

УДК ББК

ДИСБИОЗ (ДИСБАКТЕРИОЗ) КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ КОРРЕКЦИЯ

Ардатская М. Д.², Бельмер С. В.⁴, Добрица В. П.³, Захаренко С. М.⁵, Лазебник Л. Б.¹, Минушкин О. Н.², Орешко Л. С.³, Ситкин С. И.³, Ткаченко Е. И.³, Суворов А. Н.⁶, Хавкин А. И.⁴, Шендеров Б. А.⁷

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

² ФГБУ ДПО «УНМЦ» УД Президента РФ

³ ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России)

⁵ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

⁶ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

⁷ МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Москва

© ООО «Научное общество гастроэнтерологов России» ООО «Глобал Медиа технологии»

COLON DYSBACTERIOSIS (DYSBIOSIS): MODERN STATE OF THE PROBLEM, COMPREHENSIVE DIAGNOSIS AND TREATMENT CORRECTION

Ardatskaya M. D.², Bel'mer S.V.⁴, Dobritsa V.P.³, Zakharenko S.M.⁵, Lazebnik L.B.¹, Minushkin O.N.², Oreshko L.S.³, Sitkin S.I.³, Tkachenko E.I.³, Suvorov A.N.⁶, Khavkin A.I.⁴, Oreshko L.S.³

¹ State Budget Educational Institution of Higher Professional Education (SBEI HPE) "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia"

² FSBI "Training and Research Medical Center" of Presidential Administration of the Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Russian national research medical university under the name of N. I. Pirogov, Moscow

⁵ Military Medical Academy by S. M. Kirov, Saint-Petersburg

⁶ Institute of Experimental Medicine RAMS, St.Petersburg

⁷ G. N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Moscow

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 117 (5):13–50

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2015; 117 (5):13–50

Особые условия:

1. © ООО «Научное общество гастроэнтерологов России» © ООО «Глобал Медиа технологии» Перепечатка и распространение материалов статьи разрешена только с письменного разрешения, и обязательно 2-х участников: ООО «Научное общество гастроэнтерологов России» и ООО «Глобал Медиа технологии» (Редакции и Издательства) имеющих равные исключительные права, и при указании прямой активной (видимой пользователям и индексруемой) ссылки на данный материал.
 2. При разрешенной перепечатке материалов необходимо указывать автора материала.
 3. Свободная перепечатка и распространение материалов запрещена. А при подписанном разрешении, только в их неизменном виде, без изменений, сокращений или какого-либо другого изменения текста.
 4. Запрещается использовать материал, статью в коммерческих целях без разрешения Издательства.
 5. Любое изготовление печатных и электронных версий материала, изменение текста, изготовление Репринтов статьи, выпуск которого осуществляется путем репродуцирования (сканирования) страниц книги, рукописи и прочих выбранных для воспроизведения источников без изменения текста, но и без воспроизведения особенностей материалов (бумага, переплет) и печати, (дефектов, исправлений, опечаток), а так же с изменениями текста, но и без воспроизведениями особенностей материалов.
 6. Новые издания на основе данного материала, переделанные и дополненные возможны только с письменного разрешения Издательства ООО «Глобал Медиа технологии».
-

Введение

Со времени открытия микроорганизмов постоянно возникал вопрос о роли и механизмах воздействия микрофлоры на организм человека. Воззрения на микрофлору менялись в зависимости от уровня ее познания. Можно условно выделить несколько основных этапов в развитии учения о микробиоценозе.

Первый — «эвристический» — это открытие Левенгуком (1916 г.) присутствия в организме человека и животных микроорганизмов. Второй — «накопительный» включает исследования по обнаружению и идентификации микроорганизмов в различных биотопах. Начинается изучение не только агрессивной, но и защитной роли отдельных видов микроорганизмов в жизни человека и животных [А. Nissle, Мечников И. И., Перетц Л. Г., Гамалеи Н. Ф., Габричевский Г. Н. и т. д.]. Третий (80–90-е годы XX-го столетия) — этап «детализации», когда широкое использование современных методов культивирования облигатно анаэробных бактерий и использование принципов гнотобиологии дало возможность начать прицельное изучение роли нормальной микрофлоры и ее отдельных представителей в поддержании гомеостаза макроорганизма, а также оценить ее роль в возникновении некоторых патологических состояний, вызванных различными представителями микрофлоры [Чахава О. В., Тамм А. О., Шендеров Б. А., и др.].

Четвертый этап (конец 90-х годов 20-го столетия) — «аналитический» [Домарадский И. В., Бабин В. Н., Дубинин А. В., Минушкин О. Н., Ардатская М. Д. и др.], основанный на изучении молекулярных и биохимических механизмов, управляющих связью микробиоты и организма-хозяина, позволил констатировать масштаб той пользы, которую получает человек от симбиоза с микрофлорой, и выяснить возможные причины

Понятия «дисбактериоз (дисбиоз)» и «синдром избыточного бактериального роста»

Согласно различным этапам учения о микробиоценозе кишечника было принято несколько определений «дисбактериоза». Необходимо помнить о том, что дисбиоз — понятие более широкое, включающее в себя не только наличие изменений со стороны бактериального пула микроорганизмов, но и вирусов, простейших, грибов. Кроме того, понятие дисбиоза применяется для обозначения нарушений состава микробиоты в разных биотопах организма человека.

В настоящем пособии речь пойдет о нарушениях микрофлоры кишечника, так как она является наиболее представительной и функционально значимой.

Впервые термин дисбактериоз был введен А. Nissle в 1916 году, который под дисбактериозом первоначально понимал изменения, касающиеся только кишечной палочки.

В определении А. М. Уголева (1972) дисбактериоз характеризовался как изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающие под влиянием различных факторов: характера питания, изменения

перехода от «благополучного сосуществования» к взаимной агрессии.

Необходимо отметить, что именно на этом этапе была создана основа для формулирования принципиально нового воззрения на состояние микробиоценоза с позиций клинической медицины. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в конце 20-го века, среди большинства практикующих врачей бытует устаревшее представление о «дисбактериозе», что приводит к его гиперболизации и недооценке основной патологии, приведшей к нарушениям микрофлоры.

Начало пятого этапа — интегративного (синтетического) — знаменовалось активным развитием так называемого ОМИК-направления научных исследований, в основу которого были положены предположения, что важное значение в функционировании нашего организма и микробных сообществ имеют не столько отдельные гены, функциональные звенья или метаболиты, но все совокупная «мощность» генетического набора, метаболических функций и т. п. Вслед за метагеномикой активное развитие получили транскриптомика, протеомика и метаболомика. Их вклад в современное понимание сложности, многообразия и полифункциональности микробиоценозов человека крайне важен. Практическая реализация «совокупной» возможности генома, протеома и метаболома анализируется в рамках новых проектов — инценденталом, феном, интерактом, токсом, интегром.

Задача данного стандарта — ознакомить практикующих врачей с современным состоянием вопроса о микробиоценозе кишечника с позиций доказательной медицины, осветить методы диагностики нарушений микрофлоры и основные принципы лечебной коррекции.

перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, изменения физико-химических условий жизнедеятельности бактерий (физический, психический стресс, тяжелые заболевания, оперативные вмешательства, экстремальные условия, которым подвергается человек при длительном пребывании в нехарактерных для него зонах обитания — спелеологические, высокогорные, подводные, арктические и антарктические зоны; различные загрязнения окружающей среды; иммунодефицитные состояния; нарушения пищеварения с попаданием значительного количества питательных веществ в среду микробного обитания; голодание и т. д.)

Главной особенностью, позволяющей отнести это биологическое явление к дисбактериозу, по мнению Уголева А. М., является стойкий его характер и нарушенные механизмы аутостабилизации.

В отраслевом стандарте (Приказ МЗ РФ № 231 от 2003 г.) «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или

количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

«Дисбактериоз» — клинико-микробиологический (лабораторный) синдром, и, по своей сути, является следствием воздействия неблагоприятных факторов, в т.ч. различных заболеваний.

Изменения нормального состава кишечной микрофлоры могут быть связаны как со снижением, так и увеличением численности отдельных видов (родов) микроорганизмов, а также эти изменения могут затрагивать различные отделы желудочно-кишечного тракта.

Традиционно термин «уменьшение количества» связывают со снижением численности бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков и других бактерий, относящихся к «хорошей» флоре. А термин «увеличение количества микроорганизмов» традиционно связывают с ростом численности популяции условно-патогенной микрофлоры. Такая точка зрения в значительной степени оправдана при анализе состава толстокишечного микробиоты, для которого характерна крайне высокая численность микроорганизмов.

Рассматривая микробиоценозы тонкой кишки, следует учитывать, что для обеспечения полноценного функционирования этого отдела кишечника требуется в определенном смысле «микробиологическая чистота» и микробиологическая ко-функциональность. Т.е. в зонах активного пищеварения и затем иммуногенеза должны присутствовать в строго определенном относительно небольшом количестве четко определенные функциональными потребностями микроорганизмы. В связи с малой плотностью микробной популяции, особенно в верхних отделах тонкой кишки, любое увеличение ее численности, даже за счет нормальных для этого эпитопа представителей, неизбежно приводит к изменению прежде всего метаболических процессов.

В зарубежной литературе применяется термин «синдромом избыточного бактериального

роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome)» (СИБР), под которым понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и малабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В12.

Таким образом, СИБР является частностью понятия «дисбактериоз» и применяется для описания изменений в тонкой кишке.

В практическом отношении следует подчеркнуть, что самостоятельных нозологических единиц — «дисбактериоз» и «синдром избыточного бактериального роста» в Международной классификации болезней 10 пересмотра нет.

Подводя итог, дисбактериоз кишечника — клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава бактериальной микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

Термин «дисбиоз» имеет более широкое значение и подразумевает дисбаланс всех компонентов кишечного биоценоза.

Синдром избыточного бактериального роста — патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и малабсорбцией.

Все перечисленные состояния не являются нозологическими единицами, но важными патогенетическими звеньями различных заболеваний и состояний, которые непременно следует учитывать в процессе выработки тактики лечения больного.

Дисбактериоз кишечника (дисбиоз, СИБР) всегда являются вторичными состояниями и врачу необходимо найти причины их развития (основное заболевание), без лечения которого коррекция дисбактериоза в полной мере невозможна.

Закономерности расселения микрофлоры в кишечнике

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , т.е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма.

Выделяют полостную и пристеночную микрофлору.

Также различают постоянно обитающие виды бактерий (главная, автохтонная, индигенная, резидентная микрофлора) — 90 %, добавочные (сопутствующая, факультативная) — около 10 % и транзитные (случайные виды, аллохтонная, остаточная микрофлора) — 0,01 %.

В физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кишке колеблется от 10^4 / на мл содержимого в тощей кишке до 10^7 / мл в подвздошной, при этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии,

в дистальных — грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы (таблица 1).

Главная микрофлора толстой кишки включает в себя анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и др.. Аэробные бактерии (кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.), составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протей, грибы. Однако, такое деление крайне условно. В толстой кишке человека в различном количестве присутствуют бактерии родов *Actinomyces*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Butyrovibrio*, *Acetovibrio*, *Campylobacter*, *Disulfomonas*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Spirochetes*, *Succinomonas*, *Wolinella*. Помимо указанных групп микроорганизмов можно обнаружить также представителей и других

Таблица 1.

Основные резидентные виды микроорганизмов тонкой и толстой кишки (Тец В.В. 1994 г).

Примечание:

А – аэробные микроорганизмы, Ан – анаэробные микроорганизмы; Г- – грамотрицательные микроорганизмы, Г+ – грамположительные микроорганизмы.

Биотоп	Микроорганизмы
Тонкая кишка (10 ³ -10 ⁵ в 1 мл)	Энтеробактерии Г- А, Бактероиды Г- Ан, Вейлонеллы <i>veillonella</i> Г- Ан, <i>Bifidobacterium</i> Г+ Ан, <i>Lactobacillus</i> Г+ Ан, <i>Eubacterium</i> Г+ Ан
Толстая кишка (10 ¹¹⁻¹² в 1 г кала)	<i>Actinomyces spp.</i> Г+ Ан, <i>Bacillus spp.</i> Г+ А, <i>Bacteroides spp.</i> , Г- Ан, <i>Bifidobacterium spp.</i> Г+ Ан., <i>Citrobacter spp.</i> Г- А, <i>clostridium</i> Г+ Ан, <i>Corynebacterium spp.</i> Г+ А, <i>Enterobacter spp.</i> Г- А, <i>Escherichia coli.</i> Г- А, <i>Lactobacillus spp.</i> Г+ Ан, <i>Peptococcus spp.</i> Г+ Ан, <i>Peptostreptococcus spp.</i> Г+ Ан, <i>Pseudomonas spp.</i> Г- А, <i>Streptococcus durans</i> Г+ А, <i>Str. Faecalis</i> Г+ А, <i>Str. faecium</i> Г+ А, <i>Staphylococcus spp.</i> Г+ А, <i>Veillonella spp.</i> Г- Ан, <i>Acidominococcus</i> Г- Ан, <i>Anaerovibrio</i> , <i>Butyrovibrio</i> , <i>acetovibrio (polar flagella)</i> , <i>Campylobacter</i> Г- А, <i>Coprococcus</i> Г+ Ан, <i>Disulfomonas</i> , <i>Eubacterium</i> Г+ Ан, <i>fusobacterium</i> Г- Ан, <i>prorionobacterium</i> Г+ Ан, <i>roseburia</i> , <i>ruminococcus</i> Г+ Ан, <i>selenomonas</i> , <i>spirochetes</i> , <i>succinomonas</i> , <i>wolinella</i> Г- Ан, плесневые грибы, <i>Candida spp.</i>

анаэробных бактерий (*Gemiger*, *Anaerobiospirillum*, *Metanobrevibacter*, *Megasphaera*, *Bilophila*), различных представителей непатогенных простейших родов *Chilomastix*, *Endolimax*, *Entamoeba*, *Enteromonas*) и более десяти кишечных вирусов.

Общее число видов более 30000 (70000 различных штаммов, межиндивидуальные различия колеблются от 12 до 2200 раз),

Преобладают представители филов *Bacteroides* (грамнегативные бактерии, принадлежащие к почти 20 родам) и *Firmicutes* (грамположительные бактерии, принадлежащие к более, чем 200 родам) за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, и *Archea*, при этом выделяют 3 энтеротипа (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*),

По своей патогенетической сущности выделяют рода бифидобактерий, бактериоидов, клостридий (непатогенные виды), фузобактерии, зубактерий (некоторые в связи с трудностью анаэробного культивирования и, следовательно, с высокой стоимостью исследования во многих лабораториях не определяется),

Отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно: 10: 1 (или 10²⁻³:1) зависит от биотопа.

Между колониями микроорганизмов и кишечной стенкой имеется тесная взаимосвязь, что позволяет их объединять в единый микробно-тканевой комплекс, который образуют микроколонии бактерий и продуцируемые ими метаболиты, слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, а также клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.).

Полостная микрофлора составляет около 5% от всей микробной популяции, является более изменчивой и зависит от поступления пищевых субстратов. Полостная флора доминирует в фекальной микрофлоре, что заставляет с особой осторожностью оценивать изменения в различных микробных популяциях, выявляемых при бактериологическом исследовании [Конев Ю.В., 2001, Ткаченко Е. И., Суворова А. Н. 2007].

Функциональное значение микробиоты для организма человека

Физиологические эффекты, оказываемые микробиотой, т.е. всей совокупностью живых микроорганизмов: бактерий, вирусов, простейших и др., влияющих на организм хозяина представлена в таблице 2.

Прежде всего — это трофическая (пищеварительная) функция, представленная симбиотным пищеварением, которое осуществляется ферментами микрофлоры.

На нем основано энергообеспечение клеток эпителиальных тканей человека, которое базируется на утилизации в рамках цикла Кребса низкомолекулярных метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот: в первую очередь, уксусной, пропионовой, масляной), получающихся в результате отщепления моносахаридных фрагментов слизи, гликокаликса и продуктов экзогенного происхождения посредством внеклеточных гликозидаз анаэробов-сахаролитиков с последующим брожением этих сахаров.

Другой важный эффект — стимуляция локального иммунитета в основном за счет продукции секреторного Ig А.

Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), лактат и др. обладают заметным бактериостатическим эффектом.

Они способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. В то же время бактериостатический эффект не распространяется на резидентную микрофлору. С другой стороны, низкомолекулярные метаболиты, блокируя рецепторы эпителиоцитов, препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к эпителию и обладают способностью индуцировать хемотаксис бактерий. Этот эффект, с одной стороны дает возможность нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактериоидам), но ассоциированной с подвижными видами, заселять свои экологические ниши. Большое значение имеет также взаимодействие бактерий с рецепторами иммунокомпетентных клеток.

Системные функции микробиоты осуществляются путем реализации *дистанционных и внутриклеточных* взаимодействий. Дистанционные взаимодействия поддерживаются за счет обмена метаболитами, в основном, низкомолекулярными и «сигнальными молекулами» микробиотного происхождения: монокарбонными и дикарбонными кислотами и их солями, циклическими нуклеотидами, оксикислотами, аминокислотами, аминами и др.

Системная стимуляция иммунитета — одна из важнейших функций микробиоты, при отсутствии

Эффект
Трофические и энергетические функции – тепловое обеспечение организма
Энергообеспечение эпителия
Регулирование перистальтики кишечника
Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных
Поддержание ионного гомеостаза организма
Детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений
Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров
Стимуляция иммунной системы
Стимуляция местного иммунитета, образование иммуноглобулинов
Обеспечение цитопротекции
Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам)
Ингибирование роста патогенов
Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
Перехват и выведение вирусов
Поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны
Поставка субстратов глюконеогенеза
Поставка субстратов липогенеза
Участие в метаболизме белков
Участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул
Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов
Регуляция газового состава полостей
Синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.

Таблица 2.
Локальные и системные функции микробиоты. (Бабин В. Н., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. и др. 1998г).

