруживается увеличение количества клостридий на фоне снижения уровня бифидобактерий. Кроме того, повышение уровня клостридий происходит при несбалансированной диете с преобладанием в пищевом рационе мясной пищи.

Грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии

К бактериям, входящим в эту группу и относящихся к эндогенной флоре кишечника человека, прежде всего, относят бактероиды, фузобактерии и вейлонеллы. Необходимо отметить, что бактерии относящиеся к ро-

дам *Porphyromonas* и *Prevotella*, которые часто изолируются из ротовой полости человека, также могут быть выделены из кишечника здорового человека.

Бактероиды — грамотрицательные, неспорообразующие, полиморфные палочки, строгие анаэробы. Наравне с бифидобактериями колонизируют кишечник новорожденных к 6–7 дню жизни. Во время грудного вскармливания они выделяются приблизительно у 50 % детей, и их уровень, уступая уровню бифидобактерий, не превышает в норме 10^9 КОЕ/г исследуемого материала. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, бактероиды высеваются, в большом проценте случаев, в количестве 10^{10} КОЕ/г. У взрослых в норме уровень бактероидов достигает 10^9 – 10^{10} КОЕ/г исследуемого материала. Роль бактероидов до конца не выяснена, но установлено, что они принимают участие в пищеварении, расщепляют желчные кислоты, участвуют в процессах липидного обмена.

Фузобактерии — грамотрицательные, неспорообразующие, полиморфные палочковидные бактерии. Строгие анаэробы. Они характерны для микрофлоры кишечника взрослых людей, у которых эти микроорганизмы обнаруживаются в концентрации 10^8 – 10^{10} КОЕ/г исследуемого материала. Фузобактерии нередко выделяются из патологического материала при гнойных осложнениях различной локализации. При этом вид *F. necrophorum* наиболее часто встречающийся. Бактерии этого вида способны секретировать лейкотоксин и фактор агрегации тромбоцитов, ответственный за тромбозы при тяжелых септицемиях.

Вейлонеллы — грамотрицательные облигатно-анаэробные кокки. Их уровень у детей первого года жизни не превышает 10^5 КОЕ/г исследуемого материала, причем они выделяются менее чем у 50 % детей. С другой стороны, у детей, получающих искусственное питание, их находят значительно чаще в концентрациях, нередко превышающих 10^8 КОЕ/г исследуемого материала. Вейлонеллы — это бактерии, слабо сбраживающие сахара и способные к редукции нитрата, обладают сложными пищевыми потребностями. Их отличительной чертой является способность к продукции газа, часто в больших количествах, что при их избыточном размножении в кишечнике может вызывать диспепсические расстройства.

Факультативно-анаэробные микроорганизмы

Эшерихии — грамотрицательные подвижные палочки, входящие в семейство *Enterobacteriaceae*. Количество незначительно по сравнению с доминирующими, неспорообразующими анаэробами (бифидобактериями, лактобактериями, бактероидами). Количественный уровень эшерихий у здорового человека составляет менее 0,01 % от общего числа наиболее важных представителей нормальной микрофлоры. В кишечнике человека эшерихии появляются в первые дни после рождения, сохраняясь в течение жизни человека на уровне 10^7 – 10^8 КОЕ/г исследуемого материала.

Основные функции эшерихий в организме:

- способствуют гидролизу лактозы;
- участвуют в продукции витаминов, в первую очередь, витамина К, группы В;
- вырабатывает колицины — антибиотикоподобные вещества, тормозящие рост энтеропатогенных кишечных палочек;
- стимулирует антителообразование и оказывает мощное иммуномодулирующее действие;
- способствует активации системного гуморального и местного иммунитета;

Вызывая постоянное антигенное раздражение системы местного иммунитета, эшерихии поддерживают его в физиологически активном состоянии: они инициируют в кишечнике синтез секреторных иммуноглобулинов, способных за счет перекрестных реакций взаимодействовать с патогенными микроорганизмами, относящимися к семейству энтеробактерий, и препятствует их проникновению в слизистую оболочку стенки кишки.

Наряду с полезными свойствами многие штаммы эшерихий обладают целым рядом патогенных свойств. Процент энтеропатогенных штаммов эшерихий в испражнениях здоровых людей составляет от 9,1 до 32,4 %. Патогенные варианты могут вызывать колиэнтериты, холероподобные и дизинтериеподобные заболевания. Нередки случаи, когда кишечные палочки в ассоциации со стафилококками или другими условнопатогенными микроорганизмами являются причиной внутрибольничных инфекций в хирургических, гинекологических клиниках и в отделениях для новорожденных. При этом госпитальные штаммы часто обладают множественной резистентностью к антибиотикам. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, более восприимчивы к колиэнтеритам, которые могут быть обусловлены эндогенными эшерихиями.

Важным диагностическим критерием для оценки степени тяжести дисбиоза кишечника является определение количества гемолизинпродуцирующих и лактозонегативных кишечных палочек. В норме эшерихий с такими свойствами выявляются только у 2% обследуемых в количестве, не превышающем 10^4 КОЕ/г. При дисбактериозе кишечника они могут выделяться с частотой выше 40–50%, причем их уровень нередко значительно превосходит уровень нормальных лактозопозитивных негемолизинпродуцирующих кишечных палочек. С другой стороны, резкое уменьшение количества нормальных эшерихий, возникающее, в некоторых случаях, при дизентерии, должно расцениваться как состояние микрофлоры, требующее коррекции.

Другие представители семейства *Enterobacteriaceae*: клебсиеллы, протей, морганеллы, энтеробактеры, цитробактеры, серрации и др. являются условно-патогенными микроорганизмами. Они могут входить в состав факультативной микрофлоры кишечника в количестве, не превышающем 10^4 КОЕ/г.

Снижение резистентности организма человека, обусловленное различными факторами, как например, антибиотикотерапией, гормональной терапией, применением цитостатиков способствуют реализации патогенных свойств этих микроорганизмов, что приводит, в свою очередь, к развитию диареи и других синдромов, связанных с нарушением микрофлоры.

Пропионовые бактерии — грамположительные бактерии. Это «одомашненные» микроорганизмы, с давних пор используемые в сыроделии.

Пробиотические свойства пропионовокислых бактерий связаны с:

- образованием полезных метаболитов и антимикробных компанентов;
- антимутагенными свойствами;
- с бета-галактозидазой — ферментом, расщепляющим лактозу, источником которого они являются;
- способствованием росту бифидобактерий;
- образованием в значительных количествах низкокалорийного сахара — трегалозы;
- присутствием в их биомассе микроэлементов в количестве (мг/кг) Mn (267), Cu (102), Fe (535), что превышает их содержание в биомассе молочных и бифидобактерий;
- снижением активности ферментов бета-глюкоронидазы, нитроредуктазы, азотредуктазы, под действием которых фекальные проканцерогены превращаются в активные формы канцерогенов.

Кроме того, они образуют и аккумулируют NO при восстановлении нитратов и нитритов. Окись азота имеет значение для многих жизненных функций, таких как невротрансмиссия, расширение сосудов, перистальтика кишечника, защита слизистой оболочки. Хронические кишечные нарушения могут быть связаны с недостаточным образованием окиси азота в организме.

Продемонстрирована антимутагенная активность пропионовокислых бактерий против мутаций, индуцированных 4-нитрохинолином и нитрозогуанидином (точечные мутации), а также 9-аминоакридином и альфа-нитрофлуореном (мутации сдвига рамки считывания). Учитывая тот факт, что многие продукты, которые мы потребляем в пищу, то или иное количество мутагенов (особенно при поджаривании пищи, употреблении заплесневелых продуктов), антимутагенные свойства пропионовокислых бактерий трудно переоценить. Пропионовокислые бактерии образуют и выделяют бифидогенные метаболиты, способствующие росту ряда штаммов бифидобактерий. Причем, это влияние взаимообразно.

Эффективные пробиотические бактерии должны обладать хорошей адгезией и способностью сохранять жизнеспособность, несмотря на множество неблагоприятных факторов, включая кислоты и ферменты желудка, соли желчных кислот и ферменты тонкого кишечника, а также антагонистическое действие других бактерий. В модельных экспериментах показано, что уровень адгезии пропионовых бактерий составляет 0,2–0,6 % от

всех внесенных бактерий. У лактобацилл и бифидобактерий уровень адгезии гораздо выше: от 1,3 до 24,3 %. Установлено, что адгезию пропионовых бактерий можно увеличить путем их предварительной коагрегации с другими пробиотическими бактериями. Устойчивость пропионовых бактерий к кислоте и солям желчных кислот удалось увеличить путем предварительной адаптации к указанным стрессовым факторам.

Стафилококки — грамположительные кокки, они колонизируют кишечник с первых дней жизни новорожденного и в последующем присутствуют практически во всех отделах желудочно-кишечного тракта. На первом году жизни их уровень как у детей, вскармливаемых грудью, так и у детей, находящихся на искусственном вскармливании, в норме колеблется от 10^4 до 10^5 КОЕ/г. Причем эти показатели относятся, исключительно, к непатогенным видам стафилококков и, прежде всего, к *Staphylococcus epidermidis*, который, наиболее часто, встречается в кишечнике человека. В последующем их количество понижается, и у детей более старшего возраста, как и у взрослых, их уровень в норме не превышает 10^3 – 10^4 КОЕ/г. В кишечнике здорового человека также могут обнаруживаться стафилококки, относящиеся к виду *S. aureus*, но их количество в норме не должно быть выше 10^2 КОЕ/г исследуемого материала. Присутствуя в кишечнике в небольших концентрациях, стафилококки, обладающие патогенными свойствами, не вызывают формирования патологических процессов до тех пор, пока в результате каких-либо неблагоприятных воздействий не снижается резистентность макроорганизма. Развитие стафилококковых инфекций возможно и в случае передачи этих бактерий от «здоровых» носителей людям со сниженной резистентностью: от персонала медицинских учреждений пациентам, от матери к ребенку, например, при грудном вскармливании. Во многих случаях, патогенные стафилококки, относящиеся к нозокомиальным штаммам, являются устойчивыми к действию антибиотиков, чем часто объясняется отсутствие положительного эффекта от проводимой антибактериальной терапии. *S. aureus* может быть причиной воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, пищевых отравлений, септических процессов.

Стрептококки — грамположительные кокки. Основными представителями этого рода являются энтерококки: *Enterococcus faecalis* и *E. Faecium*. У новорожденных они высеваются уже с первых дней жизни, и в последующем на первом году, у детей, находящихся на грудном вскармливании, их уровень, оставаясь стабильным, колеблется от 10^6 до 10^7 КОЕ/г. С другой стороны, в том случае, когда ребенок получает искусственное вскармливание, количество этих микроорганизмов может превышать норму и достигать до 10^8 – 10^9 КОЕ/г исследуемого материала. В кишечнике взрослых здоровых людей их количество составляет 10^7 – 10^8 КОЕ/г. Причем *E. faecium* обладает менее патогенным действием, чем *E. Faecalis*. Колонизируя по-

верхность кишечника и вырабатывая в процессе сбраживания углеводов молочную кислоту, кишечные стрептококки закисляют среду обитания и, таким образом, участвуют в поддержании колонизационной резистентности на оптимальном уровне. Однако их излишнее размножение, сопряженное со снижением уровней облигатных представителей микрофлоры кишечника при дисбиозах различной этиологии, может приводить к развитию эндогенных инфекционных процессов.

Бациллы — грамположительные, палочковидные, спорообразующие бактерии. Благодаря своим спорам, обеспечивающим им высокую резистентность к внешней среде, эти организмы распространены практически повсюду. Их основная экологическая ниша — это почва. Часто бациллы обнаруживают в воде и в продуктах питания, через которые они попадают в пищеварительный тракт человека. Основным видом, обнаруживаемым в кишечнике человека, является *Bacillus subtilis*, иногда можно выделить *Bacillus cereus*. Однако, при попадании в кишечник в больших концентрациях бациллы способны вызывать пищевые токсикоинфекции. Они редко высеваются у здоровых детей, находящихся на естественном вскармливании, в количествах, не превышающих 10^2 – 10^3 КОЕ/г исследуемого материала. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, бациллы могут быть обнаружены в 50 % случаев в количестве, достигающем 10^8 – 10^9 КОЕ/г исследуемого материала. У взрослых здоровых людей уровень бацилл в норме не должен превышать 10^4 КОЕ/г исследуемого материала.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* редко обнаруживаются у здоровых людей и взрослых. Их уровень в норме не может превышать 10^4 КОЕ/г испражнений. Однако, в каждом конкретном случае обнаружение дрожжеподобных грибов даже в небольшом количестве, особенно у детей младшего возраста и у больных со сниженной иммунной резистентностью, должно сопровождаться клиническим обследованием с целью исключения кандидозов. Основными видами, которые наиболее часто обнаруживаются при обследовании микрофлоры кишечника, являются *C. albicans* и *C. tropicalis*.

Как видно из изложенного выше материала, ни одна из функций организма не может быть реализована без участия микрофлоры. Создавая кислую среду, благодаря образованию органических кислот и снижению pH среды толстой кишки до 5,3–5,8, симбионтная микрофлора препятствует размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника. Бифидо- и лактобактерии, обладая выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных бактерий, регулируют количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, замедляют рост и размножение в нем патогенных и условно-патогенных микробов.

Антагонистическую активность кишечной микрофлоры обеспечивают ряд факторов.

Кишечные сапрофиты по сравнению с патогенными бактериями:

- содержат большее количество ферментов, более активно размножаются и легче утилизируют питательные вещества и кислород;
- вырабатывают разнообразные бактерицидные и бактериостатические вещества, в том числе антибиотикоподобные;
- способствуют ферментативному перевариванию пищевых ингредиентов, расщепляя белки, жиры высокомолекулярные углеводы;
- не всосавшиеся в тонкой кишке белки и углеводы в слепой кишке подвергаются более глубокому бактериальному расщеплению, преимущественно, кишечной палочкой и анаэробами;
- выполняют детоксикационную функцию: инактивируют энтерокиназу, щелочную фосфатазу;
- способствуют расщеплению целлюлозы;
- играют важную роль на конечных этапах метаболизма холестерина и желчных кислот. Превращение холестерина в невсасываемый в толстой кишке копростопол происходит при участии сапрофитов;
- участвуют в метаболизме холестерина, способствуя его превращению в желчные кислоты, и трансформации билирубина в стеркобилин и уробилин;
- стимулируют перистальтику кишечника, оптимизируют эвакуацию кишечного содержимого.

ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

Нормальная микрофлора кишечника оказывает многостороннее положительное влияние на организм человека. Доказано, что нормальная микрофлора кишечника выполняет защитную, регуляторную, пищеварительную, гомеостатическую, метаболическую, детоксикационную, иммуномодулирующую функции. Нормальная микрофлора кишечника обеспечивает:

- колонизационную резистентность слизистой оболочки кишечника;
- детоксикационную функцию (инактивацию энтерокиназы, щелочной фосфатазы);
- возрастное становление местного и системного иммунитета;
- поддерживает функционирование эпителиального барьера кишечника;
- регулирует функции гуморального и клеточного иммунитета, стимулирует образование иммуноглобулинов, альфа-интерферона, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа, влияет на образование секреторного иммуноглобулина А, синтез витаминов К, В12, фолиевой кислоты, биотина, тиамина, пиридоксина, цианкоболамина, рибофлавина, пантотеновой кислоты, антибиотических и других веществ;
- участвует в кишечном пищеварении (расщепляет сложные полисахариды, не переваренные в тонком кишечнике, соли желчных кислот, способствует всасыванию питательных веществ);

— оказывает положительное влияние на всасывание ионов кальция, железа, витамина Д и гастроинтестинальный транзит, включая ряд прямых и непрямых механизмов, в том числе изменение рН, образование летучих жирных кислот и др.

Особое внимание заслуживает способность нормофлоры кишечника оказывать иммуномодулирующее действие.

Уже ни у кого не вызывает дискуссии тот факт, что нормальная микрофлора кишечника является важнейшим компонентом экологической системы и принимает непосредственное участие в иммунофизиологической регуляции многих процессов, направленных на поддержание иммунологического гомеостаза.

Представители нормофлоры оказывают выраженное модулирующее действие на иммунные функции макроорганизма, в том числе кишечника. Ассоциация и колонизация эпителия кишечника и стимуляция М-клеток пейеровых бляшек лактобациллами приводит к стимуляции лимфоидной ткани, усилению врожденных иммунных реакций, клеточного и гуморального иммунного ответа, активации продукции цитокинов. Доказано влияние лактобацилл на иммунокомпетентные клетки. Лактобациллы стимулируют дифференцировку Т-клеток в сторону супрессорного и цитотоксического фенотипов, которые имеют значение для развития клеточноопосредованных иммунных реакций. Отмечаются такие свойства лактобацилл, как способность активировать экспрессию генов противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов 6, 8, 12 (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), фактора некроза опухоли и интерферонов клетками пейеровых бляшек.

Лактобациллы способствуют повышению уровня интерферона в сыворотке крови, а также индуцируют выработку интерферонов альфа и гамма клетками пейеровых бляшек, селезенки и тимуса. Важнейшим механизмом взаимодействия лактобацилл с организмом человека, направленным на поддержание гомеостаза, является их способность активировать продукцию цитокинов, которые являются медиаторами межклеточного взаимодействия при иммунном ответе. Лактобациллы активируют также клетки моноцитарно-макрофагального ряда и, таким образом, способствуют образованию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО гамма).