Эффект	Метаболиты
Энергообеспечение эпителия	КЖК (уксусная, пропионовая, масляная)
Антибактериальный эффект	Пропионовая к-та, пропионат
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия	Пропионовая к-та, пропионат, масляная кислота, бутират
Поставка субстратов глюконеогенеза	Пропионовая к-та, пропионат
Поставка субстратов липогенеза	Ацетат, бутират
Блокировка адгезии патогенов к эпителию	Пропионовая кислота, пропионат
Активация фагоцитоза	Формиат
Регулировка моторной активности кишечника	ГАМК, глутамат, КЖК и их соли
Поставка субстратов для синтеза ко-ферментов	В-аланин
Усиление местного иммунитета	Бутират, масляная кислота
Поддержание ионного обмена	Все КЖК и их соли

Таблица 3.
Некоторые физиологические эффекты низкомолекулярных метаболитов микрофлоры, в частности короткоцепочечных жирных кислот.

которой происходит инволюция иммунокомпетентных органов.

Другая важнейшая функция — участие в поддержании ионного гомеостаза организма, поскольку всасывание эпителием монокарбоновых кислот тесно сопряжено с транспортом натрия.

Микробиота выполняет витаминсинтезирующую функцию (витамины группы В, К), является поставщиком коферментов (токоферролов, в-аланина, необходимого для синтеза пантотеновой кислоты и т.д.).

Большое значение в реализации различных функций микробиоты имеет синтез КЖК (таблица 3).

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры, кишечный микробиоценоз функционирует как целая экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и определенный состав конечных метаболитов; основные

метаболиты — короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК).

Несмотря на вариации концентраций КЖК при измерении их в кале, их соотношение являются стабильным параметром и составляет следующую пропорцию Ацета: пропионат: бутират 60:20:18. Таким образом, одна из основных ролей кишечной микрофлоры заключается в синтезе необходимого количества КЖК в нужной пропорции.

Уровень и соотношение КЖК является важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне (Roy Fuller & Gabriela Perdigon «Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health», Blackwell Publishing, 2003, Ардатская М. Д., докт. дисс.2003).

Таким образом, микрофлора выполняет ряд важнейших функций, как на местном так и на системном уровнях, и можно сказать, что основная их часть осуществляется участием ее метаболитов в различных биологических процессах макроорганизма.

Рисунок 1.
Патогенез диареи, развивающейся при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке.



Причины развития дисбактериоза кишечника

Нормальный состав кишечной микрофлоры может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Как только в организме происходят патологические изменения, меняются состав и свойства кишечной микрофлоры, нарушаются ее локальные и системные функции.

К наиболее значимым причинам и факторам риска развития дисбактериоза можно отнести:

1. Ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, применение цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства),
 2. Фактор питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и др. ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания);
 3. Стрессы различного генеза;
 4. Острые инфекционные заболевания ЖКТ;
 5. Снижение иммунного статуса различного генеза;
 6. Ксенобиотики различного происхождения;
 7. Нарушение биоритмов, дальние поездки;
 8. Заболевания внутренних органов, прежде всего органов ЖКТ.
 9. Функциональные нарушения моторики кишечника.
- При этом, основными механизмами развития СИБР в тонкой кишке являются:
- нарушение моторики тонкой кишки, приводящее к застою кишечного содержимого, что создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов;
 - нарушение функционирования илеоцекального клапана, обеспечивающее, ретроградное поступление бактерий из толстой кишки в тонкую;
 - нарушение секреции соляной кислоты, внешне-секреторной функции поджелудочной железы

и желчевыводящих путей, способствующих поступлению и/или размножению микроорганизмов в верхних отделах ЖКТ.

Общие механизмы развития СИБР в тонкой кишке могут описаны следующим образом:

1. Нарушение работы «дезинфицирующих систем»
 - Желудочный сок
 - Желчь
 - Панкреатический сок
 2. Нарушение моторики, ведущее к стазу
 - Спазм
 - Гипомоторика
 3. Нарушение работы естественных клапанов
 4. Нарушение полостного и пристеночного пищеварения
 5. Нарушения общего и местного иммунитета
- Вышеизложенное приводит к увеличению общего числа микроорганизмов в тонкой кишке и изменению их бактериального спектра со сдвигом в сторону грамотрицательной флоры и анаэробных микроорганизмов (рис.1).

Локальными и местными последствиями являются дефицит питательных веществ, эндогенная интоксикация, местное воспаление, транслокация микроорганизмов за пределы кишечника. Каждый из этих компонентов определяет как патогенез состояния, так и выбор стратегии и тактики терапии.

Клинически синдром бактериального роста проявляется диареей (секреторной и осмотической различной выраженности) (патогенез представлен на рисунке 1), метеоризмом и нарушением процессов пищеварения и всасывания.

Практикующим специалистам следует помнить, что отдельные клинические проявления СИБР могут быть звеньями патогенеза других заболеваний

СИБР может нарушать моторику кишечника и может развиваться на фоне нарушенной моторики (мальабсорбция и изменение проницаемости

слизистой оболочки тонкой кишки могут участвовать в течении аллергии и кожных поражений); мимикрировать под другое заболевание (функциональные расстройства прежде всего синдром раздраженного кишечника, функциональное вздутие);

Антибиотик-ассоциированная диарея

Согласно существующему определению под антибиотик-ассоциированной диареей (ААД) понимают 2 или более эпизодов жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии (через 2 дня от ее начала) и вплоть до 2 месяцев после отмены антибиотиков [Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43–50.]. В связи с все большим распространением новых, более токсичных, штаммов *C. difficile* потенциальный период возникновения антибиотик-ассоциированной диарей в последние годы увеличился до 12 недель.

Другими словами, ААД — комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанный с дисбактериозом, развившемся вследствие применения антибиотиков. Однако подобные микробиологические изменения могут быть связаны и с действием других неблагоприятных факторов — лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях, например.

Собственно диарея при ААД, обусловлена широким спектром причин, однако в абсолютном большинстве случаев ее развитие опосредовано через изменение состояния кишечного микробиоценоза. В связи с этим существующий в отечественной литературе термин «антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника» может рассматриваться практически как синоним ААД.

Развитие ААД может быть связано с прямым нарушением кишечного микробиоценоза и его неспецифическими последствиями, включая изменения спектра продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), нарушение микробного метаболизма углеводов и желчных кислот. Крайним последствием ассоциированного с приемом антибиотиков дисбактериоза является развитие антибиотик-ассоциированного колита, а наиболее тяжелым — развитие псевдомембранозного колита (ПМК), связанного с активацией *C. difficile*. Описана также активация и других микроорганизмов с появлением соответствующей симптоматики: *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.* и *Salmonella spp.* [Christoph Ho "genauer, Heinz F. Hammer, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27:702–710]. Вместе с тем, в настоящее время ни *Staphylococcus aureus*, ни *Candida spp.*, ни *Salmonella spp.* не рассматриваются как самостоятельные причины возникновения ААД.

Воздействие антибиотиков на кишечную микрофлору дополняется прокинетидами механизмами, характерными для некоторых антибиотиков, в частности, эритромицина, ингибиров

быть «маской» обострения хронического заболевания (болезнь Крона, язвенный колит), но может быть и не связан с осложнениями при некоторых заболеваниях (асцит, спонтанный бактериальный перитонит).

бета-лактамазной активности — клавулановой кислотой. Также известно прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника при применении тетрациклина и неомицина, а также эффекты неполного всасывания в кишечнике некоторых цефалоспоринов — цефтриаксона, например.

Наиболее частыми бактериальными агентами, вызывающими ААД, являются продуцирующие энтеротоксин *Clostridium perfringens* типа А; *Klebsiella oxytoca*, особенно продуцирующие тиливаллин (*tilivalline*) и *Clostridium difficile*. В большинстве случаев патогенез этих состояний связан с действием токсинов, продуцируемых основным бактериальным агентом. Наиболее типичным проявлениям заболевания является колит.

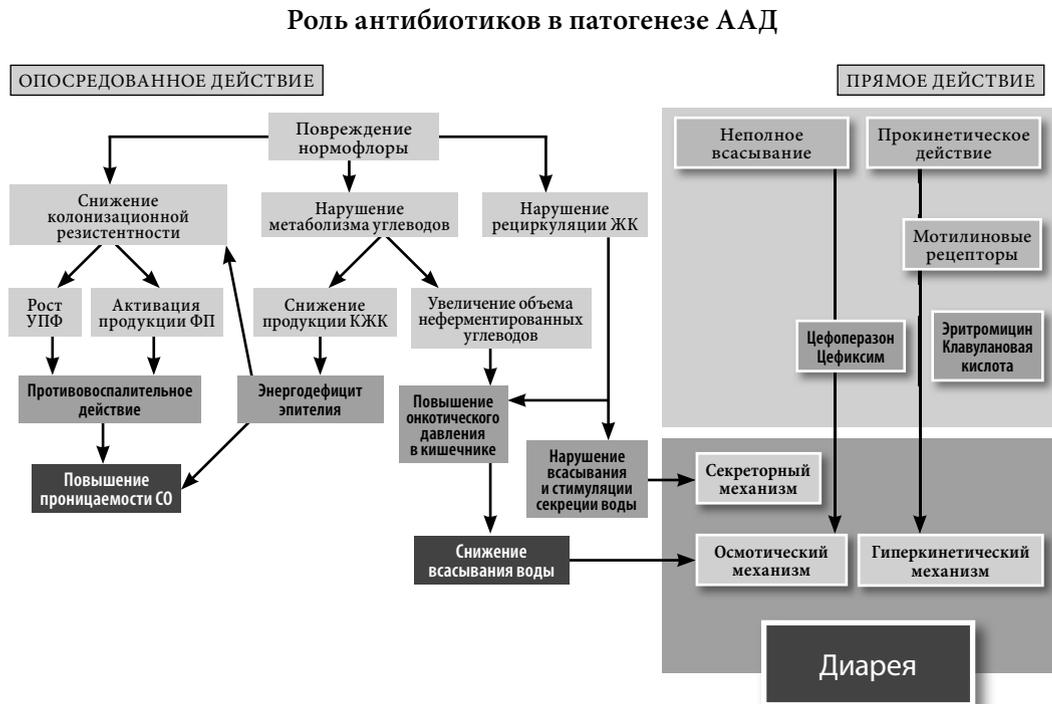
В остальных случаях, как правило, возрастает содержание 7–30 различных видов микроорганизмов, общая колонизация слизистой оболочки тонкой кишки увеличивается в 2–5 раз по сравнению с нормой и появляются типичные признаки ААД. Такие варианты ААД (без четко выраженного «лидирующего» микроорганизма) называют идиопатическими. Патогенез этого варианта ААД связан преимущественно метаболическими расстройствами и проявляется энтеритом (рисунки 2). В формировании диарей вносят вклад осмотический, секреторный, воспалительный и гиперкинетический компоненты.

По данным различных авторов частота развития ААД составляет 6–80% среди пациентов, получавших антибиотики [Seema Alam, Mudasar Mushtaq. Antibiotic Associated Diarrhea in Children. *Indian Pediatrics*. 2009; 46:491–496]. По данным D. Turke и соавт. она наблюдается у 11% среди детей, получающих антибактериальную терапию. Причем у 2/3 из них она развивается во время терапии, а у 1/3 — в течение недели после завершения. Манифестация наблюдается в среднем на $5,3 \pm 3,5$ день при средней продолжительности — 4 ± 3 дня. По наблюдениям автора в подавляющем большинстве случаев наблюдается нетяжелое течение, как правило, даже не требующее госпитализации [Turke D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Welbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22–26.].

Чаще всего развитие ААД связано с приемом амоксициллина/клавуланата, эритромицина и других макролидов, цефалоспоринов и пенициллинов. Причем риск развития ААД при парентеральном введении аналогичен таковому при пероральном.

В основном неспецифическое воздействие на кишечную микрофлору оказывают т.н. «старые пенициллины». Так, ампициллин подавляет рост аэробной и анаэробной микрофлоры, в то время как амоксициллин минимально подавляет флору, но способствует увеличению популяции *Enterobacteriaceae spp.*

Рисунок 2.
Патогенез идиопатической
антибиотик-ассоциированной
диареи



Пероральные цефалоспорины цефподоксим, цефпрозил и цефтибутен способствуют росту *Enterobacteriaceae* spp., а цефаклор и цефрадин — практически не влияют на кишечную микрофлору. Цефиксим вызывает снижение численности анаэробных микроорганизмов. Однако большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C.difficile*.

Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов рода *Enterobacteriaceae* и, в меньшей степени — энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуют росту *C.difficile*.

Факторами риска развития ААД являются:

- Возраст (младше 6 лет и старше 65 лет)
- Сопутствующие болезни, в первую очередь, заболевания органов пищеварения, оперативные вмешательства, противоязвенная терапия
- Пребывание в отделении интенсивной терапии
- Иммунодефицитные состояния
- Длительная госпитализация
- Длительный курс антибиотиков (более 3 дней, особенно, более 20 дней)
- Большое число назначенных антибиотиков

Следует помнить, что потенциальный риск развития ААД имеется при назначении любого антибиотика и любой продолжительности курса терапии. Не существует безопасных с точки зрения развития ААД антимикробных препаратов.

На долю токсигенных штаммов *Clostridium difficile* как причины ААД приходится всего 10–25 % случаев ААД [Katz DA, Lynch ME, Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Med* 1996; 100:487–495.]. Чем тяжелее протекает заболевание, тем чаще обнаруживаются токсинпродуцирующие *C.difficile* — при возникновении псевдомембранозного колита — более чем в 90 % случаев.

При этом *C.difficile* выявляется примерно у 5 % здоровых взрослых лиц [Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* — associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739–750], а также у 2–65 % новорожденных [Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis* 1982; 146:727–733], не смотря на отсутствие клинической симптоматики в подавляющем большинстве случаев. При этом токсинпродуцирующие штаммы чаще всего выделяются от детей в возрасте от 1 месяца до 1 года (до 22 %). У часто болеющих детей частота выделения *C.difficile*, в том числе токсинпродуцирующих, смещается в более старшие возрастные группы: у детей от 1 до 2 лет и даже 6–15 лет.

Аминопенициллины, цефалоспорины, клиндамицин нарушают состав кишечной микрофлоры, создавая благоприятные условия для активности *C.difficile*. Все большее распространение получают фторхинолон-резистентные штаммы.

Повреждающее действие *C.difficile* обусловлено энтеротоксином (токсин А) и цитотоксином (токсин В), вызывающими повреждение слизистой оболочки кишечника. С конца прошлого века все более широкое распространение получил новый риботип *C.difficile* — 027, для которого характерна гипервирулентность (делеция в гене регуляторе), гиперспоруляция и высокая резистентность к фторхинолонам [Musher D.M. et al. *Clinic Infect Dis* 2006 Aug 15].

Токсины *C.difficile* оказывают многоплановое действие. Прямые эффекты на энтероциты определяются взаимодействием с соответствующими рецепторами, что приводит к дезагрегации внутриклеточного F-актина и нарушению состояния плотных контактов между энтероцитами, определяющих проницаемость эпителиального барьера. Следствием перечисленных изменений и является развитие диареи.

Ряд эффектов токсина *C. difficile* оказывают на уровне lamina propria, способствуя высвобождению цитокинов, активации тучных клеток, афферентных нейронов, экспрессии молекул адгезии на эндотелии сосудов и привлечению в очаг патологического процесса нейтрофилов с развитием воспаления.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что патогенез Cd-инфекции, во многом зависит именно от действия TcdV и бинарного токсина, в то время как абсолютное число тестов направлено на выявление TcdA [Heinlen L., Ballard J. D. Clostridium difficile Infection. Am J Med Sci. 2010 September]. Риск летального исхода в течение ближайших 30 суток после установления диагноза Cd-инфекции выше при инфицировании штаммами, продуцирующими бинарный токсин (RR 1.8, 95 % CI 1.2–2.7) [Vaccì S. et al. Emerg Infect Dis. 2011 Jun].

Клинические проявления ААД варьируют в широких пределах от минимальных до тяжелых жизнеугрожающих. Типичным является послабление стула, возникающее в течение нескольких дней от начала приема антибиотиков без патологических примесей, нередко купирующееся самостоятельно в течение 3–4 дней. Возможны схваткообразные боли в животе. Заболевание обычно протекает без признаков интоксикации, лихорадки, лейкоцитоза.

Тяжелое течение с развитием колита, особенно, ПМК, связанного с активацией *C. difficile*, характеризуется яркой клинической картиной, учащением стула до 10–20 раз в сутки, выраженной интоксикацией, лихорадкой, дегидратацией, абдоминальным болевым синдромом, лейкоцитозом. Этот вариант развития ААД может закончиться летально при отсутствии немедленной интенсивной терапии.

Klebsiella oxytoca обнаруживается у 5 % здоровых лиц в относительно небольшом количестве. Как правило, ее активация отмечается на фоне терапии β-лактамами (первые случаи зарегистрированы после лечения пенициллином), продуцирует β-лактамазы и в последние годы выделены штаммы, продуцирующие карбапенемазы. Первый случай геморрагического антибиотик-ассоциированного

колита, обусловленного *K. oxytoca*, описан еще в середине 80-х в Японии [Chida T. Kansenshogaku Zasshi 1986;60]. В 2006 г. описана группа больных из 22 человек с ААД, проявлявшейся геморрагическим колитом. Из 6 больных с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом (ААНС) у 5 была обнаружена *K. oxytoca* tox+ [Hogenaur C. et al. N. Engl. J. Med. 2006; 355]. При возникновении ААНС количество *K. oxytoca* tox+ составляло 4×10^6 КОЕ/мл, в то время как у здоровых носителей $\ll 10^1$ КОЕ [Zollner-Schwet I. et al. Clin Infect Dis. 2008 Nov 1;47 (9)]. Чаще выявлялся правосторонний сегментарный колит.