Последние, помимо участия в воспалительной реакции, усиливают пролиферацию лимфоцитов. В частности, ИЛ-1 опосредует запуск иммунного ответа, благодаря вовлечению в процесс Т-хелперов (Th2). В-клетки — это главная мишень ИЛ-6, так как они являются кофактором их пролиферации. Аналогичные функции принадлежат и фактору некроза опухолей альфа (ФНО альфа). Интерлейкин 6 (ИЛ-6) может индуцировать синтез ИЛ-4, который важен для дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2. Лактобациллы могут стимулировать Т-клеточную дифференцировку в сторону Th1 путем усиления продукции противовоспалительных цитоки-

нов ИЛ-1, ФНО альфа и ИЛ-18, которые реализуют это направление посредством активации ИНФгамма. При этом повышается фагоцитарная активность макрофагов, моноцитов и гранулоцитов; стимулируется пролиферация плазматических клеток; увеличивается уровень sIgA; индукция синтеза интерферона и других цитокинов; стимулируются клеточные механизмы защиты.

В настоящее время накоплено много научной информации о том, что микрофлора кишечника оказывает существенное влияние на местный и системный иммунитет. Доказано, что антигены нормофлоры играют ключевую роль для созревания иммунной системы. Установлено, что введение бактерий-комменсалов сопровождается иммунным ответом в виде увеличения количества внутриэпителиальных лимфоцитов. Эффект кишечной микрофлоры обусловлен также влиянием НМК на дифференцировку Т-супрессоров в пейеровых бляшках. Установлено, что НМК играет важную роль в формировании толерантности к пищевым аллергенам, что связывают с ее влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов (Th1 и Th2) и их отношения. Обсуждаются и многие другие пути влияния НМК на иммунитет.

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ МИКРОЭКОЛОГИИ КИШЕЧНИКА

Термин «дисбактериоз» впервые введен в 1916 г. для обозначения снижения антагонистических функций кишечной микрофлоры. При самых разнообразных неблагоприятных воздействиях на организм хозяина: стрессах, экстремальных ситуациях, продолжительных физических, психоэмоциональных нагрузках, проживании в экологически неблагополучных местах, общем или локальном облучении, профессиональных контактах с антибиотиками, цитостатиками, гормонами, применении антибиотиков с лечебной целью, резком изменении диеты, при патологических состояниях и процессах в кишечнике или при анатомо-физиологических изменениях в пищеварительном тракте, понижением иммунного статуса и других причинах происходят количественные и качественные нарушения нормальной микрофлоры кишечника. Эти изменения микрофлоры кишечника могут быть кратковременными и исчезать после устранения фактора, оказывающего неблагоприятное воздействие на организм человека. Кратковременные изменения микрофлоры кишечника называют «дисбактериальными реакциями». Более стойкие и выраженные качественные и количественные изменения нормальной микрофлоры обозначают как «дисбактерия». Однако дисбактерия микрофлоры кишечника не обозначает наличие дисбиоза экосистемы, компонентами которой являются организм человека, его микрофлора и окружающая среда и, соответственно, развития заболевания человека.

Дисбиоз представляет собой состояние экосистемы, при котором происходят нарушения функционирования ее составных частей и механизмов

их взаимодействия. Результатом этого является развитие заболевания. Микрофлора кишечника называется «дисбиотической» в том случае, если выраженные и стабильные качественные и количественные изменения в ее составе сопровождаются появлением ряда клинических симптомов болезни. Дисбактериоз кишечника отражает состояние бактериальных форм представителей микрофлоры при ее существенных и стойких изменениях.

Формирование дисбиозов кишечника различной этиологии проявляется резким снижением, вплоть до полного исчезновения, бифидобактерий и лактобактерий и выраженным увеличением условно-патогенных микроорганизмов, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae* (клебсиелл, цитробактеров, энтеробактеров, протеев, лактозонегативных и гемолизинпродуцирующих эшерихий), псевдомонад. Эти бактерии становятся доминирующими в микрофлоре кишечника. Выражено повышаются уровни энтерококков и других стрептококков, коагулазонегативных стафилококков, дрожжеподобных грибов, лецитиназопозитивных клостридий, бацилл, происходят качественные и количественные изменения среди бактериоидов, фузобактерий и анаэробных кокков, проявляющиеся в увеличении тех видов, которые в норме не являются доминирующими. Параллельно с этим происходит контаминация тонкой кишки «фекальными» микроорганизмами, обладающими патогенными свойствами и распространение их за пределы кишечника (транслокация), с последующим заселением внутренних органов и других не характерных для них ниш, в которых даже безвредные микробы, такие как лактобактерии, могут иногда вызывать формирование патологических процессов. Бактериальная контаминация тонкой кишки способствует развитию различных патологических состояний, проявляющихся в виде таких синдромов как малабсорбция, стеаторея и другие. Нарушение нормальной микрофлоры кишечного тракта при дисбиозах приводит к функциональным изменениям и соматическим нарушениям в кишечнике. В результате снижения уровня бифидобактерий нарушаются процессы пищеварения: всасывание питательных веществ, усвоение железа, кальция, синтеза эндогенных витаминов; утрачивается способность к активации различных ферментов и их субстратов в кишечном содержимом, развивается гипопроteinемия и бактериемия. Элиминация лактобактерий приводит к сдвигу pH в кишечнике в щелочную сторону и снижению уровня ферментативной активности этих микроорганизмов в кишечнике, что ведет к торможению процессов утилизации организмом человека биологически активных соединений. Уменьшение количества бифидобактерий и лактобактерий понижает, в значительной степени, устойчивость кишечника к заселению его условно-патогенными микроорганизмами, присутствующими в норме в небольших количествах в толстой кишке у людей. Условно-патогенные бактерии, в свою очередь, вызывают нарушение всасывания углеводов, жирных кислот, аминокислот, азота, витаминов, успешно конкурируют с организмом хозяина за утилизацию и усвоение питательных веществ, поступающих с пищей. Продукты

метаболизма и токсины условно-патогенных бактерий снижают детоксикационную способность печени, нарушают проницаемость кишечной стенки, подавляют регенерацию слизистого слоя кишки, тормозят перистальтику и приводят к развитию диспепсического синдрома, диареи.

Таким образом, дисбиоз — это не только количественные и качественные изменения кишечной микрофлоры. Под **дисбиозом** кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся:

- симптомами поражения кишечника;
- изменением качественного и(или) количественного состава нормальной микрофлоры;
- транслокацией различных видов микрофлоры в несвойственные биотипы;
- избыточным ростом микрофлоры.

Сегодня дисбиоз кишечника рассматривают как следствие или осложнение какой-либо патологии и усилия врачей должны быть направлены на выявление и устранение причин его возникновения. И не случайно этот термин «дисбиоз» отсутствует в регистре Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-Х).

Изменение состава микрофлоры не всегда требует коррекции. Ее следует проводить только при наличии клинических проявлений: нарушении пищеварения и всасывания питательных веществ, метаболизма, секреции, проницаемости кишечного барьера, иммунитета, моторики кишечника, репаративных процессов.

В норме избыточному росту бактерий в тонкой кишке препятствуют:

- нормальная секреция соляной кислоты (предотвращает размножение бактерий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта);
- илеоцекальный клапан (предупреждает поступление бактерий из толстой кишки в тонкую);

Ведущая роль в формировании дисбиоза принадлежит нарушению популяционного уровня бифидо-, лакто- и эубактерий. Условно-патогенные бактерии, колонизирующие слизистую оболочку кишечника, вызывают нарушение всасывания углеводов, жирных кислот, аминокислот, азота, витаминов, конкурируют с микроорганизмами полезной флоры за участие в ферментации и усвоении питательных веществ, поступающих с пищей. Продукты метаболизма (индол, скатол, сероводород и др.) и токсины, продуцируемые условно-патогенными бактериями, снижают детоксикационную способность печени, усугубляют симптомы интоксикации, подавляют регенерацию слизистой оболочки, способствуют образованию опухолей, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспепсического синдрома.

Микрофлора при дисбиозе не способна выполнять в полном объеме физиологические функции, присущие нормальной микрофлоре, прежде всего, противостоять колонизации кишечника экзогенными патогенными микроорганизмами.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТОЯНИЕ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ

На количественное и качественное состояние нормофлоры влияет множество факторов экзогенной и эндогенной природы.

Экзогенные:

- профессиональные (промышленные яды);
- санитарно-гигиенические;
- физические и химические;
- ионизирующее излучение;
- климатогеографические и экологические;

Эндогенные:

- иммунные нарушения;
- стрессовые состояния;
- соматические заболевания (патология кишечника, желчного пузыря и желчевыводящих путей, печени и поджелудочной железы, атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, состояния после резекции желудка);
- инфекционные болезни;
- ишемия кишечника;
- ревматические заболевания, склеродермия, СКВ и другие заболевания соединительной ткани;
- сахарный диабет;
- пожилой и старческий возраст;
- нерациональное питание;
- голодание;
- медикаментозное воздействие (антибиотики, НПВП, сульфаниламиды, наркотические, местноанестезирующие, обволакивающие, адсорбирующие препараты, другие лекарственные средства могут изменять моторику кишечника, нарушать образование муцина).