Новый метаболит Tilivalline (1a), принадлежащий к группе пирроло [2,1-с] [1,4] бензодиазепина, похожий на anthramycin у *K. oxytoca* был идентифицирован достаточно давно — в 1995 году [Aoyama T., Shioiri T. Yakugaku Zasshi. 1995 Jun;115 (6)]. Однако широкое распространение тиливаллин-продуцирующие штаммы получили уже в нынешнем столетии. В 2001–2006 гг. антибиотик-ассоциированный геморрагический колит в 85 % случаев развивался после применения ампициллин/сульбактама [Yilmaz M. et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun;24 (6)]. При этом частота обнаружения *C. difficile* toxin A+B (ИФА) составила 29 %, в то время как *K. oxytoca* — 51 %. Оба патогена обнаруживались крайне редко. Симптомы появлялись через 6–14 дней после первой дозы антибиотика, длительность диареи составляла от 6 ч до 21 дня.

Анализ случаев ААД, в Гонконге в 2009–2011 гг. показал, что *K. oxytoca* выделена в 2,1 % образцов от 2,9 % больных, в 73,1 % получена монокультура. У 31,6 % больных обнаружен цитотоксин-продуцирующий штамм, достоверно чаще он выделялся от больных, получавших АБ-терапию в стационаре (50 % vs 21,2 %; P = 0.01). Health care-associated diarrhea выявлена у 42 % больных с *K. oxytoca* [Cheng V.C. et al. J Clin Microbiol. 2012 May;50 (5)]. В 2013 году зарегистрирован первый случай тяжелого геморрагического колита после применения кларитромицина [Miyachi R, Kinoshita K, Tokuda Y. BMJ Case Rep. 2013 Aug 20;2013].

Современные методы оценки состояния микрофлоры кишечника

Существуют общие и специфические методы оценки микробной экологии и колонизационной резистентности: гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические методы исследования микроорганизмов, комбинированные методы исследования биоматериала, нагрузочные пробы и др. Однако эти методы, находящиеся в арсенале крупных НИИ микробиологии, не могут быть полностью использованы в общей практике.

Исследование кишечного микробиоценоза показано в группах риска его развития:

- длительно протекающие кишечные расстройства, при которых не удается выделить патогенные микроорганизмы,
- затянувшийся период реконвалесценции после дизентерии и других острых кишечных заболеваний,
- дисфункция кишечника у лиц, длительно подвергающихся воздействию радиации, химических

веществ и т.п., а также при интенсивной антибиотико- и/или иммунодепрессивной терапии, длительной химиотерапии, гормональной терапии,

- наличие бактериемии, гнойно-воспалительных очагов, трудно поддающихся лечению (пиелиты, холециститы, язвенный колит, энтероколит, вялотекущие пневмонии),
- предоперационный период у лиц с факторами риска развития дисбактериоза кишечника,
- аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма и пр.), трудно поддающиеся лечению.

У детей первого года жизни показаниями к проведению исследования кала на микробиоценоз дополнительно к вышеперечисленным являются:

- внутриутробная инфекция,
- раннее искусственное вскармливание,
- непереносимость грудного молока,

- иммунодефицитные состояния,
- частые острые респираторные инфекции,
- задержка нарастания и падение массы тела, отставание в физическом развитии,
- стоматит, молочница.

Важно отметить, что при невозможности проведения углубленного обследования коррекция

Бактериологическое исследование кала

В результате многолетнего изучения кишечной микрофлоры Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанская (1970) разработали методы лабораторной диагностики дисбактериоза. В зависимости от оснащения лаборатории количество определяемых показателей колеблется от 14 до 25. Частота выделения и среднее количество основных представителей кишечной микрофлоры в 1 грамме кала практически здоровых лиц представлено в таблицах 5 и 6.

Основным достоинством метода является точная верификация патогенных бактерий, семейства кишечных.

Недостатки метода:

- длительность получения результатов,
- использование дорогостоящих питательных сред,
- зависимость от соблюдения сроков транспортировки и качества сред,
- преимущественное определение внутрипросветной и транзитной флоры,
- неоднородность выделения микроорганизмов из разных отделов испражнений,
- низкая чувствительность и возможности получения ложно-отрицательных результатов
- низкая воспроизводимость результатов,
- невозможность воссоздания нативных условий обитания микроорганизмов, живущих в иммобилизационном состоянии в приэпителиальном слое и мн. др.

Основной недостаток — низкая информативность в отношении представляющей наибольший интерес пристеночной резидентной микрофлоры.

Наиболее информативным является микробиологическое исследование микроорганизмов

дисбактериоза кишечника в группах риска проводится эмпирически.

Наиболее обсуждаемые и применяемые методы диагностики состояния микробиоза (дисбактериоза) — рутинное бактериологическое исследование кала, ПЦР — диагностика, хромато-масс-спектрометрия и исследование микробных метаболитов.

с применением анаэробного культивирования в биоптатах, полученных из различных отделов кишечника. Однако, в силу технических сложностей в практике не может быть использован.

Перечисленные ограничения не позволяют врачу проводить на основании результатов данного исследования не **симптоматическое, а этиопатогенетическое** лечение. Тем не менее, данный метод наиболее широко применяется в современной клинической практике.

В случае применения микробиологического метода выявления дисбактериоза кишечника могут быть использованы следующие критерии (Приказ МЗ РФ № 231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»).

- 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 концентрации бифидобактерий (на 1–2 порядка);
- снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества сапрофитной или условно патогенной микрофлоры кишечника;
- умеренное или значительное (<10⁷) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре — редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей

Таблица 5.
Частота выделения и среднее количество основных представителей кишечной микрофлоры в 1 грамме кала практически здоровых лиц (Митрохин С.Д. 1997г)

Название микроорганизма	Частота обнаружения	Ср. Содержание в 1г кала
	M±m, %	M±m, lg
Бифидобактерии	98,0±1,0	9,6±0,6
Бактероиды	90,0±3,0	9,2±0,5
Лактобациллы	96,0±1,0	6,9±0,3
Эшерихии	100	7,7±0,3
из них: лактозоотрицательные	50,0±4,0	6,5±0,4
гемолитические	0	0
Протеи	2,0±0,5	3,4±0,2
Др. цитратассимилирующие энтеробактерии	3,0±0,5	4,3±0,3
Неферментирующие бактерии,	2,0±0,5	3,9±0,4
из них синегнойные палочки	0	0
Энтерококки (фекальные стрептококки)	80,2±2,0	5,6±0,5
из них гемолитические	0	0
Стафилококки	15,0±3,0	3,2±0,3
из них коагулазоположительные	0	0
Пептострептококки	55,0±5,0	6,4±0,6
Вейлонеллы	23,0±3,0	4,7±0,7
Клостридии	60,0±4,0	4,8±0,4
Дрожж. Грибы (Candida albicans)	0	0

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	<1	1–60	>60
Бифидобактерии	10 ¹⁰ –10 ¹¹	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ⁸ –10 ⁹
Лактобактерии	10 ⁶ –10 ⁷	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁶ –10 ⁷
Бактероиды	10 ⁷ –10 ⁸ ¹	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ¹⁰ –10 ¹¹
Энтерококки	10 ⁵ –10 ⁷	10 ⁵ –10 ⁸	10 ⁶ –10 ⁷
Фузобактерии	<10 ⁶	10 ⁸ –10 ⁹	10 ⁸ –10 ⁹
Эубактерии	10 ⁶ –10 ⁷	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ⁹ –10 ¹⁰
Пептострептококки	<10 ⁵	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ¹⁰
Клостридии	≤10 ³	≤10 ⁵	≤10 ⁶
<i>E. coli</i> типичные	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸
<i>E. coli</i> лактозонегативные	<10 ⁵	<10 ⁵	<10 ⁵
<i>E. coli</i> гемолитические	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии ²³ *	<10 ⁴	<10 ⁴	<10 ⁴
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	≤10 ⁴	≤10 ⁴	≤10 ⁴
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	≤10 ³	≤10 ⁴	≤10 ⁴
Неферментирующие бактерии ^{**}	≤10 ³	≤10 ⁴	≤10 ⁴

Таблица 6.

Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстого кишечника у здоровых людей (КОЕ/г фекалий) [Приказ МЗ РФ №231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»]

Примечание:

* представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citobacter* и др.

** *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др.

условно патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до 10⁷–10⁸ КОЕ/г).

При дисбактериозе нарушается нормальное соотношение между анаэробной и аэробной микрофлорой, что находит свое выражение в:

- снижении концентрации бифидобактерий на 1–2 порядка,
- снижении концентрации лактобактерий на 1–2 порядка,
- нарастании концентрации кишечных палочек с измененными свойствами,

- снижении концентрации нормальных кишечных палочек (< 1 млн. на 1 г. фекалий) или увеличении их содержания в 1 г фекалий > 1 млрд.,
- нарастании концентрации других условно патогенных микроорганизмов.

В зависимости от характера изменений кишечного микробиоценоза выделяют три степени его нарушений (Таблица 7). Однако для выбора терапии это деление имеет относительное значение, хотя может применяться в научных исследованиях, в частности, при апробации лекарственных препаратов.

ПЦР- диагностика

В последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР- диагностика). В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР- диагностики определяется некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией. Метод отличает быстрота выполнения.

В настоящее время данный метод применяется в основном для верификации инфекционной патологии. Однако, как показывают современные исследования, метод ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени может быть успешно использован и для оценки микробиоценоза кишечника. Данная разновидность метода благодаря использованию флуоресцентно-меченых олигонуклеотидных зондов обладает высокой специфичностью и точностью при определении количественного соотношения определяемых микроорганизмов. При этом спектр определяемых показателей зависит только от используемой тест-системы. К основным преимуществам метода стоит отнести эффективность в обнаружении сложнокультивируемых анаэробных бактерий. Это особенно важно для выявления патогенных видов клостридий (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*), а также для количественной оценки таких важных представителей

нормофлоры как бутират-продуцирующие микроорганизмы (например, *Faecalibacterium prausnitzii*) и оценки степени анаэробного дисбаланса (соотношение *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii*) [Ситкин С. И. и соавт., 2013; Вахитов Т. Я., Ситкин С. И., 2014; Sitkin S. et al., 2014].

Достоинством метода является также быстрота выполнения (2–3 часа) и отсутствие жестких требований к условиям хранения и транспортировки анализируемого материала в лабораторию (фекальные образцы могут храниться до 2-х суток при +4 °С).

Метод ПЦР в реальном времени позволяет выявить:

- снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и /или лактобацилл) как результат длительной и /или нерациональной антибиотикотерапии;
- наличие в диагностически значимых количествах (> 10⁴) представителей условно-патогенной флоры (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* и др.);
- изменение соотношения популяций микроорганизмов (снижение общего числа продуцентов бутирата при нормальном количестве бактериоидов, а также значительное увеличение *E. coli*, часто с генами патогенности, являются информативными диагностическими и прогностическими признаками при воспалительных заболеваниях кишечника).

Таблица 7.

Степени микробиологических нарушений при дисбактериозе кишечника (Приказ МЗ РФ №231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»)

Возраст	Характер изменений
1-я степень микробиологических нарушений	
дети младше 1 года жизни	снижение содержания бифидобактерий до 10^9-10^8 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5-10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6-10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9-10^{10} КОЕ/г
дети старше 1 года жизни	снижение содержания бифидобактерий до 10^8-10^7 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6-10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6-10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9-10^{10} КОЕ/г
в возрасте до 60 лет	снижение содержания бифидобактерий до 10^8-10^7 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6-10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6-10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9-10^{10} КОЕ/г
в возрасте старше 60 лет	снижение содержания бифидобактерий до 10^7-10^6 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5-10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6-10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9-10^{10} КОЕ/г
2-я степень микробиологических нарушений	
дети младше 1 года жизни	снижение содержания бифидобактерий до 10^8 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно патогенных бактерий до концентрации 10^5-10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4-10^5 КОЕ/г
дети старше 1 года жизни	снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно патогенных бактерий до концентрации 10^5-10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4-10^5 КОЕ/г
в возрасте до 60 лет	снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно патогенных бактерий до концентрации 10^5-10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4-10^5 КОЕ/г
в возрасте старше 60 лет	снижение содержания бифидобактерий до 10^6 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г; повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно патогенных бактерий до концентрации 10^5-10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4-10^5 КОЕ/г
3-я степень микробиологических нарушений	
дети младше 1 года жизни	снижение содержания бифидобактерий до 10^8 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6-10^7 КОЕ/г и выше
дети старше 1 года жизни	снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6-10^7 КОЕ/г и выше
в возрасте до 60 лет	снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6-10^7 КОЕ/г и выше
в возрасте старше 60 лет	снижение содержания бифидобактерий до 10^6 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6-10^7 КОЕ/г и выше.

Показания к ПЦР-диагностике: 1) экспресс-оценка микробиоценоза кишечника (при необходимости в короткие сроки оценить состояние микробиоты кишечника пациента, например, при ОКИ, диспептических расстройствах у детей первого года жизни); 2) мониторинг состояния микробиоты при хронических воспалительных и функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический

колит, целиакия, синдром раздраженного кишечника); 3) контроль эффективности антибактериальной, пробиотической и пребиотической терапии.

В таблице приведены референтные значения, отражающие количественный состав микробиоты кишечника у здоровых лиц, оцененный методом количественной ПЦР в реальном времени (данные приведены для возрастной группы от 1 года до 60 лет).

№ п/п	Определяемый показатель	Содержание в 1 г кала (ГЭ)
1	Lactobacillus spp.	10^7-10^8
2	Bifidobacterium spp.	10^9-10^{10}
3	Escherichia coli	10^7-10^8
4	Bacteroides fragilis group	10^9-10^{12}
5	Faecalibacterium prausnitzii	10^8-10^{11}
6	Соотношение Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii	не более 100
7	Klebsiella pneumoniae	не более 10^4
8	Klebsiella oxytoca	не более 10^4

№ п/п	Определяемый показатель	Содержание в 1 г кала (ГЭ)
9	<i>Candida</i> spp.	не более 10 ⁴
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствует
11	<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	не более 10 ⁴
12	<i>Enterococcus</i> spp.	не более 10 ⁶
13	<i>Clostridium difficile</i>	отсутствует
14	<i>Clostridium perfringens</i>	отсутствует
15	<i>Proteus vulgaris</i>	не более 10 ⁴
16	<i>Proteus mirabilis</i>	не более 10 ⁴
17	<i>Citrobacter</i> spp.	не более 10 ⁴
18	<i>Enterobacter</i> spp.	не более 10 ⁴
19	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	отсутствует
20	<i>Shigella</i> spp.	отсутствует
21	<i>Salmonella</i> spp.	отсутствует

Хромато-масс-спектрометрия микроорганизмов

В диагностике родового состава сообщества микроорганизмов, получаемых методом хромато-масс-спектрометрии, внедренном в клиническую практику в конце 80-х годов XX столетия, определяется 35–40 показателей.

Метод масс-спектрометрии микробных маркеров разработан в России и с 1991 года используется для количественного анализа таксономического (родового или видового) состава микробных сообществ в медицине, экологии и биотехнологии [Осипов Г. А. Способ определения родового (видового) состава ассоциации микроорганизмов. Патент РФ № 2086642. C12N 1/00, 1/20, C12Q 1/4. Приоритет от 24 дек.1993 г.]. В его основе лежит высокоточное определение присутствия молекулярных признаков микроорганизмов (маркеров) из числа их клеточных липидов — высших жирных кислот, альдегидов, спиртов и стеролов в анализируемой пробе. Определение производится высокочувствительным и селективным методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ–МС), позволяющим одновременно измерять более сотни микробных маркеров непосредственно в анализируемом материале, крови, моче, биоптатах, пунктатах, мокроте, и других биологических жидкостях и тканях без предварительного посева на питательные среды или использования тестовых биохимических материалов. Разработан автоматический алгоритм анализа с помощью штатных программ ГХ–МС, позволяющих определить концентрацию более 50 микроорганизмов в материале через три часа после его поступления в лабораторию.

Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Поскольку хроматограф соединен в едином приборе с масс-спектрометром и снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, сам процесс анализа занимает 30 мин, а с учетом времени пробоподготовки и расчета данных — около 3 часов. Его результатом

является определение концентрации микробных маркеров и последующая реконструкция состава микробного сообщества.

Впервые исследования по хромато-масс-спектрометрическому определению микробных маркеров микроорганизмов непосредственно в клинических материалах от больных появились в конце 80-х гг. [Sonesson A., Larsson L., Westerdahl G., Odham G. Determination of endotoxins by gas chromatography: evaluation of electron-capture and negative-ion chemical ionization mass spectrometric detection of halogenated derivatives of b-hydroxymyristic acid. *J. Chrom., Biomed. Appl.* — 1987. — Vol.417. — P.11–25.; Morgan S. L., Fox A., Gilbert J. Profiling, structural characterization, and trace detection of chemical markers for microorganisms by gas chromatography — mass spectrometry. *J. Microbiol. Methods.* — 1989. Vol.9. — P.57–69.; Brandtzaeg, P., Bryn, K., Kierulf, P., et al. 1992. Meningococcal endotoxin in lethal septic shock plasma studied by gas chromatography, mass-spectrometry, ultracentrifugation and electron microscopy. *J. Clin. Investig.* 89, 816–823.]. Они были направлены на мониторинг маркера одного микроорганизма (например — менингококка, или кишечной палочки в цитируемых работах) известным в масс-спектрометрии методом фрагментных ионов и получившим наименование single ion monitoring (мониторинг отдельного иона). Этот ион является специфичным в масс-спектре вещества — маркера мониторируемого микроорганизма. Г. А. Осипов и соавт. ввели в программу скрининга 37 спектральных линий (масс ионов), которые перекрывают 150 таксономически значимых маркеров микроорганизмов. Благодаря их комбинации при сканировании и хроматографическому разделению веществ пробы удается количественно контролировать все доминантные микроорганизмы, обитающие в теле человека, или являющиеся агентами внешней инфекции.

На сегодня установлены отличия, достаточные для специфической идентификации микроорганизмов на фоне клеток организма хозяина. Клетки высших организмов синтезируют лишь прямоцепочечные, четные,

насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты с числом атомов от 14 до 24 [Alexander L.R., Justice J. B. Jr. Fatty acid composition of human erythrocyte membranes by capillary gas chromatography — mass spectrometry. J. Chrom., Biomed.appl.—1985. — Vol.342. — P.1–12], в то время как нечетные, разветвленные и циклопропановые жирные кислоты и жирные альдегиды встречаются исключительно у бактерий, высшие жирные бета-оксикислоты присущи только грамотрицательным микроорганизмам. К настоящему времени состав жирных кислот большинства микроорганизмов изучен, показана его воспроизводимость, доказана их родо- и видоспецифичность [Stead, D.E., Sellwood, J.E., Wilson, J., et al. Evaluation of a commercial microbial identification system based on fatty acid profiles for rapid, accurate identification of plant pathogenic bacteria.// J. Appl.Bacteriol. 1992, 72, 315–321.]. Метод детектирования микроорганизмов по ЖК-маркерам сходен с генетическим анализом (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК. Т.е, профиль ЖК так же консервативен, как и строение ДНК. Исследования в области бактериальной палеонтологии подтвердили постоянство состава ЖК отдельных микроорганизмов и пула их жирных кислот в целом с глубины времен в 2.5 млрд. лет [Shekhovtsova N.V., Osipov G. A., Verkhovtseva N. V., Pevzner L. A. Analysis of lipid biomarkers in rocks of the Archean crystalline basement //Proceedings of SPIE. — 2003. — Vol.4939. — P. 160–168].

Исследование метаболической активности кишечной микрофлоры

Существуют методы диагностики дисбактериоза кишечника по метаболитам (индикан, паракрезол, фенол, $^{14}\text{CO}_2$, аммиак и др.) микрофлоры (таблица 8), способные дать быстрый результат. Методы различаются специфичностью (от 50 до 90%) и чувствительностью (от 25 до 100%) исследования в отношении анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов.

С 70-х годов прошлого столетия начали разрабатываться и в 90-е годы были внедрены в клиническую практику хроматографические (газожидкостная, ионно-обменная, высокоэффективная жидкостная хроматография) методы определения метаболитов индигенной микрофлоры. Они различались трудоемкостью и несовершенством методики пробоподготовки, приводящей к потере 15–20% метаболитов, стоимостью оборудования и др.

Однако, на основании полученных данных был создан метаболический паспорт при зубиозе кишечника (таблица 9). Были предприняты попытки по соотносению выбранных параметров с клинической картиной заболеваний кишечника. Это стало началом нового качественного этапа в понимании взаимоотношений макроорганизма и микрофлоры при патологических состояниях.

Для преодоления издержек использованных методов оценки состояния кишечного

Достоинства метода:

- широкий диагностический спектр: определение маркеров десятков микроорганизмов одновременно в одном анализе;
- универсальность: определение разных групп микроорганизмов: бактерий, грибов, вирусов;
- экспрессность: время одного анализа не более 3 часов
- высокая чувствительность: 0.01 нг/мл маркера
- селективность: определение микроорганизма до вида — при наличии видового маркера
- независимость от оснащения микробиологической лаборатории и возможность прямого анализа клинических образцов без высевания и подрачивания;
- экономичность: метод не требует биологических и биохимических тестовых материалов, культуральных сред, ферментов, праймеров.

Для проведения экспресс-анализа маркеров микроорганизмов требуются: хромато-масспектрометр, программа расчета и база данных [Г.А.Осипов, Н.Ф.Федосова, К.В.Лядов. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии. *Здравоохранение и медицинские технологии* 2007; (5): 20–23.].

Недостатки метода:

- необходимость многократных исследований для анализа широкого диапазона микроорганизмов,
- особенности компьютерной обработки и др. технические сложности,
- высокая стоимость исследования

Перечисленные ограничения не позволили в настоящее время данному методу найти широкое применение.

Исследование метаболической активности кишечной микрофлоры

микробиоценоза был разработан способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в т.ч. кишечника, основанный на определении КЖК, являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов (таблица 10), методом газо-жидкостного хроматографического (ГЖХ) анализа.

Показания к назначению исследования КЖК в стуле:

1. диагностика состояния микробиоценоза (в т.ч. после антибиотикотерапии, химиотерапии, приема др. лекарственных средств, оперативных вмешательств и др.);
2. в целях углубленного обследования состояния органов ЖКТ (скрининговая диагностика и дифференциальная диагностика функциональных и органических заболеваний кишечника; патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы);
3. выбор индивидуального лечения пациентов с вышеуказанными заболеваниями ЖКТ и их осложнениями;
4. мониторинг эффективности проводимого лечения.

Расширенные показания: симптомы желудочной и кишечной диспепсии (для уточнения

Метаболит	Исходные вещества	Микроорганизмы, участвующие в расщеплении
Индикан	Триптофан	Индолположительные микроорганизмы
p-крезол	Тирозин или фенилаланил	Анаэробные и аэробные микроорганизмы
Фенол;	То же	Анаэробные и аэробные микроорганизмы
H ₂ , CH ₄ , CO ₂ , C ₂ -C ₆ жирные кислоты,	Глюкоза, лактоза, крахмал, растительная клетчатка	Строгие анаэробы
Деконъюгированные желчные кислоты (14CO ₂)	Конъюгированные желчные кислоты (14C – глицин-гликохолевая кислота)	Бактероиды, бифидобактерии, клостридии, стрептококки и энтеробактерии(?)
Аммиак (NH ₃).	Пептиды, аминокислоты, мочевины	Грамположительные и грамотрицательные анаэробы, энтеробактерии и стрептококки.

Таблица 8.
Метаболиты кишечной микрофлоры, используемые лабораториями в диагностике дисбиоза кишечника [Тамм А.О. 1987 г]

Показатели, характ. биохимические взаимосвязи в микробиоценозе всей популяции в целом	Значения N M±m	Показатели, характ. внутри- и межгрупп. биохимические взаимосвязи в микробиоценозе	Значения N M±m
Карбоновые кислоты: Пул летучих жирных кислот (ЛЖК) (мг/л)	9140±307	Профиль ЛЖК уксусная, %	63,6±2,4
Щавелевоуксусная к-та (мг/л)	9,9±0,8	Пропионовая, %	23,7±1,6
Молочная к-та (мг/л)	378,9±6,9	масляная, %	12,8±1,1
а-кетоглутаровая к-та (мг/л)	125,0±9,4	Анаэробный индекс	– (0,578)
		Профиль других карбоновых кислот:	
		молочная, %	73,7±2,9
Ароматические соединения:		а-кетоглутаровая, %	24,4±1,7
П- крезол, (мг/л)	1,0±0,05	щавелевоуксусная, %	1,9±0,3
Индол, (мг/л)	1,2±0,02		
Скатол, (мг/л)	1,3±0,02	Профиль фенольных соед.	
Фенилпропион-я к-та, (мг/л)	1,0±0,01	п-крезол, %	28,4±1,9
		индол, %	34,1±2,2
Амины:		скатол, %	37,2±2,3
Метиламин, (мг/л)	0,1±0,01	профиль аминов:	
Гистамин, (мг/л)	0,2±0,02	метиламин, %	6,8±1,3
Серотонин, (мг/л)	1,5±0,2	гистамин, %	8,5±1,3
		серотонин, %	84,7±3,2

Таблица 9.
Микробный метаболический паспорт при эубиозе кишечника людей [Митрохин С.Д., Ардатская М.Д. 1997 г]

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
Аэробные микроорганизмы Bifidobacterium (G+), Lactobacillus (G+), (Actinomyces), Ruminococcus (G+)	Уксусная кислота	+ молочная
Veillonella (G-), Propionibacterium (G+), Arachnia (G+), Anaerovibrio (polar flagella)	Пропионовая кислота	+ уксусная
Acidaminococcus (G-), Bacteroides (G-), Clostridium, Eubacterium (G+), Lachnospira (G+), Butyrivibrio (polar flagella), Gemmiger (G-), Coprococcus (G+), Clostridium (G-), Fusobacterium (G-)	Масляная кислота	+ уксусная
Clostridium difficile (!)	УК, МК, иМК, ВК, иВК, иКК	
Streptococcus (G+), Leptotrichia buccalis (G-), Peptococcus (G-)	Молочная кислота	
Megasphaera (G-)	Масляная, изо-масляная, валериановая, капроновая, изо-валериановая, изо-капроновая	

Таблица 10.
Аэробные и анаэробные микроорганизмы, продуцирующие КЖК

Единицы измерения: абсолютная концентрация кислот – мг/г, расчетные показатели – ед.

Таблица 11.
Референтные значения
содержания КЖК в стуле

Монокарбоновые кислоты	Абсолютное содержание (мг/г)		Относительное содержание (ед)	
	Норма	Мин/Макс знач. Нормы	Норма	Мин/Макс знач. нормы
C2 (уксусная)	5,88±1,22	5,35/6,41	0,634±0,015	0,612/0,656
C3 (пропионовая)	1,79±0,95	1,63/1,95	0,189±0,011	0,180/0,198
C4 (масляная)	1,75±0,85	1,60/1,90	0,176±0,011	0,167/0,185
ИзоСп Σ(изоС4+изоС5+изоС6)	0,631±0,011	0,575/0,68	0,059±0,015	0,056/0,062
Расчетные индексы	Норма		Мин/Макс знач. Нормы	
ИзоСп/Сп	0,430±0,140 ед		0,300/0,600 ед	
Общее содержание Σ (C2+...С6)	10,51±2,50 мг/г		9,0/12,01 мг/г	
Анаэробный индекс (C2-С4)	-0,576 (±0,110) ед		-0,690/-0,466 ед	

диагноза или обоснования программы обследования пациентов для верификации диагноза), псевдоаллергические и аллергические заболевания.

Подготовка к исследованию: не требуется. (Если пациент находится на лечении, в направлении обязательно указываются группы лекарственных средств или конкретные препараты).

Материал для исследования — кал.

Взятие, хранение и транспортировка материала: материал отбирают в стерильный контейнер (накануне или непосредственно перед исследованием (2 часа)). Транспортные среды не используются. Свежесобранные образцы помещаются в морозильную камеру и замораживаются, если их доставка производится не в тот же день. В дальнейшем образец доставляется в лабораторию в замороженном виде, где хранится при тех же условиях до начала исследования.

Метод исследования: Газожидкостная хроматография. (Согласно медицинской технологии «Способ определения короткоцепочечных жирных кислот (фракции C2-C6 с изомерами) в различных биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии» (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ).

Референтные значения содержания КЖК в стуле приведены в *таблице 11*.

Изменение значений и форма заключения: Изменение (повышение, снижение значений) характеризует нарушение качественного состава микроорганизмов и их метаболической активности, а также указывает на патологию органов пищеварения, требующей медикаментозной коррекции.

Таким образом, **форма заключения** (согласно Методическому пособию для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Диагностика состояния микрофлоры кишечника и дифференцированная коррекция ее нарушений» (Москва, 2005) и Мед. технологии (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г.) содержит три блока:

1. характеристика микробиоценоза кишечника (с указанием родовой принадлежности и доминирования в общем пуле а- и/или анаэробных популяций микроорганизмов);

2. характеристика патологии органов ЖКТ (с учетом наличия и анализа клинических проявлений);

3. терапевтические мероприятия (исходя из стандартов лечения МЗ и по согласованию с лечащим врачом).

При изменении показателей, характеризующих наличие условно-патогенной флоры, признаков деструкции при- и эпителиального слоев защиты кишечника, целесообразно проведение бактериологического исследования кала, исследования кала на скрытую кровь и др. методов дообследования.

Интерпретация результата зависит от правильности и полноты предоставленной информации о пациенте (тип стула по Бристольской шкале, прием лекарственных препаратов).

Преимущества метода:

1. Позволяет быстро (в течение часа) и точно оценивать состояние микробиоценоза исследуемого биотопа, в т.ч. кишечника;
2. Обладает большей чувствительностью и специфичностью исследования, воспроизводимостью результатов по сравнению с «рутинным» бактериологическим методом;
3. Обеспечивают высокую точность в оценке основных аэробных, и главное, анаэробных популяций микроорганизмов с указанием их родовой принадлежности, не требуя воспроизведения нативных условий обитания;
4. Предполагает сбор анализов в отсроченное (удобное для пациента) время; а также неограниченное время доставки в лабораторию, при этом, не оказывая влияние на результаты исследования;
5. Позволяет выявить или уточнить патологию, которая привела к нарушениям микробиоценоза; дает возможность прогнозирования и мониторинга клинического течения, степени тяжести, стадии патологического процесса и развития осложнений;
6. Позволяет подобрать эффективные схемы лечения с учетом индивидуального «метаболического» статуса пациента.

Метод не предназначен для диагностики инфекционной патологии кишечника.

Таким образом, использование данного метода позволяет клиницисту не только правильно оценить состояние микробиоценоза, но и выявить патологию, которая привела к его нарушению и дифференцированно подобрать лечение.

В заключении можно констатировать, что в настоящее время в повседневной клинической практике наиболее широко используется бактериологический метод выявления дисбактериоза

Диагностика СИБР

О наличии СИБР можно думать на основании данных анамнеза (операции, основное заболевание, антибиотикотерапия) и клинической картины. Наиболее типичными проявлениями СИБР являются вздутие живота, флатуленция, боли в животе и диарея. Эти симптомы неспецифичны. По мере нарастания выраженности СИБР и увеличения длительности его существования типично появление стеатореи и полифекалии, а в дальнейшем мальабсорбции, снижении веса и даже анемии. В копрограмме может быть обнаружено снижение рН кала ниже 6 и увеличение количества жиров (более 7 г нейтрального жира в кале, выделенного за сутки). Типично обнаружение значительной концентрации сывороточного В-каротина, положительный тест Шиллинга для определения всасывания витамина В₁₂.

Далее, при помощи методов инструментальной диагностики (рентгенологическое, эндоскопическое исследования, УЗИ и др.) подтверждают наличие нарушений органов и систем, способствующих развитию синдрома избыточного бактериального роста.

Однако, его верификацию проводят с помощью прямого и непрямых методов.

Прямой метод заключается в посеве на среды дуоденального и юнального содержимого, полученного с помощью стерильного зонда. Избыточный рост бактерий (как было указано выше) диагностируется в случае, если количество бактерий превышает 10⁵/мл или в нём определяются микроорганизмы, находящиеся в толстой кишке (энтеробактерии, бактероиды, клостридии и др.).

На основании характера и количества микрофлоры в тонкой кишке различают три степени выраженности SIBOS:

I — при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры (>10⁵–10⁶ КОЕ/г);

II — наличие увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появления анаэробных бактерий (>10⁶–10⁷ КОЕ/г);

III — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10⁹ КОЕ/г и более).

Несмотря на то, что посев флоры остается «золотым стандартом» для верификации бактериальной (инфекционной) патологии, исследование культуры микроорганизмов не является «золотым стандартом» для диагностики избыточного

кишечника, обладающий низкой информативностью и практической значимостью. Рекомендуемым по соотношению информативность/доступность является определение спектра КЖК в стуле.

бактериального роста. Это связано с тем, что бактерии могут активно размножаться вне пределов досягаемости инструментария. Важно понимать, что избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого кишечника. Кроме того, исследование культуры бактерий характеризуется высоким процентом ложно отрицательных результатов и плохой воспроизводимостью. И это в основном связано с невозможностью воспроизведения нативных условий обитания микроорганизмов и трудностью анаэробного культивирования.

В настоящее время альтернативу бактериологическим исследованиям составляют непрямые методы дифференциации микроорганизмов.

К непрямым методам относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры.

Наиболее используемыми являются:

- водородный дыхательный тест с глюкозой,
- водородный дыхательный тест с лактулозой.

Водородный тест может применяться для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Этот показатель находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натощак. У больных с заболеваниями кишечника, протекающими с хронической рецидивирующей диареей и бактериальным обсеменением тонкой кишки, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значительно превышает 15 ppm.

Применяется также нагрузка лактулозой. В норме лактулоза не расщепляется в тонкой кишке и метаболизируется микробной флорой толстой кишки. При бактериальном обсеменении тонкой кишки «пик» нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе появляется гораздо раньше.

Преимущества этого теста включают:

- неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника);
- хорошая корреляция между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими;
- четкое ограничение метаболической активности бактерий и их хозяина.

Лечебная коррекция и профилактика нарушений микробиоценоза кишечника

Современные принципы лечебной коррекции дисбиотических сдвигов и восстановления эубиоза включают следующие направления.

1. Патогенетическое лечение основного заболевания. Например, при СРК — в первую очередь, мероприятия, направленные на коррекцию моторно-эвакуаторной функции кишечника (например, с использованием миотропных спазмолитиков,

блокаторов Na/Ca — каналов — дюспаталин и т.д.); при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности НЯК — на купирование воспаления и т.д. с использованием препаратов 5-АСК или глюкокортикоидных гормонов (салофальк, будесонид (буденофальк), гидрокортизон и т.д.), при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ обязательным является проведение

ферментозаместительной терапии (Креон, Эрми- таль, Мезим форте и т.д.), при патологии билиарно- го тракта, сопровождающейся билиарной недоста- точностью необходимо использования препаратов, содержащих желчные кислоты) и т.д.).

2. Селективная деконтаминация условно-па- тогенной микрофлоры (при необходимости!) с помощью кишечных «антисептиков» широкого спектра действия (Интетрикс, Энтерофурил и т.д. препаратов — пробиотиков, содержащих культуру бактерий (средства из апаатогенных представите- лей рода *Bacillus* (Бактисубтил, Споробактерин жидкий, Бактиспорин сухой, Биоспорин сухой), лиофилизированных дрожжей *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), или препаратов, содержащих культуральную жидкость (активные метаболиты *B.subtilis*) (Бактистатин), обладающих антаго- нистической активностью, и др., или с использовани- ем энтеросорбентов (Смекта, Полифепан, карболен и т.п.).