Следствием широкого применения антибиотиков, не всегда оправданного, является распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Причинами дисбиоза могут быть заболевания желудка, протекающие с ахлоргидрией кишечника, поджелудочной железы, печени и почек. В результате — 12-фолиеводефицитная анемия, злокачественные новообразования, резекция желудка и тонкой кишки, нарушение перистальтики, в частности, стаз в толстом кишечнике.

СОСТОЯНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕННЫ НАРУШЕНИЯМИ СОСТАВА И ФУНКЦИЙ НОРМАЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

К состояниям, обусловленным нарушениями состава и функций нормальной кишечной микрофлоры, относятся:

- диарея, запор, колит, синдром мальабсорбции;
- гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушения тонуса сосудов;
- гипо- и гиперхолестеринемия;
- ревматоидный артрит, другие поражения суставов и соединительной ткани;
- злокачественные новообразования желудка, толстой кишки;
- кариес;
- мочекаменная болезнь;
- желчнокаменная болезнь;
- острая мезентериальная ишемия;
- бронхиальная астма, дерматиты и другие аллергические заболевания;
- портальная системная энцефалопатия, другие поражения печени;
- суперинфекция различной локализации;
- нарушения менструального цикла;
- снижение эффективности гормональных противозачаточных средств;
- анемия новорожденных.

Вызывает интерес проблема нарушения микроэкологии желудочно-кишечного тракта у больных с *Helicobacter pilori*-ассоциированной патологией. *Helicobacter pilori* ряд ученых рассматривают как комменсала, эволюционирующего вместе с человеком и сосуществующего с макроорганизмом. Но, в определенных ситуациях, *Helicobacter pilori* переходит в статус паразита. У большинства больных с этой патологией в микрофлоре толстой кишки обнаруживают клостридии, кишечную палочку с измененными свойствами. Необходимо также отметить негативное влияние антибиотикотерапии, которую проводят при хеликобактерной инфекции. Как следствие, у таких пациентов чаще высеваются клебсиеллы, протей, грибы рода *Candida*, уменьшается количество бифидобактерий и кишечной палочки.

Нарушения микробиоценоза кишечника являются предвестниками изменений физиологического статуса организма, связанных с угнетением иммунобиологической защиты организма, его аллергизацией, хронической интоксикацией, повышением восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Дисбиозы способствуют затяжному рецидивирующему течению заболеваний, развитию осложнений.

Группы риска развития дисбиозов у детей.

В зависимости от характера неблагоприятного воздействия на организм ребенка могут формироваться группы по развитию дисбиозов кишечника. В различных возрастных группах факторами риска являются:

В периоде новорожденности:

- осложненное течение беременности и родов;
- бактериальный вагиноз и маститы у матери;
- низкая оценка по шкале Апгар и наличие реанимационных мероприятий у новорожденных;
- позднее прикладывание к груди;
- длительное пребывание в родильном доме и возможность заселения кишечника агрессивными штаммами микроорганизмов окружающей среды;
- физиологическая незрелость моторной функции кишечника;
- наличие малых гнойных инфекций у новорожденного.

У детей раннего возраста:

- неблагоприятный преморбидный фон;
- раннее искусственное вскармливание;
- диспепсические нарушения;
- частые ОРВИ на первом году жизни;
- явления диатеза, рахита, анемии, гипотрофии;
- изменения в психоневрологическом статусе ребенка;
- инфекционная или соматическая патология;

У детей дошкольного и школьного возраста:

- нерациональное питание;
- нахождение в закрытых коллективах;
- наличие хронических заболеваний;
- частые ОРВИ;
- аллергические реакции;
- вегетососудистая дистония;
- гормональная перестройка организма и эндокринопатии;

Вне зависимости от возрастной группы:

- кишечные инфекции;
- лечение антибактериальными препаратами;
- длительные гормонотерапия или лечение нестероидными противовоспалительными препаратами;
- оперативные вмешательства;
- стрессорное воздействие.

Дисбиоз кишечника практически всегда имеется у больных с острой и хронической патологией органов пищеварения как инфекционного, так и неинфекционного генеза, при первичных и вторичных иммунодефицитах, манифестных формах кожных и аллергических заболеваний, копростазов различного генеза, проведении химио- или лучевой терапии онкологическим больным.

Таким образом, основными причинами развития дисбиозов являются:

- острые кишечные инфекции бактериальной и вирусной природы;
- желудочно-кишечные заболевания с нарушением двигательной активности желудка и кишечника;
- синдром мальабсорбции;
- антибактериальное лечение, лучевая, химиотерапия при лечении опухолей;
- использование гормональных препаратов;
- воздействие радиоактивных веществ;
- наличие злокачественных новообразований;
- снижение иммунитета;
- хирургическое вмешательство на органах брюшной полости (холестэктомия, резекция желудка или кишки и т. п.);
- неполноценное питание;
- экстремальные воздействия;
- стрессовые воздействия;
- загрязнение окружающей среды (воздух, почва, вода) промышленными отходами;
- резкая смена климата;
- чрезмерная физическая нагрузка;
- злоупотребление процедурами гидромеханического очищения толстого кишечника (сифонные клизмы, гидроколонотерапия и т. п.).

По разным данным дисбиоз кишечника встречается у 70–80 % населения разных возрастных групп.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСБИОЗОВ

(по И. Б. Куваевой, К. С. Ладодо, 1991 г.)

I степень. Характеризуется снижением на 1–2 порядка количества бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки.

II степень. На фоне снижения содержания бифидо- и лактобактерий на 3–4 порядка выявляют увеличение количества условно-патогенных бактерий — стафилококков протей. Условно-патогенная флора приобретает незначительно выраженные гемолитические свойства, т. е. уже способна проявлять агрессивность.

III степень. Характеризуется значительным уменьшением количества анаэробов (бифидо- и лактобактерий — до 10^5 – 10^6) и постепенным увеличением аэробов. Условно-патогенная флора приобретает выраженные агрессивные свойства. На этой стадии в большом количестве выявляют грибы рода *Candida*, протей, клебсиеллы, энтеробактерии, стафилококки.

IV степень. Характеризуется отсутствием бифидобактерий, значительным уменьшением количества лактобактерий и кишечной палочки. Отмечают значительные изменения количественных соотношений обли-

гатных и факультативных микроорганизмов, их биологических свойств, накопление энтеро- и цитотоксинов. Резко угнетаются функции кишечной микрофлоры и, в первую очередь, антагонистическая, что приводит к выраженной активации условно-патогенной флоры, тяжелым нарушениям пищеварения, деструктивным изменениям слизистой оболочки пищеварительного тракта, снижение неспецифической резистентности. Эту степень дисбиоза диагностируют при длительном приеме антибиотиков на фоне цитостатической или гормональной терапии, при рентгеновском облучении органов брюшной полости, малого таза, у пациента с онкологическими заболеваниями или при химиотерапии.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСБИОЗОВ

(по Блохиной-Дорофейчук)

I — снижение количества бифидобактерий и (или) лактобактерий, эшерихий на 1–2 порядка; возможно повышение эшерихий;

II — повышение гемолитических эшерихий или других условно-патогенных микроорганизмов до 10^{5-7} КОЕ/г или обнаружение ассоциаций в 10^{4-5} КОЕ/г;

III — выраженный дефицит лакто- и бифидобактерий; обильный рост ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов 10^{6-7} КОЕ/г и выше;

IV — бактериемия, сепсис.

Эти классификации отражают, в большей степени, количественную оценку состава кишечной (вернее фекальной микрофлоры). Но существует и качественная оценка, предусматривающая определение степени агрессивности, патогенности микробов, то есть способность вырабатывать гемолизины, плазмокоагулянты, лизоцим.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Человек достаточно длительное время может не предъявлять никаких жалоб при наличии дисбиоза кишечника. В таких случаях говорят о компенсированном дисбиозе.

При длительно существующем дисбалансе кишечной микрофлоры развиваются изменения слизистой оболочки, повреждения липопротеинов межклеточных мембран эпителиоцитов, образуются тканевые антигены. Повышенная проницаемость кишечного барьера для макромолекул белковой природы способствует развитию аллергических реакций, непереносимости отдельных пищевых продуктов. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника практически всегда выявляют дисбиоз различной степени выраженности, который, возникая на фоне заболевания, усугубляет его течение.

Специфические проявления дисбиоза кишечника отсутствуют. Однако, анализируя клиническую картину различных заболеваний пищеварительного тракта, можно выделить симптомы, появление которых вызвано дисбалансом микрофлоры:

а) *синдром кишечной диспепсии*:

- метеоризм, урчание, вздутие живота;
- дискомфорт, чувство тяжести;
- боль, чувство распирания;
- неустойчивый стул;

б) *синдром нарушения пищеварения*:

- стеаторея;
- нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (Д, К);
- нарушение водно-электролитного баланса;

в) *астеновегетативный синдром* — обусловлен гипо- и авитаминозом, интоксикацией.

Отражением дисбиоза кишечника в структуре патологии кишечника являются неустойчивый стул (понос или запор, чередование запора с поносом), вздутие живота, урчание; боль спастическая или тупая, ноющая боль в нижней половине живота, пупочной области. Интенсивность боли может снижаться после отхождения газов и дефекации. Нередко возникают диспепсические явления: тошнота, отрыжка, горечь во рту.