В настоящий момент в клинической практике препаратом выбора для устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке является невсасывающийся кишечный антибиотик — Аль- фа Нормикс (рифаксимин), обладающий широ- ким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную аэробную (*Enterococcus* spp., *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др.) и анаэробную (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis* и др.) флору. Курс 7 дней в дозе 2 табл (400 мг) x 2 раза в день.

3. Восстановление аутохтонной микрофлоры, включающую в себя непосредственно применение средств коррекции нарушений микробиоценоза кишечника.

Их включение в программы терапии различных заболеваний преследует решение следующих задач:

1. Улучшение клинического течения основно- го заболевания — снижение выраженности и длительности существования клинических

симптомов, улучшение ближайших и отдален- ных результатов лечения, профилактика ос- ложнений, снижение частоты рецидивирования хронических заболеваний.

2. Повышение эффективности других методов ле- чения (за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника).
3. Профилактика побочных эффектов фармако- терапии.
4. Повышение качества жизни пациентов.

С целью восстановления индивидуального ми- кробиоценоза, способного обеспечить полноцен- ное функционирование желудочно-кишечного тракта используют пробиотические, пребиотиче- ские, синбиотические и метабиотические средства.

Пробиотики — Живые микроорганизмы, кото- рые при введении в адекватном количестве, оказы- вают положительный эффект на здоровье хозяина.

Пребиотики — Невсасывающиеся вещества, которые оказывают положительный физиологи- ческий эффект на хозяина, селективно стимули- руя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры.

Синбиотики — Продукты, содержащие пробио- тики и пребиотики

Метабиотики — Инновационные синтезирова- нные препараты на основе метаболитов кишечной микрофлоры.

Следует подчеркнуть, что коррекция микро- биоценоза кишечника всегда носит неспецифиче- ский характер. Это обусловлено, в первую очередь, недостаточными знаниями о составе кишечной микрофлоре и ее взаимодействия с макроорга- низмом. Все применяемые препараты направлены на создание благоприятных условий для нор- мальной кишечной микробиоты и неблагопри- ятных — для нежелательной. Терапия не носит целенаправленный заместительный характер. При этом максимальная эффективность лечения будет достигнута только при условии устранения причины дисбактериоз вызвавшей.

Пробиотики

Пробиотики — это живые микроорганизмы и ве- щества микробного и иного происхождения, оказы- вающие при естественном способе введения благо- приятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса.

Эффекты пробиотиков носят штамм-специфич- ный характер.

Смысл штамм-специфичности эффектов состо- ит в следующем:

- На каждый специфический штамм, перед по- ступления продуктов с ним в продажу, должна иметься документация, подтверждающая его положительные эффекты для здоровья.
- Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут исполь- зоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов.
- Исследования, показавшие эффективность опре- деленного штамма в определенной дозе не могут служить доказательством его эффективности в дозе меньшей.

Пребиотики влияют на кишечную флору, соз- давая условия для увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшения популя- ции потенциально патогенных микроорганизмов. Про- биотики оказывают воздействие на экосистему же- лудочно-кишечного тракта, стимулируя иммунные механизмы и неиммунные механизмы слизистой оболочки через антагонизм/конкуренцию с потен- циальными патогенами.

Можно выделить несколько групп микроорга- низмов, которые используются в лечебных препа- ратах — пробиотиках и пищевых (пробиотических) продуктах:

- Бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. thermophilum*),
- Лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarium*, *L. casei* spp. *ramnosus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*), Лактококки (*Lactococcus* spp. *cremonis*, *L. lactis* spp. *lactis*),

1. Эффекты общего характера	2. Гуморальные эффекты	3. Клеточные эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • синтез нутриентов и антиоксидантов; • активация MALT – системы; • модуляция ответа Th1/Th2; • контроль потенциально патогенных микробов; • снижение продукции эндотоксинов; • снижение мутагенности. 	<ul style="list-style-type: none"> • ингибирование синтеза IgE; • стимуляция продукции IgA; • стимуляция выработки NO; • модулирование цитокинового ответа. 	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция работы макрофагов; • способствование росту и регенерации клеток; • способствование физиологическому апоптозу.

Эффекты воздействия пробиотиков на организм человека можно условно разделить на три большие группы:

- Кишечная палочка (*Escherichia coli*),
- Энтерококки (*Enterococcus faecium*, *E. Faecalis*),
- Стрептококки (*Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*),
- Пропионибактерии (*Propionibacterium acnes*),
- Бациллы (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. licheniformis*),
- Грибы — сахаромикеты (*Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae*).

Пробиотики могут входить в состав пищевых продуктов, в первую очередь, кисломолочных, а также в состав лекарственных препаратов и БАДов.

Кисломолочные продукты питания являются важной составляющей рациона человека, играя существенную роль в профилактике развития дисбактериоза кишечника.

В мире насчитывается несколько сотен продуктов, являющихся результатом брожения молочных продуктов. Так, кефир представляет собой кисломолочный напиток, получаемый из цельного или обезжиренного коровьего молока путем кисломолочного и спиртового брожения с применением кефирных «грибков» — симбиоза нескольких видов бактерий и грибов. В зависимости от «возраста» (однодневный, двухдневный и трёхдневный) кефир различается по своим химическим и органолептическим параметрам, включая кислотность, содержание углекислоты, спирта, степень денатурации белков и мн.др.

Творог представляет собой кисломолочный продукт, получаемый в результате сквашивания молока с последующим удалением сыворотки. Официально творог, выработанный традиционным способом, классифицируют по содержанию в нем жира. В соответствии с этим различают жирный (18%), полужирный (9%) и нежирный творог. По способу свертывания белков молока творог разделяют на кислотный и кислотно-сычужный. В первом случае белок свертывается под действием молочной кислоты, образующейся в процессе молочнокислого брожения при участии микроорганизмов, входящий в состав закваски, а готовят его, как правило, из обезжиренного молока. Для приготовления кислотно-сычужного творога, помимо закваски используют сычужный фермент (пепсин).

Сметана, молочный продукт с высоким содержанием жира, представляет собой сливки, подвергшиеся молочнокислому брожению. Первоначально, его получали из верхнего слоя прокисшего молока, но в условиях промышленного производства используются предварительно пастеризованные сливки.

Простокваша — густой кисломолочный продукт, который готовится путем сквашивания пастеризованного молока с содержанием жира не менее 3,2% на чистых культурах молочнокислых бактерий.

Разновидностями простокваша, в определенной степени, являются **варенец** и **ряженка**. Последняя готовится из топленого молока. В состав ее закваски входят термофильный стрептококк и болгарская палочка, а сквашивание происходит в течение 3–6 часов. Таким образом, она является одной из разновидностей йогурта.

При участии болгарской палочки получают также ряд других продуктов, распространенных в самых разных странах: катык (в Узбекистане, Татарстане, Башкирии, Азербайджане), чургут (в Таджикистане), мацун (в Армении), мацони (в Грузии), чекизе, ёгурт, гамык (в Туркмении), айран (в Казахстане, Киргизии).

Йогурт представляет собой продукт из ферментированного молока, являющегося результатом деятельности *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*. В настоящее время в процессе приготовления йогуртов могут вводиться и другие кисломолочные бактерии, оказывающие синергичный эффект с двумя базовыми компонентами.

В основе получения любого кисломолочного продукта лежит процесс брожения с образованием молочной кислоты (лактата) молочнокислыми бактериями. В первую очередь, речь идет о лактобациллах, хотя способностью к молочнокислому брожению обладают и другие микроорганизмы, в т.ч. бифидобактерии. Различия касаются того какую долю в процессе брожения (который является для этих бактерий способом получения энергии) занимает образование молочной кислоты. Особое значение среди молочнокислых бактерий придается *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, которые широко используются в производстве кисломолочных продуктов и/или входят в состав лекарственных препаратов.

Пробиотические лекарственные препараты и БАДы могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов.

Классификация пробиотических средств:

- Монокомпонентные — содержащие микроорганизмы одного вида
- Поликомпонентные — содержащие микроорганизмы нескольких видов
- Сорбированные (моно и поликомпонентные) — содержащие микроорганизмы, фиксированные на сорбенте
- Комбинированные — содержащие микроорганизмы одного или нескольких видов вместе

с компонентами питательной среды или лизоцимом

- Метаболические

Выделяют четыре поколения пробиотических средств:

- К 1-му поколению пробиотиков относят монокомпонентные препараты (Колибактерин, Бифидумбактерин, Лактобактерин), содержащие 1 штамм бактерий.
- Препараты 2-го поколения (Бактисубтил, Биоспорин, Споробактерин и др.) основаны на использовании неспецифических для человека микроорганизмах и являются самоэлиминирующимися антагонистами.
- Препараты 3-го поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида (Ацилакт, Аципол и др.) или разных видов (Линекс, Бифиформ, Нормоспектрум)

с взаимоусиливающим действием. От препаратов 1-го поколения они отличаются более сбалансированным составом.

- К 4-му поколению относят иммобилизованные на сорбенте бифидосодержащие препараты (Бифидумбактерин форте, Пробифор, Экофлор). Сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги.

Отечественные требования, предъявляемые к пробиотикам:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизируемых контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть непатогенным и нетоксичным, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;

Таблица 12.

Показания для применения пробиотиков и пребиотиков в гастроэнтерологии с позиции доказательной медицины [Probiotics and prebiotics. Practice Guideline. World Gastroenterology Organisation. October 2011. <http://www.worldgastroenterology.org>]

Показания	Продукт	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	
Лечение острой инфекционной диареей у взрослых	Enterococcus faecium LAB SF68	10 ⁸ КОЕ, 3 раза в день	1b	
	Lactobacillus paracasei B 21060 или L. rhamnosus GG	10 ⁹ КОЕ 2 раза в день	2b	
	Saccharomyces. boulardii (S. cerevisiae)	10 ⁹ КОЕ в капсуле или 250 mg, 2–6 Капсулы в день	1b	
Профилактика антибиотик-ассоциированной диареей у взрослых	Enterococcus faecium LAB SF68	10 ⁸ КОЕ 2 раза в день	1b	
	Saccharomyces. Boulardii (S. cerevisiae)	1 г или 4 x 10 ⁹ КОЕ в день	1b	
	Lactobacillus L. rhamnosus GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ 2 раза в день	1b	
	L. casei DN-114 001 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в день	1b	
	Bacillus clausii (Enterogermina strains)	2 × 10 ⁹ спор, 3 раза в день	1b	
	L. acidophilus CL1285 + L. casei LBC80R	5 × 10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в день	1b	
	Профилактика диареей, вызванной C. Difficile у взрослых	L. casei DN-114 001	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в день	1b
L. acidophilus + B. bifidum (Cultech штаммы)		2 × 10 ¹⁰ кое каждого штамма, 1 раз в день	1b	
Олигофруктоза		4 г 3 раза в день	1b	
L. rhamnosus HN001 + L. acidophilus NCFM		10 ⁹ КОЕ каждого штамма, 1 раз в день	2b	
L. acidophilus CL1285 + L. casei LBC80R 5 ×		10 ⁹ КОЕ, 1-2 раза в день	1b	
S. boulardii (штамм S. cerevisiae)		2–3 × 10 ⁹ в течение 28 дней, последующий курс до 4 недель	1b	
Кoadъювантная терапия при эрадикации H. pylori		L. rhamnosus GG	6 × 10 ⁹ КОЕ, 2 раза в день	1b
		B. clausii (Enterogermina штаммы)	2 × 10 ⁹ спор, 3 раза в день	1b
		S. boulardii (штамм S. cerevisiae)	500 mg–1 g или 2–4 × 10 ⁹ КОЕ в день	1b

- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивым к низкой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать активность нормальной микрофлоры;
- быть безопасным для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Принципиальные требования также предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;

Длительность лечения пробиотиками — не менее 1 мес.

Доказательная база применения пробиотиков и пребиотиков приведена в таблицах ниже (Таблицы 12 и 13).

Показания	Продукт	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности
	Кефир	250 мл 2 раз в день	2b Повышает эффективность эрадикации с 30% до 78%
	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10 ⁸ КОЕ/день	1b
Уменьшение симптомов, связанных с мальдигестией лактозы	Йогурт с живыми культурами <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	По крайней мере 10 ⁸ КОЕ в 1 г продукта	1a
Уменьшение некоторых симптомов при синдроме раздраженного кишечника	<i>B. infantis</i> 35624	10 ⁸ КОЕ, 1 раз в день	1b
	<i>B. animalis</i> DN-173 010 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ 2 раза в день	1b
	<i>L. acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ КОЕ в день	2b
	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. Rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99, и <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>Shermanii</i>	10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в день	1b
	<i>B. longum</i> 101 (29%), <i>L. acidophilus</i> 102 (29%), <i>Lactococcus lactis</i> 103 (29%) и <i>S. thermophilus</i> 104 (13%)	10 ¹⁰ КОЕ 1 раз в день	1b
	Короткоцепочечные фруктоолигосахариды	5 г в день	2b
	Галактоолигосахариды	3,5 г в день	2b
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ КОЕ 1 раз в день	2b
Поддержание ремиссии при язвенном колите	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ живой культуры, 2 раза в день	1b
Лечение неспецифического язвенного колита средней степени активности и пошита	VSL# 3 Смесь 8 штаммов (1 штамм <i>S. thermophilus</i> , 4 штамма <i>Lactobacillus</i> , 3 штамма <i>Bifidobacterium</i>)	2 × 9 × 10 ¹¹ КОЕ 2 раза в день	1b
Профилактика пошита и поддержание ремиссии	VSL# 3	4,5 × 10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в день	1b
Лечение запоров	Лактулоза	20–40 г в день	1a
	Олигофруктоза	> 20 г в день	2a
Лечение печеночной энцефалопатии	Лактулоза	45–90 г в сутки	1a
Профилактика инфекции у спортсменов	<i>L. casei</i> Shirota в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ 1 раз в день	1b

таблица 12, окончание.

Таблица 13.

Показания для применения пробиотиков и пребиотиков в детской гастроэнтерологии с позиции доказательной медицины [Probiotics and prebiotics. Practice Guideline. World Gastroenterology Organisation. October 2011. <http://www.worldgastroenterology.org>]

Показания	Продукт	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности
Лечение острой инфекционной диареи	Lactobacillus rhamnosus GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ 2 раза в день	1a
	Saccharomyces boulardii (штамм S. cerevisiae)	200 мг, 3 раза в день	1a
	Lactococcus lactis, L. lactis cremoris и Leuconostoc mesenteroides cremoris	10 ¹⁰ КОЕ каждого штамма 2–3 раза в день	2b
Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи у детей	Saccharomyces boulardii (штамм S. cerevisiae)	250 мг, 2 раза в день	1a
	L. rhamnosus GG	10 ¹⁰ КОЕ 2 раза в день	1b
	B. lactis BB12 + S. thermophilus	10 ⁷ + 10 ⁶ КОЕ/г детского питания	1b
	L. rhamnosus (штаммы E/N, Оху и Pen)	2 × 10 ¹⁰ , 2 раза в день	1b
Профилактика внутрибольничной диареи у детей	L. rhamnosus GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в день	1b
	B. lactis BB12 + S. thermophilus	10 ⁸ + 10 ⁷ КОЕ/г детского питания	1b
Профилактика частых гастроинтестинальных инфекций	L. casei DN-114 001 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ 1 раз в день	1b
	B. lactis Bb-12 или L. reuteri ATCC 55730	10 ⁷ КОЕ/г детского питания	1b
	L. casei Shirota в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ 1 раз в день	1b
Адьювантная терапия инфекции H. pylori	L. casei DN-114 001 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ –10 ¹² КОЕ в день в течение 14 дней	1b
Уменьшение выраженности симптомов при функциональных нарушениях моторики кишечника	L. rhamnosus GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ 2 раза в день	1a
	L. reuteri DSM 17938	10 ⁸ КОЕ 2 раза в день	1b
Детские колики	L. reuteri DSM 17938	10 ⁸ КОЕ в день	1b
Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных	B. bifidum NCDO 1453, L. acidophilus NCDO 1748	10 ⁹ КОЕ каждого штамма 2 раза в день	1b
	L. acidophilus + B. infantis	10 ⁸ КОЕ каждого штамма 2 раза в день	1b
	B. infantis, B. bifidum, S. thermophilus	10 ⁹ КОЕ каждого штамма 1 раз в день	1b
Лечение неспецифического язвенного колита средней степени выраженности	VSL#3 смесь	4-9 × 10 ¹¹ КОЕ 2 раза в день	1b

Пробиотические препараты и БАДы

Пробиотические препараты и БАДы представленные на отечественном рынке представлены в таблице 14.

Линекс / Linex (Sandoz, Швейцария, Словения). В состав входят не менее 1.2x10⁷ живых лиофилизированных бактерий Bifidobacterium infantis v. liberogum, Lactobacillus acidophilus и Streptococcus faecium. Штаммы характеризуются устойчивостью к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, а также кислотоустойчивостью.

Эффективность препарата доказана для следующих состояний и заболеваний:

- Острые диареи
- Диарейные заболевания различной этиологии у взрослых
- Антибиотик-ассоциированные диареи (профилактика и лечение)

- Комплексная антихеликобактерная терапия
- Постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПСРК).
- Комплексная терапия лямблиоза
- Хронические заболевания печени

Линекс разрешен к применению:

- у детей всех возрастов
- у новорожденных с первых дней жизни
- в период беременности
- в период кормления грудью

Применять препарат следует после еды. Содержимое капсулы можно развести в молоке или воде. Курс лечения длится не менее 7–10 дней. Ограничений в длительности приема Линекса нет.

БАД «Линекс для детей». В состав входит лиофилизированный порошок бифидобактерий

Новорожденные и дети до 2-х лет	Дети от 2 до 12 лет	Взрослые и подростки старше 12 лет	Режим дозирования Linex:
1 капсула 3 раза в сутки	1-2 капсулы 3 раза в сутки	2 капсулы 3 раза в сутки	

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* BB-12 (100,0 мг). Количество микроорганизмов — не менее $1,0 \times 10^8$ КОЕ/г (что соответствует $1,5 \times 10^8$ КОЕ/саше).

Показан детям с рождения до 7 лет — по 1 пакетику 1 раз в день, детям с 7 до 12 лет по 2 пакетика в день. Назначается с целью профилактики дисбиотических нарушений. Рекомендуемая продолжительность приема — 30 дней. При необходимости курс можно повторить через 1 месяц.

Бифиформ / Biform (Ferrosan, Дания)

Кишечнорастворимые капсулы, 1 капс. содержит: *Bifidobacterium longum*, минимум 10^6 КОЕ
Enterococcus faecium, минимум 10^6 КОЕ
Вспомогательные вещества: молочнокислая закваска; камедь; магния стеарат; лактулоза; декстроза безводная

Бифиформ Малыш

Порошок с апельсиново-малиновым вкусом, 1 саше содержит:

Lactobacillus GG (LGG®) (10^9 КОЕ) 3,33 мг
Bifidobacterium lactis (BB-12™) (10^9 КОЕ) 3,33 мг
Витамин В1 0,4 мг
Витамин В6 0,5 мг

Вспомогательные вещества: изомальтоза (Е 953); ксилит (Е 967); фруктоолигосахарид; МКЦ (Е 460); апельсиновый ароматизатор, идентичный натуральному; малиновый ароматизатор, идентичный натуральному; кремния диоксид (Е 551); магния стеарат (Е 470); метилцеллюлоза (Е 461); кислота стеариновая (Е 570)

Бифиформ Малыш

Таблетки жевательные с апельсиново-малиновым вкусом, 1 табл. содержит:

Lactobacillus GG (LGG®) (10^9 КОЕ) 3,33 мг
Bifidobacterium lactis (BB-12™) (10^9 КОЕ) 3,33 мг
Витамин В1 0,4 мг
Витамин В6 0,5 мг

Вспомогательные вещества: изомальтоза (Е 953); ксилит (Е 967); фруктоолигосахарид; МКЦ (Е 460); апельсиновый ароматизатор, идентичный натуральному; малиновый ароматизатор, идентичный натуральному; кремния диоксид (Е 551); магния стеарат (Е 470); метилцеллюлоза (Е 461); кислота стеариновая (Е 570)

Бифиформ — препарат для лечения и профилактики дисбактериозов различной этиологии. Входящие в состав препарата молочнокислые бактерии поддерживают и регулируют физиологическое равновесие кишечной микрофлоры.

Бифиформ Малыш — биологически активная добавка к пище, содержащая комбинацию полезных бактерий и витаминов и разработанная с учетом потребностей детского организма. Входящие в состав препарата бактерии *Lactobacillus GG* (LGG) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12) восстанавливают баланс нормальной микрофлоры кишечника, устраняя проявления кишечных расстройств. LGG способствуют укреплению иммунитета и восстановлению естественной защиты организма ребенка.

Витамины В1 и В6 способствуют нормальному росту и развитию организма ребенка, а также являются дополнительным фактором, обеспечивающим баланс нормальной кишечной микрофлоры.

Показания препарата Бифиформ

Для нормализации микрофлоры кишечника, а также для предупреждения и лечения желудочно-кишечных расстройств различного генеза, хронических заболеваний ЖКТ, а также для поддержания иммунитета у детей старше 2 лет и взрослых.

Бифиформ® Малыш

В качестве источника пробиотических микроорганизмов — бифидобактерий, лактобактерий и витаминов группы В.

Противопоказания: Гиперчувствительность к компонентам препарата.

При применении в рекомендуемых дозах побочные эффекты не обнаружены.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Бифиформ®

Если не назначена другая схема применения, для предупреждения и лечения желудочно-кишечных расстройств рекомендуется: детям старше 2 лет и взрослым — по 2–3 капс. ежедневно, вне зависимости от приема пищи. Курс лечения острой диареи может составлять 2–3 дня. При необходимости доза может быть увеличена до 4 капс. в день. В остальных случаях курс лечения составляет 10–21 день.

Бифиформ® Малыш

Вне зависимости от приема пищи.

Саше/порошки с апельсиново-малиновым вкусом: детям 1–3 лет — по 1 пор. 2–3 раза в день, старше 3 лет — по 2 пор. 2–3 раза в день.

Жевательные таблетки с апельсиново-малиновым вкусом: детям 2–3 лет — по 1 табл. 2–3 раза в день, старше 3 лет — по 2 табл. 2–3 раза в день.

Продолжительность приема — 5 дней и более.

Не следует превышать максимальную суточную дозу.

Риофлора / Rioflora (Takeda, Nycomed, Япония, Швейцария)

РиоФлора Иммуно Нео содержит в своем составе:

- *Bifidobacterium lactis* W51
- *Bifidobacterium lactis* W52
- *Bifidobacterium longum* W108
- *Lactobacillus acidophilus* W22
- *Lactobacillus paracasei* W20
- *Lactobacillus plantarum* W21
- *Lactobacillus salivarius* W24
- *Lactococcus lactis* W19
- *Streptococcus thermophilus* W69

Каждая капсула содержит не менее $1,0 \times 10^9$ КОЕ пробиотических микроорганизмов.

Область применения:

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище — источника пробиотических микроорганизмов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus lactis* и *Streptococcus thermophilus*).

Таблица 14.

Пробиотические препараты и БАДы представленные на отечественном рынке ([Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике.// Детские инфекции.- №1-2004-с. 18-23] с изм.)

Группа пробиотиков	Лекарственные средства	БАДы
1. Монопробиотики	Бифидумбактерин Бифидумбактерин форте Пробифор Лактобактерин Биобактон Гастрофарм Колибактерин Бифилиз	Бифидумбактерин Соя бифидум Биобактон Нарине
2. Полипробиотики	Линекс Ацилакт	Према Дуо Нормофлорин-Л, -Б Эуфлорин-Л, -В Полибактерин Бифидумбактерин мульти-1, -2, -5 Экофлор Биовестин лакто Биовестин Примадофилус Пробиотикс Ацидофилис Риофлора Кипацид
3. Пробиотики – самоэлиминирующиеся антагонисты Бацилярные Сахаромицето-содержащие	Споробактерин Биоспорин Бактисубтил Энтерол	
4. Комбинированные пробиотики + пребиотики (синбиотики)	Бифиформ Аципол (табл) Бифилиз	Према Флувир Ламинолакт Аципол (капс.) Бифиформ малыш Йогулакт Бактистатин Биовестин Флорин форте Линекс Био Бион 3 Нормобакт

Способ применения:

Взрослым и детям старше 3-х лет по 1 капсуле в день, желательно натощак (утром или перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема — 1–2 месяца. При необходимости прием продукта можно повторить

РиоФлора Баланс Нео в своем составе содержит:

- Bifidobacterium bifidum W23
- Bifidobacterium lactis W51
- Lactobacillus acidophilus W37
- Lactobacillus acidophilus W55
- Lactobacillus paracasei W20
- Lactobacillus plantarum W62
- Lactobacillus rhamnosus W71
- Lactobacillus salivarius W24

Все штаммы в пробиотиках РиоФлора имеют статус QPS (Qualified Presumption Of Safety).

Каждая капсула содержит не менее 2.95×10^9 КОЕ пробиотических микроорганизмов.

Область применения: рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище — источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий).

Способ применения:

взрослым и детям старше 3-х лет по 2 капсулы 2 раза в день, желательно натощак (утром

и перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема — 10–14 дней. При необходимости прием продукта можно повторить.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, острый панкреатит.

Према / Preema (Delta Medical Promotion AG, Швейцария) представляет собой комбинацию пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG и пребиотика фруктоолигосахаридов. Сочетание пробиотика и пребиотика позволяет действовать эффективнее простых пробиотиков.

Состав: 1 саше содержит 1×10^9 КОЕ *Lactobacillus rhamnosus* GG (микрoэнкапсулированные LGG[®]).

Lactobacillus rhamnosus GG:

- обладают высокой активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- угнетают развитие энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов, препятствуют их адгезии к слизистой оболочке кишечника;
- создают благоприятные условия для развития полезной микрофлоры кишечника, поддерживают и регулируют деятельность микрофлоры и способствуют нормализации микробиоценоза желудочно-кишечного тракта;

- предупреждают дисбиоз и антибиотик-ассоциированную диарею во время и после приема антибиотиков;
- повышают неспецифическую резистентность организма, проявляют иммуномодулирующие свойства;
- снижают выработку цитокинов, связанных с аллергическими воспалениями;
- предупреждают развитие пищевой аллергии;
- синтезируют аминокислоты, пантотеновую кислоту, витамины К и группы В;
- способствуют всасыванию железа, кальция, витамина D.

В производстве Према / Preema[®] используется технология микроэнкапсулирования, позволяющая сохранить жизнеспособность бактерий при хранении (без холодильника) и транспортировке, а также — при прохождении желудочного барьера.

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к рациону питания детей с 1-го месяца жизни и взрослых как дополнительный источник жизнеспособных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG (микроэнкапсулированных LGG[™]).

Способ применения: Содержимое одного саше растворить в 100 мл теплой питьевой воды. По рекомендации врача принимать детям с 1-го месяца жизни и взрослым по 1–2 саше в сутки во время еды. Содержимое саше можно добавлять в грудное молоко или молочную детскую смесь. Не добавлять к горячему! Не изменяет вкус напитков и еды. Курс применения — 1 месяц или по рекомендации врача. **Побочные эффекты** Не установлены. **Противопоказания:** Индивидуальная непереносимость компонентов продукта.

Према для детей ДУО / Preema[®] kids DUO (Delta Medical Promoution AG, Швейцария) — это современный пробиотик, который содержит 2 наиболее изученных штамма живых пробиотических молочнокислых бактерий — *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium breve* BR03.

Состав: 5 капель Према для детей ДУО / Preema[®] kids DUO содержат жизнеспособные бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG (микроэнкапсулированные LGG[™]) 0,5 x 10⁹ КОЕ; жизнеспособные бактерии *Bifidobacterium breve* BR03 0,5 x 10⁹ КОЕ (всего жизнеспособных бактерий 1 x 10⁹ КОЕ);

Благодаря высокой степени безопасности применение живых бактерий с первых дней жизни ребенка позволяет обеспечить здоровую колонизацию кишечника, адекватное развитие и становление иммунитета новорожденного.

В производстве Према для детей ДУО / Preema[®] kids DUO используется технология микроэнкапсулирования, позволяющая сохранить жизнеспособность бактерий при хранении (без холодильника) и транспортировке, а также — при прохождении желудочного барьера, при этом клетки пробиотических бактерий покрываются тонкой мукополисахаридной пленкой.

Входящие в состав Према для детей ДУО / Preema[®] kids DUO живые пробиотические бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG[™]) и *Bifidobacterium breve* BR03:

- обладают высокой активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- угнетают развитие энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов, препятствуют их адгезии к слизистой оболочке кишечника;
- создают благоприятные условия для развития и поддержания полезной микрофлоры кишечника, способствуют нормализации микробиоценоза желудочно-кишечного тракта;
- способствуют устранению колик, вздутия живота (газообразования), запоров;
- предупреждают дисбиоз и антибиотик-ассоциированную диарею во время и после приема антибиотиков;
- повышают неспецифическую резистентность организма, проявляют иммуномодулирующие свойства;
- снижают выработку цитокинов, связанных с аллергическими воспалениями; предупреждают развитие пищевой аллергии;
- способствуют уменьшению симптомов дерматита (в том числе атопического), экземы;
- синтезируют аминокислоты, пантотеновую кислоту, витамины К и группы В;
- способствуют всасыванию железа, кальция, витамина D.

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к рациону питания детей с 1-го месяца жизни и старше, а также взрослых, как дополнительный источник жизнеспособных бактерий *Bifidobacterium breve* BR03 и жизнеспособных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG[™]) с целью нормализации пищеварения, функционального состояния микрофлоры кишечника при дисбиозе, диарее, пищевой аллергии.

Способ применения. Перед применением необходимо хорошо взболтать! Употреблять детям с 1-го месяца жизни по 5 капель в сутки, добавляя в грудное молоко или теплую питьевую воду, а также в любые продукты детского питания. Дети старше 2-х лет и взрослые могут употреблять в нерастворенном виде или растворив в теплой питьевой воде, молоке, йогурте. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Для наибольшей эффективности интервал между приемом биологически активной добавки к пище Према для детей ДУО / Preema[®] kids DUO и антибиотиков должен составлять 3 часа. Не добавлять к горячему! Не изменяет вкус напитков и пищи.

Курс применения — 1 месяц или по рекомендации врача.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к отдельным компонентам продукта. **Побочные эффекты** не установлены.

Флувир / Fluvir[®] (Delta Medical Promoution AG, Швейцария) представляет собой комбинацию пробиотиков — *Lactobacillus plantarum* LP01 и LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 и LR05, *Bifidobacterium lactis* BS01 и пребиотика — фруктоолигосахаридов.

Состав: 1 саше содержит 2,5 x 10⁹ КОЕ *Lactobacillus plantarum* LP01; 2,5 x 10⁹ КОЕ *Lactobacillus plantarum* LP02; 2,5 x 10⁹ КОЕ *Lactobacillus rhamnosus* LR04; 2,5 x 10⁹ КОЕ *Lactobacillus rhamnosus* LR05; 5 x 10⁹

КОЕ *Bifidobacterium lactis* BS01 (всего 15×10^9 КОЕ жизнеспособных бактерий).

Входящие в состав **Флувир / Fluvir** пробиотические бактерии способствуют повышению общей сопротивляемости организма к наиболее распространенным в зимний период вирусным и бактериальным инфекциям верхних дыхательных путей, предупреждают дисбиоз и антибиотик-ассоциированную диарею во время и после приема антибиотиков, развитие пищевой аллергии.

Lactobacillus plantarum LP01 и LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 и LR05 и *Bifidobacterium lactis* BS01:

- проявляют иммуномодулирующие свойства: усиливают специфический IgA-ответ и снижают выработку цитокинов, связанных с воспалением; синтезируют аминокислоты, пантотеновую кислоту, витамины К и группы В; способствуют всасыванию железа, кальция, витамина D;
- проявляют симбиоз, компенсируя метаболизм друг друга, и стимулируют взаимный рост; обладают высокой антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, угнетают жизнедеятельность стафилококков, шигелл, ротавирусов, протей, энтеропатогенной кишечной палочки, некоторых дрожжеподобных грибов, препятствуют их адгезии к слизистой оболочке кишечника;
- создают благоприятные условия для развития полезной микрофлоры кишечника, поддерживают и регулируют физиологическое равновесие кишечной микрофлоры, способствуют нормализации микробиоценоза желудочно-кишечного тракта.

Lactobacillus plantarum LP01 и LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 и LR05 способствуют расщеплению углеводов в просвете кишечника с образованием молочной кислоты. Созданная таким образом кислая среда благотворно влияет на развитие собственных бифидобактерий организма — составляющих 85–95% микрофлоры кишечника как у взрослого, так и у ребенка.

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к рациону питания детей с 1-го месяца жизни и взрослых как дополнительный источник жизнеспособных молочнокислых бактерий *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Способ применения. Содержимое одного саше растворить в 100 мл теплой питьевой воды. По рекомендации врача принимать детям с 1-го месяца жизни и взрослым по 1–2 саше в сутки во время еды. Содержимое саше можно добавлять в грудное молоко или молочную детскую смесь. Не добавлять к горячему! Не изменяет вкус напитков и еды. Курс применения — 1 месяц или по рекомендации врача. **Побочные эффекты** не установлены. **Противопоказания:** Индивидуальная непереносимость компонентов продукта.

Нормофлорин / Normoflorin (Биофилькс, Россия)
Нормофлорин Л биокомплекс

Состав: Концентрат жидкий 1 мл содержит культуры лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*) и их метаболиты (незаменимые аминокислоты, органические кислоты, витамины С, Е, РР, Н и группы В; микроэлементы (К, Na, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn, F);

пребиотик — лактит (2%). Содержание живых пробиотических микроорганизмов — не менее 10^{10} КОЕ/мл.

Нормофлорин Б биокомплекс

Состав: Концентрат жидкий 1 мл содержит культуры бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*) и их метаболиты, в т.ч. незаменимые аминокислоты, органические кислоты, витамины С, Е, РР, Н и группы В; микроэлементы (К, Na, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn, F); пребиотик — лактит (2%). Содержание живых пробиотических микроорганизмов — не менее 10^{10} КОЕ/мл

Нормофлорин Д биокомплекс

Состав: культуры лактобактерий (*Lactobacillus casei*) и бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*) и их метаболиты (незаменимые аминокислоты, органические кислоты, витамины С, Е, РР, Н и группы В; микроэлементы (К, Na, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn, F); пребиотик — лактит (2%). Содержание живых пробиотических микроорганизмов — не менее 10^8 – 10^9 КОЕ/мл.

Форма выпуска: во флаконах-капельницах по 20 мл или во флаконах по 50 и 100 мл; в коробке 1 флакон.

Эффективен в комплексной терапии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, постхолецистэктомического синдрома, целиакии; метаболического синдрома и ожирения; ИБС, дерматитов различной этиологии. Восстанавливает нарушенный микробиоценоз на фоне антибактериальной терапии. Устраняет дисбиотические нарушения кишечника у недоношенных детей. Эффективен в комплексной терапии детей с лактазной недостаточностью, эрозивным гастритом, пищевой аллергией. Эффективен в комплексной терапии вульвовагинита, кольпита, кандидоза и сальпингоофорита.

Биокомплекс подавляет активность патогенной микрофлоры и выводит их токсины. Препарат восстанавливает перистальтику кишечника, снижает уровень холестерина и оксалатов, расщепляет лактозу, стимулирует синтез иммуноглобулинов, создает защитную биопленку на всех слизистых. Оказывает протективное действие на поврежденные клетки и улучшает метаболические процессы в организме.