Отмечают анемию, гиповитаминозы, остеопороз, нарушение свертывания крови, гипопроотеинемию, возможно уменьшение массы тела. Характерна астения, проявляющаяся слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, нарушением сна, головной болью.

В ряде случаев, наблюдаются дисбиотические нарушения с доминированием какого-либо микроорганизма: грибковый, стафилококковый, протейный, синегнойный, эшерихиозный и различными ассоциациями указанных микроорганизмов.

Стафилококковый дисбиоз характеризуется особой тяжестью: изнуряющими поносами, интоксикацией, уменьшением массы тела.

Грибковый, кандидозный дисбиоз развивается, в основном, у ослабленных больных, приводя к некрозам вплоть до перфорации кишечника.

Дисбиоз, вызванный синегнойной палочкой, отличается упорным течением, резистентностью к антибактериальной терапии, склонностью к генерализации.

Ассоциативные формы дисбиоза отличаются от мономикробных более выраженной агрессивностью, высокой резистентностью к антибактериальной терапии, грубыми структурными изменениями слизистых оболочек пищеварительного тракта. Наиболее неблагоприятными считают ассоциации стафилококка с другими видами микроорганизмов, особенно с кандидами и синегнойной палочкой.

В зависимости от выраженности клинических проявлений дисбиозов выделяют **3 степени**:

I степень — компенсированная;

II степень — субкомпенсированная;

III степень — декомпенсированный.

При первой степени дисбиоза (компенсированной) у детей отмечается снижение аппетита, нестабильность кривой нарастания массы тела, метеоризм, иногда запоры, неравномерная или слабая окраска каловых масс. Чаще всего, это связано с нарушением режима питания, преждевременным введением прикорма или его компонентов, предназначенных для более позднего введения, а также как реакция на пищевые антигены. При исследовании фекалий на микрофлору выявляются изменения в микробиоценозе, соответствующие I микробиологической степени дисбиоза. При истощении компенсаторных механизмов или дополнительно воздействующих на организм ребенка неблагоприятных факторов дисбиоз усиливается и переходит во II степень — субкомпенсированную.

При II степени дисбиоза (субкомпенсированной) определяются следующие клинические симптомы со стороны пищеварительной системы: непостоянный болевой синдром, периодически возникают явления диспепсии (запоры, поносы, метеоризм). Данная степень соответствует II микробиологической степени дисбиоза и характеризуется, в основном, локальной симптоматикой со стороны желудочно-кишечного тракта с клинической картиной энтероколита. Аппетит снижен, дети беспокойны. Стул становится учащенным, разжиженным, зеленоватого цвета с неприятным запахом, с неперевавленными комочками пищи, с примесью слизи, иногда с прожилками крови (сдвиг pH в щелочную сторону). Могут быть минорные проявления общеклинического характера: признаки нерезко выраженной интоксикации, возможен субфебрилитет, склонность к простудным заболеваниям и спорадическим аллергическим реакциям, изменения на кожных покровах. Постепенно развивается синдром гиповитаминоза, анемии, гипокальциемии, которая выражается нефро- и холилитолизом, а также оксалурией. Из фекалий высевается условнопатогенная флора: чаще стафилококк, эшерихии со сниженными ферментативными свойствами, протей, дрожжеподобные грибы или их сочетания.

Деструктивные и дистрофические изменения слизистой оболочки кишечника нарушают барьерную функцию кишечной стенки. Условнопатогенные микробы через слизистую кишечника могут проникать в кровь и внутренние органы, вследствие чего, развивается декомпенсированная степень дисбактериоза. У больных развивается неспецифическая транзиторная бактериемия, бактериурия, бактериохолия. На фоне сниженного иммунного статуса организма формируются очаги эндогенной инфекции с интоксикацией. Эта клиническая степень характеризуется выраженными

симптомами со стороны ЖКТ в виде расстройств моторной, всасывательной и ферментативной его деятельности и манифестными проявлениями дисбактериоза в виде интоксикационного синдрома и вторичного иммунодефицита, сенсебилизация организма ребенка пищевыми аллергенами.

При дисбиозе III степени (декомпенсированном) особенности клинических проявлений зависят от вида условнопатогенных микроорганизмов, преобладающих в микрофлоре кишечника, их токсических метаболитов, накопления энтеротоксинов.

Так, например, стафилококковый дисбиоз протекает у детей до 3-х месяцев по типу энтероколита. Стул жидкий, может быть с примесью крови. У детей других возрастных групп может протекать по типу колита. Интоксикационный синдром выражен умеренно. Такой дисбиоз обычно имеет затяжной характер. Если стафилококковый дисбиоз возникает на фоне острых кишечных инфекций, по поводу которых детям раннего возраста назначались антибиотики, такой дисбиоз может иметь неблагоприятное течение.

Кандидозный дисбиоз при наличии дрожжеподобных грибов рода *Candida* в титрах — 10⁴ КОЕ/г фекалий и выше проявляется бродильной диспепсией, непостоянными болями в кишечнике, метеоризмом. Данные клинические симптомы встречаются у детей всех возрастных групп. Кандидоз проявляется в виде стоматита, глоссита, упорной диареи и анорексии. Кандидозный сепсис характеризуется высокой лихорадкой или стойким субфебрилитетом, поражением кожи и внутренних органов. Исход в кандидосепсис наблюдается у детей с резким снижением уровня иммуноглобулинов G и A, при этом может возникать тяжело протекающий язвенно-некротический процесс в кишечнике.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСБИОЗА И ЕЕ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

В связи с тем, что ключевая роль в развитии дисбиозов кишечника принадлежит микробному фактору, представляющему собой сложную мультикомпонентную систему, обладающую множеством различных свойств, посредством реализации которых она оказывает значимое влияние на состояние организма хозяина, большую важность приобретает своевременное и правильное проведение бактериологической оценки микробного статуса кишечника у пациента.

Обязательно всестороннее обследование пищеварительного тракта, в том числе желудка, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы, тонкой и толстой кишки. С применением контрастной рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки, ирригоскопии, эндоскопического исследования.

Копрологическое исследование

Для оценки переваривания и всасывания жиров, белков и углеводов широко используют копрограмму.

1. Копрологическое исследование.

При дисбиозе, сопровождающемся бродильной диспепсией, количество кала значительно увеличено, характер стула — кашицеобразный, пенистый, реакция — резко кислая; в кале определяются мышечные волокна и жирные кислоты, увеличено количество выделяемых органических кислот. Реакция на крахмал, непереваренную клетчатку и иодофильную флору резко положительные.

При дисбиозе, сопровождающемся гнилостной диспепсией, количество кала увеличено, отмечается его щелочная реакция, резкий гнилостный запах, характер стула жидкий, много мышечных волокон и соединительной ткани. Реакция на крахмал, непереваренную клетчатку, йодофильную флору и слизь положительные. Резко увеличено количество выделяемого аммиака (10–14 усл. ед.)

При дисбиозах, клинически проявляющихся воспалением слизистой оболочки кишечника и сопровождающихся запорами, количество кала уменьшено, характер — в виде «овечьего кала», реакция — щелочная, определяется слизь, много лейкоцитов, клеток кишечного эпителия.

2. Биохимическое исследование кишечного содержимого.

В фекалиях при дисбиозах отмечается увеличение ферментативной активности, связанной с изменением обменных процессов в энтероцитах и метаболизмом микрофлоры. Характерно появление в кале ферментов щелочной фосфатазы и энтерокиназы, которые у здоровых детей в норме инактивируются в толстой кишке.

Одновременно регистрируются изменения содержания углеводов: увеличивается количество фруктозы, а при пролиферативном росте в кишечнике лактозоотрицательной кишечной палочки и симптомах вторичной дисахаридной недостаточности — количество лактозы.

Газово-жидкостная хроматография фекалий при дисбиозе выявляет нарушение в звене анаэробной микрофлоры, регистрирующееся пиками летучих жирных кислот. С помощью газовой хроматографии можно выявить дисбиоз по изменениям количества ароматических веществ в фекалиях: индола, фенола, крезола и скатола.

Несмотря на исключительно высокую эффективность хроматографических методов исследования, они, тем не менее, не получили широкого распространения в клинической практике из-за ограниченной доступности. В связи с этим был разработан и апробирован более простой тест, определяющий протеолитическую активность фекалий (*казеиноволитический тест*) у больных с дисбиозами. Проведенные исследования показали, исключительно, высокую прямую корреляцию протеолитической активности фекалий со степенью дисбиоза.

3. Бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании, прямой кишки при ректороманоскопии, колоноскопии, а также кишечного содержимого и желчи.

Бактериологическое исследование соскоба слизистой оболочки двенадцатиперстной или проксимальной части тощей кишки, а также смывов с данных отделов методом еюноперфузии возможно только при эндоскопическом исследовании желудка и тощей кишки. Анализ позволяет выявить дисбиоз проксимальных отделов кишечника. Показателями являются увеличение степени микробной обсемененности свыше 10^4 КОЕ/г или мл (при биопсии слизистой) и редукция лактобацилл.

Бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки толстой или прямой кишки, выполняемое при колоноскопии или ректороманоскопии, позволяет оценить пристеночную микрофлору кишечника.

4. Анализ кала на дисбиоз.

Для проведения бактериологического анализа кала на дисбиоз забор фекалий производится в стерильную посуду без консервантов стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента его забора — не более 2 часов. При невозможности доставки материала в указанный срок, допустимо его хранение в холодильнике при 4 градусах не более 6 часов. Бактериологическое исследование позволяет обнаружить достаточно широкий спектр условно-патогенных микроорганизмов и изменения их свойств, снижение уровня нормальных симбионтов (бифидобактерий, лактобактерий и др.).

Дисбиоз диагностируется по следующим микробиологическим критериям:

- снижение содержания бифидобактерий менее 10^8 КОЕ/г фекалий (у детей до 3 лет — менее 10^9);

- снижение содержания лактобацилл менее 10^6 КОЕ/г (у детей до 3 лет менее 10^7);

- увеличение содержания эшерихий более 10^8 КОЕ/г (у детей первого полугодия жизни более 10^9);

- снижение содержания эшерихий менее 10^6 КОЕ/г;

- появление эшерихий с измененными свойствами (лактозоотрицательных форм кишечной палочки или кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами: слабоферментирующих лактозу или аминокислоты, продуцирующих сероводород и др.) в количестве более 10 % от общего числа;

- обнаружение энтерококков в количестве более 10^6 КОЕ/г (у детей первого полугодия жизни более 10^8 КОЕ/г);

- появление гемолитической микрофлоры;

- возможно выделение патогенных бактерий (сальмонелл, шигелл, патогенных сероваров кишечной палочки), являющихся экзогенным этиологическим фактором ОКИ;

- обнаружение условнопатогенных грамотрицательных палочек (представителей рода *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* и др.);
- обнаружение грибов рода *Candida*;
- обнаружение золотистых стафилококков;
- обнаружение клостридий более 10^3 КОЕ/г.

В зависимости от степени выраженности микрoэкологических нарушений в кишечнике возможны различные сочетания отдельных представителей микробиоценоза, характеризующие дисбиотические изменения:

- нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий;
- нарастание одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном снижении количества бифидобактерий (на 1–2 порядка);
- снижение содержания облигатных представителей нормобиоценоза (бифидобактерий и (или) лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника;
- умеренное или значительное (менее 10^7) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре — редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до 10^7 – 10^8 КОЕ/г), появлением патогенных бактерий.

5. Дыхательный тест. 14С — ксилозный дыхательный тест имеет 90 % чувствительность и специфичность. Положительный тест регистрируется при избыточном росте микрофлоры и ее появлении в тонкой кишке.

Большинство практических руководств по диагностике дисбозов упоминают новые методы, позволяющие более полно оценивать микробный спектр кишечника в целом. К ним относят:

- биохимический экспресс-метод определения протеолитической активности супернатантов фекалий;
- высоковольтный электрофорез на бумаге с целью обнаружения б-аспартилглицина, б-аспартиллизина, б-аланина, 5-аминовалериановой и гамма-аминомасляной кислот и др.;
- ионная хроматография (определение биогенных аминов, желчных и карбоновых кислот, ароматических соединений);
- газожидкостная хроматография (обнаружение в фекалиях летучих жирных кислот — уксусной, валериановой, капроновой, изомасляной и др.);
- исследование микрофлоры в биоптате тощей кишки, полученном в ходе эндоскопического исследования.

КОРРЕКЦИЯ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Общие принципы коррекции микроэкологических нарушений.

Обязательным и важнейшим при дисбиозе кишечника является устранение причин его возникновения и эффективная терапия основного заболевания. Коррекция микроэкологических нарушений включает элиминацию условно-патогенных микроорганизмов, введение субстратов и пищевых добавок, способствующих колонизации кишечника облигатной микрофлорой, препаратов, содержащих нормальную микрофлору и конкурирующую с условно-патогенной, стимуляцию иммунитета, регуляцию скорости транзита кишечного содержимого.

Современные приемы сохранения и коррекции микробной экологии:

- назначение пробиотиков;
- назначение пребиотиков;
- назначение метаболитов бактерий-симбионтов;
- назначение комплексных пробиотиков и продуктов функционального питания на основе молочно-кислых бактерий и пребиотиков;
- микроэкологическая инженерия.

Пробиотики

Термин «probiosis» обозначает сообщество двух организмов, способствующее жизнедеятельности обоих партнеров. По определению Р. Фуллера, пробиотики (синоним зубиотики) — это живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье человека, нормализуя его кишечную микрофлору. Пробиотики широко используются в качестве пищевых добавок, в йогуртах и других кисломолочных продуктах. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, не патогенны, не токсигенны, сохраняют жизнеспособность при хранении [Fuller R, 1989].

Основные группы пробиотиков:

- препараты, содержащие живые микроорганизмы и их структурные компоненты;
- препараты, содержащие комплекс живых микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов в различных сочетаниях;
- препараты на основе живых генно-инженерных штаммов микроорганизмов;
- продукты функционального питания, способные восстанавливать микробную экологию организма хозяина.

Продвигаясь по пищеварительному тракту, микроорганизмы сохраняют свою жизнеспособность и обеспечивают временное полезное воздействие на микрофлору кишечника, модифицируя ее состав и метаболическую активность. Пробиотики могут включаться в питание в качестве дие-

тических добавок в виде лиофилизированных порошков, содержащих бифидобактерии, лактобактерии и их комбинации.

Эффективность пробиотиков зависит от многих факторов: их состава, состояния микрофлоры организма человека, образа жизни и др. Наиболее часто назначаемыми и изученными являются пробиотики, изготовленные на основе бифидобактерий и лактобактерий.

Пробиотики должны соответствовать следующим требованиям:

- оказывать положительное влияние на организм хозяина;
- не вызывать побочных эффектов при применении;
- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимально положительного эффекта (быть устойчивыми к низкой рН, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- обладать стабильной клинической эффективностью, обеспечивать простоту технологии получения.

Для микроорганизмов, принимаемых перорально, желудок с соляной кислотой и пепсином не является непреодолимым барьером. Лактобактерии могут почти беспрепятственно попадать в толстый кишечник и быть обнаруженными в стуле.

Из перорально принятых микроорганизмов (бифидо- и лактобактерии) сквозь весь пищеварительный тракт проходит около 40 %. Употребление микробиологических препаратов во время еды повышает выживаемость бактерий, поскольку продукты питания играют роль буфера. После приема бактерии обнаруживаются в стуле от одной до трех недель. Чтобы добиться терапевтического эффекта от применения молочнокислых бактерий, они должны приниматься непрерывно в течение длительного времени. Бифидо- и лактобактерии применяются в рамках концепции микробиологической терапии для стабилизации микрофлоры организма человека. Эти молочнокислые бактерии восстанавливают нарушенный баланс микрофлоры, восстанавливают целостность эпителиальных клеточных образований и стимулируют иммунологические функции слизистой оболочки пищеварительного тракта. Энтерококки и коли-бактерии показаны, преимущественно, для иммуномодулирующего воздействия, в то время как молочнокислые бактерии стабилизируют среду в пищеварительном тракте.

Пребиотики

К пребиотикам относятся неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья человека за счет избирательной стимуляции роста и метаболической активности одной или нескольких групп бактерий (лактобактерий, бифидобактерий) в толстой кишке. Для того чтобы компонент пищи был классифицирован как пребиотик, он не должен подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека,

не должен адсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, однако, должен являться селективным субстратом для бифидобактерий и лактобактерий, заселяющих толстый кишечник человека. Ингредиенты питания, которые отвечают этим требованиям (олигосахариды и их производные, фруктозо-олигосахариды) являются низкомолекулярными углеводами и встречаются в артишоке, луке репчатом, цикории полевом, чесноке, кукурузных хлопьях, овсяной крупе. В фасоли и горохе содержится раффиноза. Наиболее характерны свойства пребиотиков для инулина, фрукто-олигосахаридов, галакто-олигосахаридов. Фрукто-олигосахариды вызывают более чем 10-кратное повышение уровней фекальных бифидобактерий и лактобактерий и значительное уменьшение количеств клостридий и энтеробактерий. В свою очередь повышение уровней бифидобактерий и лактобактерий приводит к подавлению роста и размножения сальмонелл, листерий, кампилобактеров, шигелл и вибрионов. Кроме этого в кишечнике взрослых людей значительно снижается активность ферментов, участвующих в образовании генотоксигенных метаболитов (p-глюкуронидазы, гидролазы гликохолевой кислоты). Применение пребиотиков снижает частоту канцерогенеза толстой кишки. Галакто-олигосахариды содержатся в грудном молоке и в коровьем молоке. Они образуются из лактозы под действием p-га-лактозидазы. Стимулируют повышение уровня бифидобактерий в толстой кишке. К пребиотикам относятся и другие соединения: трансгалакто-олигосахариды, лактитол-олигосахариды, олиго-фруктоза и другие. Пребиотики не относятся к лекарственным препаратам.