В составе комплексной терапии применяется для лечения:

- хронические заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, постхолецистэктомический синдром, целиакия, эрозивный гастрит);
- дисбактериоз (и его профилактика);
- дерматиты различной этиологии;
- синдром мальабсорбции, дисахаридазная (лактазная) недостаточность;
- явления диатеза, рахита, анемии;
- метаболический синдром и ожирение, атеросклероз и ИБС.
- устранение дисбиотических нарушений кишечника у недоношенных детей;
- восстановление нарушенного микробиоценоза на фоне антибактериальной терапии;
- воспалительные заболевания рта и носоглотки;
- бактериальные и грибковые заболевания урогенитального тракта;

Кроме этого БАД рекомендуется:

- при искусственном вскармливании;
- в период беременности и грудного вскармливания;
- перед и после операций и инструментального вмешательства на ЖКТ для профилактики гнойно-септических осложнений.

Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

При антибактериальной терапии применяют с первого дня лечения, через 2–4 ч после приема антибиотика. Рекомендуется вместе с Нормофлорином-Б для достижения лучшего терапевтического эффекта.

Принимают внутрь, во время или через 1 ч после еды, 1–2 раза в сутки.

При повышенной кислотности можно разводить слабощелочной минеральной водой без газа.

Способ применения.

Нормофлорин Л биокомплекс и Нормофлорин Б биокомплекс

Детям: с рождения до 1 года — 3–5 мл (0,5–1 ч.ложка), с 1 до 3 лет — 5–7 мл (1–1,5 ч.ложки), с 3 до 7 лет — 7–10 мл (0,5–1 ст.ложка), с 7 до 14 лет — 10–15 мл (1–1,5 ст.ложки), старше 14 лет — 15–20 мл (1,5–2 ст.ложки).

Нормофлори Д биокомплекс

Детям: с 3 до 7 лет — 7–10 мл (0,5–1 ст.ложка), с 7 до 14 лет — 10–15 мл (1–1,5 ст.ложки), старше 14 лет — 15–20 мл (1,5–2 ст.ложки).

Взрослым — по 20–30 мл (2–3 ст.ложки).

Курсы приема: профилактический — не менее 14 дней, восстановительный — не менее 30 дней.

Аципол / Acipol (Мастерфарим, Россия)

Состав и форма выпуска: Капсулы 1 капс. содержат *Lactobacillus acidophilus* не менее 10^7 КОЕ + полисахарид кефирного грибка 0,4 мг

Терапевтический эффект Аципола определяют содержащиеся в нем живые ацидофильные лактобациллы и полисахарид кефирных грибков. По механизму действия Аципол является многофакторным лечебным средством, обладает антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оказывает корректирующее действие на микрофлору кишечника, повышает иммунологическую реактивность организма.

Показания препарата Аципол®

- дисбактериоз и состояния, приводящие к его развитию;
- острые кишечные инфекции;
- хронические колиты, энтероколиты;
- длительная антибактериальная терапия.
- дисбактериоз и отставание в весе, связанные с:
- активной антибиотикотерапией гнойно-септических заболеваний у грудных детей;
- хронической, затяжной, патологией органов дыхания;
- атопическим дерматитом и другими аллергическими проявлениями.
- профилактика дисбактериоза.

Побочные действия не установлены.

Способ применения и дозы: Внутрь, не разжевывая, запивая кипяченой водой.

Размер суточной дозы и продолжительность лечения больных определяет врач в зависимости

от возраста, тяжести и длительности заболевания и выраженности дисбактериоза.

При дисбактериозе и состояниях, приводящих к его развитию: взрослым и детям старше 3 лет — по 1 капс. 3–4 раза в сутки за 30 мин до приема пищи; детям от 3 мес до 3 лет — по 1 капс. 2–3 раза в сутки, с пищей, предварительно вскрыв капсулу и растворив ее содержимое в молоке или кипяченой воде.

При острых кишечных инфекциях продолжительность лечения составляет 5–8 дней.

Более длительные курсы лечения назначают детям с отставанием в весе, вызванным хроническим течением заболевания, сопровождающегося дисбактериозом.

С профилактической целью — по 1 капс. 1 раз в сутки в течение 10–15 дней.

Повторные курсы проводят не ранее 1 мес после окончания предыдущего.

Энтерол / Enterol (Biocodex, Франция)

Состав и форма выпуска: 1 капсула содержит лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* 250 мг; во флаконе 10 шт. 1 пакетик содержит лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* 250 мг; в коробке 10 шт.

Иммунобиологический препарат с антидиарейным и противомикробным действием. Проявляет антагонизм к ряду патогенных и условно патогенных микроорганизмов, подавляет их развитие; повышает местную иммунную защиту вследствие увеличения продукции IgA и других иммуноглобулинов.

Оказывает антиоксидантное действие в отношении энтеро- и цитотоксинов.

Показания:

Дисбактериоз (лечение и профилактика), рецидивирующий колит, вызванный *Clostridium difficile*, колиты и диареи, вызванные приемом антибиотиков (лечение и профилактика), синдром раздраженной кишки, профилактика диареи при длительном энтеральном питании через зонд.

Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные действия: Аллергические реакции, неприятные ощущения в области желудка, не требующие отмены препарата.

Взаимодействие: Несовместим с противогрибковыми препаратами, назначаемыми внутрь.

Способ применения и дозы:

Внутрь. Детям с 1 года и до 3 лет — по 1 капс. 2 раза в сутки в течение 5 дней. Детям от 3 лет и взрослым — по 1 капс. или 1 порошок 1–2 раза в сутки в течение 7–10 дней. Содержимое 1 пакетика разводят в 1/2 стакана теплой воды или фруктовой смеси; капсулы не следует запивать горячим питьем или принимать с алкогольными напитками.

Бактисубтил / Bactisubtil (Sanofi). Активное вещество: спорообразующие бактерии *Bacillus cereus* (IP 5832), 10^9 КОЕ в каждой капсуле. Штамм *Bacillus cereus* (IP 5832) полностью охарактеризован и депонирован в американской коллекции клеточных культур под номером ATCC14893. Препарат зарегистрирован в РФ: 18.02.2008. Препарат прошел исследование по контролю безопасности: 02.03.2007 (ГИСК им. Л. А. Тарасевича).

Показания к применению:

- лечение острой и хронической диареи различного генеза;
- колиты;
- энтероколиты;
- профилактика и лечение дисбактериозов кишечника, в том числе развившихся в результате антибиотико-, химио- или радиотерапии.

Основная схема применения Бактисубтила — конкурентное вытеснение нежелательной микрофлоры (в течение 7 дней) с последующим назначением пробиотиков на основе бифидо- и лактобактерий (на 1 мес.)

Противопоказания:

- Заведомо известная гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- Первичные иммунодефициты

Бактисубтил назначают детям старше 7 лет и взрослым:

- детям старше 7 лет по 1–2 капсулы 2–3 раза в день в течение 7–10 суток;
- подросткам и взрослым по 2 капсулы 2–4 раза в день в течение 7–10 суток.

Принимать Бактисубтил следует за 1 час до еды.

Нельзя запивать Бактисубтил горячей жидкостью или принимать его с алкогольными напитками.

Пребиотики

Питание микроорганизмов, населяющих кишечник, обеспечивается преимущественно за счет нутриентов, поступающих из вышележащих отделов ЖКТ, которые не перевариваются собственными ферментативными системами и не всасываются в тонкой кишке. Эти вещества необходимы для обеспечения энергетических и пластических потребностей микроорганизмов. Способность использовать нутриенты для своей жизнедеятельности зависит от ферментативных систем различных бактерий. В зависимости от этого условно выделяют бактерии с преимущественно сахаролитической активностью, основным энергетическим субстратом которых являются углеводы (характерно в основном для сапрофитной флоры), с преимущественной протеолитической активностью, использующей белки для энергетических целей (характерно для большинства представителей патогенной и условно-патогенной флоры), и смешанной активностью. Соответственно, преобладание в пище тех или иных нутриентов, нарушение их переваривания будет стимулировать рост различных микроорганизмов.

Углеводные нутриенты особо необходимы для жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры. Ранее эти компоненты пищи называли «балластными», предполагая, что они не имеют какого-либо существенного значения для макроорганизма, однако по мере изучения микробного метаболизма, стало очевидным их значение не только для роста кишечной микрофлоры, но для здоровья человека в целом. Согласно современному определению, **пребиотиками** называют частично или полностью неперевариваемые компоненты

При применении препарата по показаниям в рекомендованных дозах побочное действие не выявлено.

Особую группу составляют т.н. **метаболические пробиотики**, в состав которых входят не сами микроорганизмы а продукты их жизнедеятельности. Представителем метаболических пробиотиков является препарат Хилак форте (Hylak Forte, Ratiopharm, Merckle, Германия, Teva, Израиль).

Препарат содержит продукты жизнедеятельности грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов — симбионтов тонкого и толстого кишечника (*Lactobacillus helveticus*; *Lactobacillus acidophilus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*), *короткоцепочечные жирные кислоты* и молочную кислоту. Дополнительно в состав препарата входят биосинтетическая молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (кислый фосфорнокислый натрий и калий), лактоза и ряд аминокислот.

Биологическая активность 1 мл препарата Хилак форте соответствует активности примерно 100 млрд. (10^{10} – 10^{11}) живых микроорганизмов

Способ применения и дозы:

Внутрь, до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко), 3 раза в сутки. Взрослым — по 40–60 капель на 1 прием, детям — по 20–40 капель, младенцам — по 15–30 капель. После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена наполовину.

пищи, которые избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. Свои энергетические потребности микроорганизмы толстой кишки обеспечивают за счет анаэробного субстратного фосфорилирования, ключевым метаболитом которого является пировиноградная кислота (ПВК). ПВК образуется из глюкозы через процесс гликолиза и далее, восстановление ПВК, дает образование от 1 до 4 молекул АТФ. Последний этап приведенных выше процессов обозначается как брожение, которое может идти различными путями с образованием различных метаболитов.

Гомоферментативное молочное брожение характеризуется преимущественным образованием молочной кислоты (до 90 %) и характерно для лактобактерий и стрептококков толстой кишки. Гетероферментативное молочное брожение при котором образуются и другие метаболиты (в т.ч. уксусная кислота), присуще бифидобактериям. Спиртовое брожение, ведущее к образованию углекислого газа и этанола, является побочным метаболическим путем у некоторых представителей *Lactobacillus* и *Clostridium*. Отдельные виды энтеробактерий (*E.coli*) и клостридий получают энергию в результате муравьинокислого, пропионового, маслянокислого, ацетонобутилового или гомоацетатного видов брожения.

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, КЖК (С2 — уксусная; С3 — пропионовая; С4 — масляная / изомасляная; С5 — валериановая / изовалериановая;

С6 — капроновая / изокапроновая), углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты (в первую очередь, жирные короткоцепочечные) утилизируются макроорганизмом. Нормальная микрофлора толстой кишки, перерабатывая непереваренные в тонкой кишке углеводы, производит короткоцепочечные жирные кислоты с минимальным количеством их изоформ. В то же время, при нарушении микробиоценоза и увеличении доли протеолитической микрофлоры указанные жирные кислоты начинают синтезироваться из белков преимущественно в виде изоформ, что отрицательным образом сказывается на состоянии толстой кишки, с одной стороны, и может быть диагностическим маркером, с другой.

Потенциальные механизмы влияния пребиотиков, в частности, олигосахаридов на иммунную систему многообразны. В первую очередь, они опосредованы через положительное влияние на кишечную микрофлору. Сама кишечная микрофлора является важнейшим иммунорегуляторным фактором человеческого организма в связи с воздействием на рецепторы иммунокомпетентных клеток кишечника компонентов бактериальных стенок (пептидогликаны и тейхоевые кислоты Грам-положительных бактерий), жгутиков (флагеллины), а также бактериальных ДНК и РНК. Это взаимодействие осуществляется через систему т.н. Toll-подобных рецепторов, которые подразделяются на несколько подклассов, каждый из которых специфичен в отношении определенного набора лигандов.

Большое значение имеют эффекты бактериальных метаболитов, образующихся в процессе утилизации бифидо- и лактобактериями пребиотических компонентов питания. К таким метаболитам, в частности, относятся короткоцепочечные жирные кислоты. КЖК (бутират, ацетат, пропионат) образуются в ходе процессов брожения, являющегося основным источником энергии для анаэробной микрофлоры кишечника. В частности, КЖК образуются в результате ферментации неперевариваемых в тонкой кишке углеводов, в т.ч. олигосахаридов женского молока, а у детей более старшего возраста и взрослых — пищевых волокон растительного происхождения. В результате, концентрация КЖК составляет 70–140 мкмоль/л в проксимальных отделах толстой кишки и 20–70 мкмоль/л — в дистальных. КЖК быстро всасываются в кровоток, где их концентрация может составлять 104–143 мкмоль/л ацетата, 3,8–5,4 мкмоль/л пропионата и 1,0–1,3 мкмоль/л — бутирата [Engelhardt W, Busche R, Gross G, Rechkemer G. Absorption of short chain fatty acids: mechanisms and regional differences in the large intestine. In: Cummings JH, Rombeau JL, Sakata T, editors. *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1991, P/61–62.].

У новорожденного ребенка КЖК в толстой кишке в виду отсутствия микрофлоры практически отсутствуют. Их количество у здорового ребенка резко нарастает к 20–30 дню жизни до 70–80 мкмоль/л, что совпадает с периодом нормального

становления кишечной микрофлоры и далее достигает «взрослых» значений к 2-м годам жизни [Midtvedt AC, Midtvedt T. Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life.// *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 1992. — Vol.15. — N4. — P.395–403.].

Соотношение концентраций ацетата: пропионата: бутирата в толстой кишке взрослого человека составляет примерно 57:21:22 %. Остальные КЖК присутствуют в незначительных количествах. Ацетат является преобладающим во всех возрастных группах, однако у детей первых месяцев жизни, находящихся на естественном вскармливании, концентрация бутирата и пропионата очень невелики, а основную часть метаболитов микробной микрофлоры составляют ацетат и лактат. При искусственном вскармливании доля лактата уменьшается, а бутирата и пропионата увеличивается, что объясняется изменением состава микрофлоры и может иметь отрицательные последствия как для состояния кишечника, так и для всего организма в целом [Parrett A M, Edwards C A. In vitro fermentation of carbohydrate by breast fed and formula fed infants.// *Archives of Disease in Childhood.* — 1997. — N76. — P.249–253.].

Синтез КЖК является важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающим стабильность состава кишечной микрофлоры, одним из механизмов обеспечения которой является поддержание оптимальных значений pH в просвете толстой кишки.

Повышение концентрации КЖК сочетается со снижением осмотического давления в толстой кишке в связи с расщеплением полисахаридов [Topping D.I., Clifton P.M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides.// *Physiological Reviews.* — 2001. — Vol. 81. — No. 3. — P.1031–1064.]. Регуляция кишечного транзита органическими кислотами связана не только с изменением осмотического давления в результате их синтеза, но также с их влиянием на рецепторы клеток, продуцирующих регуляторные пептиды [Cherbut C., Ferrier L., Rozé C., Anini Y., Blottière H., Lecannu G., Galmiche J. — P. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat.// *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 1998. — Vol.275. — Issue 6. — P.G1415–G1422. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T., Fujimiya M., Mantyh C., Voss M., Eubanks S., Harris M., Pappas T.N., Takahashi T. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats.// *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* — 2003. — Vol.284. — Issue 5. — P.R1269–R1276.].

Образование КЖК в кишечнике является необходимым условием существования микрофлоры, толстой кишки и всего макроорганизма в целом. Бутират усиливает пролиферацию кишечного эпителия толстой кишки, является регулятором процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза, подавляет пролиферацию лимфоцитов, регулирует активность Т-хелперов Th1, апоптоз Т-лимфоцитов, уровень интерлейкина-10, стимулирует активность НК-клеток [Säemann MD, Böhmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H, Parolini O, Diakos

C, Stöckl J, Hörl WH, Zlabinger GJ. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production.// *FASEB J*. 2000. — Vol.14. — N15. — P.2380–2382. Millard AL, Mertes PM, Ittelet D, Villard F, Jeannesson P, Bernard J. Butyrate affects differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells and macrophages.// *Clin Exp Immunol*. — 2002. — Vol.30. — N2. — P.245–255. Cavaglieri CR, Nishiyama A, Fernandes LC, Curi R, Miles EA, Calder PC. Differential effects of short-chain fatty acids on proliferation and production of pro- and anti-inflammatory cytokines by cultured lymphocytes.// *Life Sci*. — 2003. — Vol.73. — N13. — P.1683–1690.]. Возможно, эффекты бутирата на иммунную систему осуществляются через его взаимодействие с рецепторами GPR41 и GPR43, идентифицированными в 2003 году [Brown A], Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, Muir AI, Wigglesworth MJ, Kinghorn I, Fraser NJ, Pike NB, Strum JC, Steplewski KM, Murdock PR, Holder JC, Marshall FH, Szekeres PG, Wilson S, Ignar DM, Foord SM, Wise A, Dowell SJ. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids.// *J Biol Chem*. — 2003. — Vol.278. — N13. — P.11312–11319.]. Лигандами первого типа рецепторов является бутират [Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, Brezillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J, Parmentier M, Detheux M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation.// *J Biol Chem*. — 2003. — Vol.278. — N28. — P.25481–25489.], а второго — ацетат и пропионат [Nilsson NE, Kotarsky K, Owman C, Olde B. Identification of a free fatty acid receptor, FFA2R, expressed on leukocytes and activated by short-chain fatty acids.// *Biochem Biophys Res Commun*. — 2003. — Vol.303. — N4. — P.1047–1052.]. Оба типа рецепторы экспрессируются на многих клетках организма, в т.ч. на нейтрофилах, дендритных клетках и других клетках иммунной системы.

Различные представители сапрофитной флоры имеют свои потребности в определенных нутриентах, объясняющиеся особенностями их метаболизма. Так, бифидобактерии расщепляют мино-, ди-, олиго- и полисахариды, используя их как энергетический и пластический субстрат. При этом они могут ферментировать белки, в том числе и для энергетических целей. Нетребовательны к поступлению с пищей большинства витаминов, но нуждаются в пантотенатах.