Синбиотики

Синбиотики представляют собой смесь пробиотиков и пребиотиков, которые оказывают положительный эффект на здоровье организма хозяина, улучшая выживаемость и приживляемость в кишечнике живых бактериальных добавок и избирательной стимуляции роста и активации метаболизма индигенных лактобактерий и бифидобактерий.

Бактериофаги

Бактериофаги, обычно называемые «фаги», являются вирусами бактерий. Внутриклеточно репродуцирующиеся (размножающиеся) фаги, в конечном итоге, вызывают лизис клетки хозяина. Ранние надежды на то, что фаги можно будет широко использовать при лечении бактериальных инфекционных заболеваний не оправдались. Однако, тем не менее, они используются в практическом здравоохранении и сейчас. Бактериофаги обладают узкой направленностью действия строго в отношении соответствующих микроорганизмов и не воздействуют на бактерии, относящиеся к облигатной микрофлоре кишечника.

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДИСБИОЗЕ

В настоящее время выбор биологических препаратов для коррекции дисбиозов очень велик.

На основном этапе лечения дисбиоза кишечника **применяют пробиотики**, которые содержат компоненты или продукты жизнедеятельности более 20 видов микроорганизмов. Пробиотики назначают не как заместительную терапию, а как средства, обеспечивающие условия для восстановления нормальной микрофлоры.

Бифидосодержащие препараты: Бифидумбактерин

Состав. Лиофильно высушенная взвесь живых бифидо-бактерий вида *Bifidum bifidum* с добавлением бифидогенного фактора — лактозы.

Бифидумбактерин в порошке. Порошок в пакетиках из ламинированной фольги, 5 доз. Одна доза препарата — 10^8 живых микробных клеток. Минимальный курс 4 недели.

Бифидумбактерин в таблетках и капсулах. Таблетка — 1 доза, капсула — 5 доз. Минимальный курс 4 недели.

Бифидумбактерин суппозитории. Суппозитории — 1 доза.

Бифилин. Бифидобактерии штамма В-адолесцентис, которые имеют широкий спектр ферментативной активности и обладают более высокой антагонистической активностью по сравнению с бифидумбактерином.

Бификол. Высушенная взвесь совместно выращенных антагонистически активных живых бифидобактерий (штамм 1) и кишечной палочки штамма М17. Колисодержащие препараты обладают универсальным фактором патогенности, каким является эндотоксин, что нередко при их употреблении приводит к утяжелению течения синдрома хронической диареи. Не применять у больных с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона в стадии обострения.

Бификол. Порошок во флаконах, ампулах по 3 дозы; таблетки во флаконах. Таблетка — 1 доза.

Бифилонг. Содержит физиологичные для детей и взрослых виды бифидобактерий *B. bifidum* и *B. longum*.

Бифилиз. Содержит лиофилизированную микробную массу *B. bifidum* штамм № 1 и лизоцим. Одна доза — не менее 100 млн. живых бифидобактерий и 10 мг лизоцима. Флаконы, 5 доз.

Бифиформ. Содержит не менее 10 *Bifidobacterium lobgum*, и 10 *Enterococcus faecium*. Капсула препарата покрыта энтеросолюбильной оболочкой, благодаря чему бактерии «защищены» от повреждающего действия желудочного сока, в состав капсулярной оболочки входит особая питательная среда, необходимая для роста и размножения молочнокислых бактерий.

Бифидумбактерин Форте. Лиофильно высушенная микробная масса живых бактерий антагонистически активного штамма *Bifidobacterium bifi-*

dum № 1, иммобилизованных на частицах косточкового активированного измельченного угля; лактоза (не более 0,85 г/пакет). Одна доза содержит не менее 10^7 колониеобразующих единиц бифидобактерий. Не использовать у больных с лактазной недостаточностью.

Пакет с порошком для приема внутрь, 5 доз.

Пробифор. Лиофильно высушенная микробная масса живых бактерий антагонистически активного штамма *Bifidobacterium bifidum* № 1, иммобилизованных на частицах косточкового активированного измельченного угля; лактоза (не более 0,89 г/пакет). Одна доза содержит не менее 10^8 колониеобразующих единиц бифидобактерий. Пакет с порошком для приема внутрь, 1 доза.

Препараты лактобактерий

Действующим началом этих пробиотиков являются живые лактобациллы. Корректирующую терапию лактосодержащими пробиотиками можно назначать совместно или последовательно в течение 2–3 суток после лечения специфическими бактериофагами, предназначенными для элиминации условно-патогенных бактерий, или с химиотерапевтическими препаратами направленного действия.

Нецелесообразно назначать лактосодержащие препараты при средних, выраженных и затяжных формах кандидамикозов, т. к. продуцируемые лактобациллами кислоты способствуют увеличению количественного состава грибов рода *Candida*.

Лактобактерин. Микробная масса живых лактобацилл штамма *L. plantarum*, лиофильно высушенная в защитной сахаро-желатино-молочной среде или оброте молока. Одна доза препарата 10^8 живых лактобацилл. Флаконы — 5 доз, ампулы — 3–5 доз, таблетки — 1 доза, суппозитории — 1 доза.

Аципол. Представляет собой биомассу, состоящую из смеси живых антагонистически активных штаммов ацидофильных лактобацилл и инактивированных прогреванием кефирных грибков (*Kefir greins*). В одной таблетке содержится не менее 10 млн. живых ацидофильных бактерий и 0,8 мг полисахарида кефирных грибков. Флаконы — 5 доз, 1 таблетка — 5 доз, 1 пакетик — 20 доз.

Ацилакт. Сухая биомасса живых *L. acidophilus* (штаммы 100 АШ, НК1, КЗШ 24), лиофильно высушенных в защитной сахаро-желатино-молочной среде. Одна доза содержит не менее 10 живых лактобацилл. Флаконы — 5 доз, в таблетке и свече по 1 дозе.

Биомасса ацидофильных лактобактерий «Наринэ». Высушенная в вакууме культура живых человеческих молочнокислых лактобактерий ацидофильной группы штамма 317/402. Побочные эффекты: в первые сутки (особенно у грудных детей) — учащенный стул с обильным выделением слизи. Форма выпуска: флаконы.

Многокомпонентные препараты: Линекс (Лек. Словения)

Состав. Живые лиофилизированные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecium* в количестве $1,2 \times 10^7$, устойчивые к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам.

Биологические свойства. Синергизм действия 3-х микробных компонентов, входящих в препарат, обеспечивает кислую среду в кишечнике, которая, с одной стороны, поддерживает и регулирует физиологическое равновесие нормофлоры, с другой является неблагоприятной для развития патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Устойчив к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам.

Показания. Лечение дисбиозов различной этиологии. Диарея различного генеза во всех возрастных группах (в т. ч. у новорожденных).

Дозы и применение. Назначают детям до 2-х лет по 1 капсуле 3 раза в день. Капсула предварительно вскрывается и смешивается с небольшим количеством чая, сока или подслащенной воды. Детям от 12-ти лет и взрослым 1–2 капсулы 3 раза в день, запивать небольшим количеством жидкости. Курс лечения 14–28 дней.

Нутролин-В. В каждой капсуле содержится *Lactobacillus sporogenes*, тиамин мононитрата, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, никотинамид. Капсулы, флаконы с сиропом, 40 мл.

Примадофилус; Примадофилус Бифидус; Примадофилус Джуниор; Примадофилус для детей. 1 капсула Примадофилуса содержит 2,8 млрд. микроорганизмов штамма *Lactobacillus acidophilus* и *L. Casei subspramnosus*. В 1 капсуле Примадофилуса Бифидус — 3,4 млрд. *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium tongu, breve*. Содержимое 1 капсулы Примадофилуса Джуниор представлено 1 млрд. *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium adolescentis* и *infantis*. В 1 ч. л. порошка Примадофилуса для детей — 1 млрд. *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium adolescentis* и *infantis*. Флаконы, капсулы, Примадофилус для детей — флаконы, порошок.

Колисодержащие препараты

Пробиотики этой группы изготовлены на основе живых бактерий *E. Co* // штамма М-17.

Колибактерин сухой. Микробная масса живых бактерий кишечной палочки штамма М-17, лиофилизированных в среде культивирования с добавлением сахарозо-желатиновой среды. Одна доза содержит не менее 6 млрд. живых микробов. Ампулы — 2, 3 и 5 доз; флаконы — 5 доз; таблетки — 1 доза.

Препараты, содержащие культуры бактерий, обладающих антагонистической активностью:

Лечебное действие препаратов из апатогенных представителей рода *Bacillus* (споробактерин, бактиспорин, биоспорин, бактисубтил) и лечеб-

ных дрожжей *Saccharomyces Boulardii* (энтерол) обусловлено их выраженными антагонистическими свойствами против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Эти пробиотики синтезируют комплекс ферментов, стимулирующих пищеварение. Препараты рекомендуется назначать кратковременно с последующим применением бифидум- и лактосодержащих пробиотиков.

Дрожжевые грибы *Saccharomyces Boulardii* (SB) принадлежат к высшим одноклеточным организмам — эукариотам. Их генетической природной особенностью является устойчивость к действию всех групп антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных средств. В то же время они чувствительны к фунгицидным средствам. В настоящее время колонии SB выращивают на стандартных средах, затем они подвергаются ферментной обработке, лиофилизируются и хранятся в виде порошка. Лيوфилизированные дрожжевые клетки оживают в среде желудка, а также в аэробных условиях кишечника.

Бактиспорин. В 1 дозе содержится 109 живых бактерий *Bacillus subtilis* штамма № ЗН. Ампулы, 1 доза.

Споровактерин. Лيوфилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма 534. В 1 дозе препарата содержится не менее 1 млрд. живых микробных клеток. Флаконы, 5 мл.

Биоспорин. Леофильно высушенная микробная масса живых бактерий *Bacillus subtilis* штамма № 3 и *Bacillus licheniformis* штамма № 31 с добавлением сахарозо-желатиновой среды. Ампулы, 1 доза.

Бактисубтил. Капсула препарата содержит чистую сухую культуру *Bacillus subtilis* штамма IP 5832 — 35 мг (спор 109), а также вспомогательные вещества: кальция карбонат, белая глина, желатин, титана окись. Капсулы.

Флонивин-БС. См. «Бактисубтил».

Энтерол. Представляет собой живые биотерапевтические агенты — дрожжи *Saccharomyces Boulardii*. Пакетики из ламинированной алюминиевой фольги, 250 мг; капсулы, 250 мг.

Пробиотики метаболитного типа

Несмотря на довольно широкое использование, бактериальные препараты на основе живых микроорганизмов не всегда оказываются высокоэффективными. Возможно, это связано с быстрой элиминацией вводимых в агрессивную среду штаммов, из-за высокой толерантности иммунной системы к собственной микрофлоре. Высокая себестоимость также ограничивает их применение. Решение проблем коррекции дисбиозов может заключаться в разработке и во внедрении в клиническую практику принципиально новых препаратов, созданных на основе компонентов микробных клеток или их метаболитов — пробиотиков метаболитного типа. Такие пробиотики реализуют свое положительное влияние на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина либо, непосред-

венно, вмешиваясь в метаболическую активность клеток соответствующих органов и тканей, либо опосредованно через регуляцию функционирования биопленок на слизистых макроорганизма.

Хилак-форте. Оптимизированный набор продуктов метаболической активности пробиотических штаммов лактобацилл и нормальных микроорганизмов кишечника — кишечной палочки и фекального стрептококка: молочная кислота, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, лактоза. Флаконы, 30 мл, 100 мл.

Гастрофарм. Живые лиофилизированные клетки *Lactobacillus bulgaricus* 51 и продукты их жизнедеятельности (молочная и яблочная кислоты, нуклеиновые кислоты, ряд аминокислот, полипептиды, полисахариды), сахара. Таблетки.

Биофлор. Живые бактерии и аутолизат кишечной палочки штамма М-17, экстракты растений (мята, свекла, петрушка, укроп, чеснок, соя), прополиса, макро- и микроэлементы, фитонциды. Флаконы, 100 и 250 мл.

Несмотря на наличие большого количества препаратов, наиболее широким спектром действия на основные патофизиологические механизмы дисбиотических нарушений обладают многокомпонентные пробиотики, имеющие в составе физиологичную микрофлору, содержащуюся как в толстом, так и в тонком кишечнике. Потенциальные возможности их значительно шире. Наиболее известным представителем этой группы является **Линекс** — препарат фирмы **Лек (Словения)**, который является *средством выбора для коррекции дисбактериоза тонкого и толстого кишечника*.

В состав препарата **Линекс** входят 3 вида природных бактерий в наиболее оптимальном сочетании анаэробов и аэробов, имеющих в естественной микрофлоре кишечника — лактобактерии, бифидобактерии и нетоксигенный молочнокислый стрептококк.

Бактерии, содержащиеся в капсулах **Линекса**, нормализуют и поддерживают физиологический баланс кишечной микрофлоры во всех сегментах тонкого и толстого кишечника. *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecium* обычно присутствуют в тонком кишечнике, а *Bifidobacterium infantis* v. — в толстом. *Streptococcus faecium*, входящий в состав препарата, усиливает действие лактобактерий и бифидобактерий. После приема внутрь компоненты **Линекса** действуют также, как естественные микроорганизмы кишечника, т.е. выполняют физиологические функции микрофлоры: снижают рН в просвете кишечника за счет продукции молочной кислоты, ингибируют рост патогенных и условно-патогенных бактерий в кишечнике. **Линекс** устойчив к действию антибиотиков и химиотерапевтических средств, его можно назначать одновременно с этими препаратами.

Таким образом, **Линекс** обладает следующими преимуществами:

- многокомпонентный препарат (содержит лактобактерий, бифидобактерий и молочнокислый стрептококк);

- регулирует баланс микрофлоры на всем протяжении тонкого и толстого кишечника;

- вследствие синергичного эффекта штаммов бактерий, содержащихся в Линексе (молочнокислый стрептококк усиливает действие лакто- и бифидобактерий) является наиболее эффективным средством нормализации нарушенного биоценоза кишечника;

- нормализует pH в просвете кишечника, вследствие чего, не требует единовременного назначения специальных препаратов или диеты, способствующей подкислению кишечного содержимого и может использоваться как средство монотерапии для лечения дисбактериозов I–II степени;

- способствует поддержанию нормальной кишечной микрофлоры;
- препятствует росту патогенной и условно-патогенной микрофлоры;
- эффективен при лечении диареи, обусловленной бактериальными инфекциями или непереносимостью определенных пищевых продуктов;

- обладает пищеварительным, витаминпродуцирующим, детоксикационным, иммуностимулирующим эффектом;

- обеспечивает формирование полноценного защитного биослоя слизистой оболочки кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В. М. Бондаренко [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 66–70.
2. Бельмер, С. В. Детская гастроэнтерология на компакт-диске / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин. — М.: ИД «Пасомар», 2003. — 400 с.
3. Бельмер, С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин. — М.: ИД «Медпрактика», 2003. — 360 с.
4. Гребнев, А. Л. Болезни кишечника / А. Л. Гребнев, Л. П. Мягкова. — М.: Медицина, 1994. — 397 с.
5. Комаров, Ф. И. Диагностика и лечение внутренних болезней / под общ. ред. Ф. И. Комарова, А. И. Хазанова. — М.: Медицина, 1996. — Т. 3. — 528 с.
6. Златкина, А. Р. Современные подходы к коррекции дисбактериоза кишечника / А. Р. Златникова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — Т. 9, № 3. — С. 64–66.
7. Копанев, Ю. А. Дисбактериоз кишечника / Ю. А. Копанев, А. Л. Соколов. — М.: АПФ, 2002. — 148 с.
8. Корниенко, Е. А. Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста / Е. А. Корнеев. — СПб., 2001. — 13 с.
9. Микроэкология желудочно-кишечного тракта / В. М. Коршунов [и др.] // Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника: учеб. пособие. — М.: МЗ РФ, 1999. — 80 с.
10. Мзанкова, Л. Н. Клинико-патогенетическое значение изменений микрофлоры кишечника у детей с острыми кишечными инфекциями и методы их коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. Н. Мзанкова. — М., 1995. — 43 с.
11. Дисбактериозы кишечника / Б. В. Пинегин [и др.]. — М.: Медицина, 1984. — 143 с.
12. Хавкин, А. И. Применение метода энтеросорбции в практической медицине / А. И. Хавкин. — М.: «Синтез-Принт», 2003. — 24 с.
13. Хронические запоры у детей / А. И. Хавкин [и др.] // Лечащий врач. — 2003. — № 5. — С. 42–45.
14. Хавкин, А. И. Микроэкология кишечника: методы неспецифической коррекции / А. И. Хавкин, С. В. Бельмер // РМЖ (Детская гастроэнтерология и нутрициология). — 2003. — Т. 11, № 13. — С. 772–775.
15. Пищевые волокна в коррекции микроэкологических нарушений у детей / А. И. Хавкин [и др.] // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 67–69.
16. Хавкин, А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А. И. Хавкин // РМЖ (Детская гастроэнтерология и нутрициология). — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 122–126.
17. Шендеров, Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — Т. 7, № 1. — С. 61–65.

ISBN 978-985-506-269-2



Учебное издание

Романова Елена Ивановна

ДИСБИОЗЫ КИШЕЧНИКА

Учебно-методическое пособие
по инфекционным болезням для студентов лечебного,
медико-диагностического факультетов
по специальностям «Лечебное дело»,
«Медико-профилактическое дело»

Редактор О. В. Кухарева

Компьютерная верстка А. М. Елисеева

Подписано в печать 28.10.2009

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 100 экз. Заказ № 250

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009