Лактобактерии также используют различные углеводы для энергетических и пластических целей. Однако плохо расщепляют белки и жиры, поэтому нуждаются в поступлении извне аминокислот, жирных кислот, а также витаминов.

Энтеробактерии расщепляют углеводы с образованием углекислого газа, водорода и органических кислот. При этом существуют лактозонегативные и лактозопозитивные штаммы. Также они могут утилизировать белки и жиры, поэтому мало нуждаются во внешнем поступлении аминокислот и жирных кислот и большинства витаминов [Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Рациональное питание и состав

кишечной микрофлоры.// *Вопросы детской диетологии*. — 2003. — т. 1. — № 5. — с.17–20. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Малкоч А.В. Пребиотики в питании: физиологическое значение. Лекции по педиатрии. Том 7. Диетология и нутрициология. Под редакцией Демина В.Ф., Ключникова С.О., Мухиной Ю.Г. РГМУ, Москва, 2007, с.120–125. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. — М.: ГРАНТЪ, 2002. — 296с. Конь И.Я. Углеводы: новые взгляды на их физиологические функции и роль в питании.// *Вопросы детской диетологии*. — 2005. — т. 3. — № 1. — с.18–25. Hill M. J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis.// *Eur J Cancer Prev*. — 1997. — Suppl 1. — P.S43–45.].

Таким образом, питание сапрофитной микрофлоры и ее нормальное функционирование принципиально зависит от поступления к ней непереваренных углеводов (ди-, олиго- и полисахаридов) для энергетических целей, а также белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов, жиров, углеводов, витаминов и минералов — для пластического обмена. Залогом поступления к бактериям необходимых нутриентов является рациональное питание макроорганизма и нормальное течение пищеварительных процессов.

Хотя моносахариды могут легко утилизироваться микроорганизмами толстой кишки, к пребиотикам их не относят. В нормальных условиях кишечная микрофлора не потребляет моносахариды, которые должны полностью всасываться в тонкой кишке. К пребиотикам относят некоторые дисахариды, олигосахариды, полисахариды и достаточно гетерогенную группу соединений, в которой присутствуют и поли- и олигосахариды, которую обозначили как пищевые волокна. Из пребиотиков в женском молоке присутствует лактоза и олигосахариды.

Лактоза (молочный сахар) представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы. В норме лактоза расщепляется лактазой тонкой кишки до мономеров, которые практически полностью всасываются в тонкой кишке. Лишь незначительное количество нерасщепленной лактозы у детей первых месяцев жизни попадает в толстую кишку, где утилизируется микрофлорой, обеспечивая ее становление. В то же время дефицит лактазы приводит к избытку лактозы в толстой кишке и значительному нарушению состава кишечной микрофлоры и осмотической диарее.

Лактулоза — дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, в молоке (женском или коровьем) отсутствует, однако в небольших количествах может образовываться при нагревании молока до температуры кипения. Лактулоза не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта, ферментируется лакто- и бифидобактериями и служит им субстратом для энергетического и пластического обмена, за счет чего способствует их росту и нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы и каловых масс, что определяет ее слабительный эффект.

Олигосахариды представляют собой линейные полимеры глюкозы и других моносахаров с общей длиной цепи не более 10. По химической структуре выделяют галакто-, фрукто-,

фукозилолигосахариды и др. В женском молоке галактоолигосахариды являются самой большой фракцией углеводов после лактозы, их концентрация составляет около 12–14 г/л. Именно галактоолигосахариды сегодня рассматриваются как основные пребиотики женского молока, обеспечивающие как становление нормальной микрофлоры кишечника ребенка, так и поддержание в дальнейшем. Важным является то обстоятельство, что олигосахариды присутствуют в значимых концентрациях только в женском молоке и отсутствуют, в частности, в коровьем. Следовательно, в состав адаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания здоровых детей должны добавляться пребиотики (галакто- и фруктосахариды).

Полисахариды представляют собой длинноцепочечные углеводы, в основном растительного происхождения.

Инулин, полимер фруктозу, в больших количествах присутствует в артишоках, клубнях и корнях георгинов и одуванчиков. Утилизируется бифидо- и лактобактериями, способствует их росту. Помимо этого, инулин повышает всасывание кальция и влияет на метаболизм липидов, снижая риск развития атеросклероза.

Благодаря своему строению инулин является одним из наиболее эффективных пребиотиков для детей и взрослых. В его состав входит до 50–60 мономеров, что позволяет обеспечить потребности микрофлоры на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Ди- и олигосахариды имеют более простое строение, легко и быстро расщепляются бактериями, поэтому часто «не доходят» до дистальных отделов толстой кишки. С другой стороны, пищевые волокна, имеющие сложную и разветвленную структуру, расщепляются с меньшей эффективностью [Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Рациональное питание и состав кишечной микрофлоры. // Вопросы детской диетологии. — 2003. — т. 1. — № 5. — с.17–20. Микрофлора пищеварительного тракта (под редакцией А. И. Хавкина) — М.: фонд социальной педиатрии, 2006, с.218–265].

Пищевые волокна — большая гетерогенная группа полисахаридов, наиболее известными из которых являются целлюлоза и гемицеллюлоза. Целлюлоза — неразветвленный полимер глюкозы, а гемицеллюлоза — полимер глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Помимо функции субстрата для питания лакто- и бифидофлоры, пищевые волокна оказывают и другие важные эффекты. Они обладают высокой адсорбционной способностью и удерживают воду, что приводит к повышению осмотического давления в полости кишки, увеличению объема фекалий, ускорения пассажа по кишечнику, что обуславливает слабительный эффект [Бельмер

С.В., Гасилина Т.В. Рациональное питание и состав кишечной микрофлоры. // Вопросы детской диетологии. — 2003. — т. 1. — № 5. — с.17–20. Микрофлора пищеварительного тракта (под редакцией А. И. Хавкина) — М.: фонд социальной педиатрии, 2006, с.218–265].

В средних количествах (1–1,9 г/100 г продукта) пищевые волокна содержатся в моркови, сладком перце, петрушке (в корне и зелени), редьке, репе, тыкве, дыне, черносливе, цитрусовых, бруснике, фасоли, гречневой, перловой крупе, «Геркулесе», ржаном хлебе.

Высокое содержание (2–3 г/100 г продукта) пищевых волокон характерно для чеснока, клюквы, красной и черной смородины, черноплодной рябины, ежевики, овсяной крупы, хлебе из белково-отрубной муки.

Наибольшее же их количество (более 3 г/100 г) содержится в укропе, кураге, клубнике, малине, чае (4,5 г/100 г), овсяной муке (7,7 г/100 г), пшеничных отрубях (8,2 г/100 г), сушеном шиповнике (10 г/100 г), жареном кофе в зернах (12,8 г/100 г), овсяных отрубях (14 г/100 г). Пищевые волокна не содержатся в рафинированных продуктах!

Несмотря на очевидную значимость пребиотиков для питания микрофлоры, благополучия желудочно-кишечного тракта и всего организма в целом, в современных условиях отмечается дефицит пребиотиков в питании всех возрастных групп. В частности, взрослый человек должен съедать в сутки примерно 20–35 г пищевых волокон, тогда как в реальных условиях европейский житель потребляет не более 13 г в сутки. Уменьшение доли естественного вскармливания у детей первого года жизни приводит к недостатку пребиотиков, содержащихся в женском молоке.

Растущая урбанизация и изменение характера питания горожан (повышение доли белков, крахмалов, жиров, рафинированные продукты, снижение доли растительной, особенно грубоволокнистой, пищи) являются одной из основных причин дефицита пребиотиков в современном мире. Помимо этого, серьезный вклад в проблему вносит интенсификация аграрного производства и истощение почвенных запасов, преобладание генетически модифицированных культур, в которых снижена доля «балластных» веществ. Все это привело к значительному уменьшению количества витаминов, минералов и пребиотиков-углеводов в сельскохозяйственной продукции за последние 100 лет [Микрофлора пищеварительного тракта (под редакцией А. И. Хавкина) — М.: фонд социальной педиатрии, 2006, с.218–265].

Особо актуальна проблема дефицита пребиотиков в питании детей первых лет жизни. В первые месяцы жизни пребиотики необходимы для становления нормальной кишечной микрофлоры.

Частные вопросы применения пребиотиков

Фрукто- и галактоолигосахариды

Состав кишечной микрофлоры индивидуален и формируется с первых дней жизни ребенка, приближаясь к показателям взрослого ко 2-му году жизни. Уникальность микрофлоры каждого человека позволяет рассматривать ее как своеобразные «отпечатки

пальцев». Поэтому очень важно наличие достаточного количества пребиотиков в рационе ребенка [Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Рациональное питание и состав кишечной микрофлоры. // Вопросы детской диетологии. — 2003. — т. 1. — № 5. — с.17–20. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Marini A. Prebiotic concept

for infant nutrition.// *Acta Paediatr Suppl.*— 2003.— Vol.91.— N441.— P.64–67. Edwards C. A., Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives.// *Br J Nutr.*— 2002.— Suppl 1.— S11–18.]. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, получают пребиотики с материнским молоком; дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать адаптированные смеси, обогащенные пребиотиками.

На сегодняшний день проблема дефицита пребиотиков в питании детей первого года жизни, получающих заменители грудного молока, решается путем обогащения смесей галакто- и фруктоолигосахаридами. По мере роста ребенка эффективность олигосахаридов снижается из-за увеличения численности микрофлоры и длины кишечника. Введение овощного прикорма и каш повышает долю пребиотиков в питании за счет инулина, а также пищевых волокон [Fanaro S., Chierici R., Guerrini P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development.// *Acta Paediatr.*— 2003.— Vol.91. Suppl.— P.48–55.].

Важно, что адекватное обеспечение пребиотиками детей первых месяцев жизни имеет отдаленные позитивные последствия для здоровья ребенка (эффект «пищевой программирования»). В частности, введение в смеси для искусственного вскармливания фрукто- и олигосахаридов приводит к снижению риска инфекционных и атопических заболеваний в последующие годы. Так, в открытом плацебо-контролируемом рандомизированном проспективном мультицентровом исследовании «случай-контроль», проведенное G. Boehm и соавт (2005), были включены 326 новорожденных в возрасте от 30 до 120 дней. После прекращения исключительно грудного вскармливания 160 детей было переведено на молочную смесь, обогащенную пребиотиками, а 166 детей получали стандартную молочную смесь без пребиотиков. Дальнейшая оценка состояния здоровья детей проводилась в возрасте 9 и 12 месяцев. Было установлено, что дети в обеих группах не различались по массе-ростовым показателям и характеру психомоторного развития. В то же время, уже первые данные, полученные через 9 месяцев после начала исследования, свидетельствуют о достоверном снижении частоты эпизодов инфекций верхних дыхательных путей и диарей у детей, получавших смеси, обогащенные пребиотиками [Boehm G, Stahl B, Garssen J, Bruzzese E, Moro G, Arslanoglu S. Prebiotics in infant formulas — Immune modulators during infancy.// *Nutrafoods.*— 2005.— Vol.4.— P.51–57].

В связи с этим смеси для искусственного вскармливания детей первого года жизни в большинстве случаев обогащаются различными пребиотиками (Nutrilon, Nutricia, Нидерланды, Nestagen, Nestle, Швейцария и др.).

Лактулоза

В 1957 году австрийский педиатр F. Petuely впервые описал бифидогенные свойства лактулозы. F. Petuely показал, что при искусственном вскармливании детей молочной смесью, содержащей 1,2 г/100 ккал лактулозы при соотношении лактозы к белку 2,5:1, в кишечнике формируется практически чистая культура бифидобактерий, а рН

кишечного содержимого снижается [Petuely F. *Der Bifidusfactor.* Deutsche Med. Wochenschr., 1957, Bd. 82, S. 1957–1960.]. На основании своих исследований F. Petuely назвал лактулозу «Бифидусфактор» (*Der Bifidusfactor*) [Petuely F. *Über den Bifidusfactor Lactulose.* Bifidobacteria Microflora, 1986, Bd. 5, S.3–11. С. Г. Грибакин. Лактулоза в детском питании: пребиотик «со стажем.// *Вопр.детской диетологии.*— 2003.— т. 1.— N4.— С.46–52.]. В 1959 г F. Mayerhofer and F. Petuely назвали лактулозу «идеальным слабительным средством», особенно, для детей. Термин «Бифидусфактор», стал широко применяться для обозначения нутриентов, способствующих росту бифидобактерий и нормализации состава кишечной микрофлоры.

Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы (4- β -D-galactopyranosyl-D-fructose). Лактулоза хорошо растворима в воде и примерно в 1,5–2 раза слаще лактозы. Для промышленного получения лактулозы разработаны специальные способы ее синтеза.

Пребиотический эффект лактулозы был доказан во многочисленных исследованиях. Так, в рандомизированном двойном-слепом контролируемом исследовании на 16 здоровых добровольцах (10 г/день лактулозы в течение 6 недель) было показано достоверное нарастание числа бифидобактерий в толстой кишке [Bouhnik Y, Attar A, Joly FA, Riottot M, Dyard F, Flourie B. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Mar;58 (3):462–6.].

Слабительный эффект лактулозы непосредственно связан с ее пребиотическим действием и обусловлен значительным увеличением объема содержимого толстой кишки (примерно на 30% [Gleason W., Figueroa-Colon R., Robinson L. H. et al. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of lactulose in the treatment of encopresis in children with chronic constipation. *Gastroenterol.*, 1995, vol. 108 (suppl. 4), p. A606.]) в связи с ростом численности бактериальной популяции. Увеличение продукции кишечными бактериями летучих жирных кислот нормализует трофику эпителия толстой кишки, улучшает ее микроциркуляцию, обеспечивая эффективную моторику, а также всасывание воды, магния и кальция.

Пребиотический эффект лактулозы имеет существенные метаболические последствия. Снижение рН в просвете толстой кишки повышает колонизационную резистентность всего микробного сообщества, но также способствует ионизации аммиака и его выведению в виде ионов аммония, снижая его токсические эффекты. Потенциально антиканцерогенные свойства лактулозы связаны также со снижением активности микробных ферментов азоредуктазы, бета-глюкуронидазы, 7-дегидрогеназы, нитроредуктазы и уреазы [Грибакин С.Г. Лактулоза в детском питании: пребиотик «со стажем.// *Вопр.детской диетологии.*— 2003.— т. 1.— N4.— С.46–52.]. В плацебо-контролируемом исследовании было показано достоверное снижение фекальных концентраций фенола, крезола, индола и скатола на фоне приема лактулозы [Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects

of lactulose and lactitol on colonic microbiota and enzymatic activity. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, vol. 32, Suppl. 22, p. 41–44.]

Лактулоза обладает опосредованными антиинфекционными эффектами, стимулируя рост нормальной микрофлоры кишечника, способствует поддержанию антиинфекционной защиты макроорганизма, в частности, в отношении шигелл, сальмонелл, иерсиний и ротавирусов [Duffy L.C., Zielezny M. A., Riepenhoff-Talty M. et al. Effectiveness of *Bifidobacterium bifidum* in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborn. *Endocr. Regulations*, 1993, vol. 27, p. 223–229].

Лактулоза в настоящее время включена в состав некоторых смесей для искусственного вскармливания, в первую очередь, для детей со склонностью к запорам (*Semper Bifidus*, *Semper*, Швеция).

В составе лекарственных препаратов (например, Дюфалак, Abbott, США) лактулоза может эффективно использоваться при функциональных запорах как у взрослых так и у детей. Частота побочных эффектов лактулозы значительно ниже по сравнению с другими слабительными средствами и не превышает 5%, причем в большинстве случаев их можно считать незначительными.

Приведенные выше особенности действия лактулозы позволяют считать, что среди слабительных средств лактулоза (Дюфалак) является средством выбора, обеспечивающим эффективное и безопасное действие во всех возрастных группах, обладая при этом уникальным для слабительных средств пребиотическим эффектом.

Доза лактулозы (препарат Дюфалак) подбирается индивидуально, начиная с 5 мл 1 раз в день. При отсутствии эффекта дозу постепенно (на 5 мл каждые 3–4 дня) увеличивают до получения желаемого эффекта. Условно максимальной дозой, можно считать у детей до 5 лет 30 мл в сутки, у детей 6–12 лет — 40–50 мл в сутки, у детей старше 12 лет и взрослых — 60 мл в сутки. Кратность приема может составлять 1–2 (реже — 3) раза в день. Курс лактулозы назначают на 1–2 месяца, а при необходимости — и на более длительный срок. Дюфалак можно назначать детям всех возрастов, в т.ч. новорожденным, включая детей недоношенных. Отменяют препарат постепенно под контролем частоты и консистенции стула.

Инулин

Инулин с химической точки зрения относится к группе соединений, именуемых фруктанами, представляющих собой линейные олиго- и полимеры фруктозы. Отдельные мономеры в этих макромолекулах соединяются β - (2–1) связями. Фруктаны могут иметь первой молекулой остаток глюкозы и в этом случае могут быть представлены как GruFn (Gru- (Ffu) n-1-F), где Gru — глюкопиранозил, Fru — фруктопиранозил, Ffu — фруктофуранозил, F — фруктоза, а в остальных случаях — как FruFn (Fru- (Ffu) n-1-F). Степень полимеризации (DP) фруктанов может колебаться в широких пределах. При DP = 2–10 они именуется олигофруктозой (фруктоолигосахариды), а при DP > 10 — инулином.

Инулин содержится во многих растениях. Много его в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков, в топинамбуре, чесноке, луке, злаках,

фруктах. Промышленным источником инулина является корень цикория, который также содержит сахарозу, фруктозу и олигосахариды. Степень полимеризации фруктанов цикория колеблется от 2 до 60 при среднем значении (DPav) равном 12. В процессе обработки природного сырья получают олигофруктозу (DP = 2–7, DPav = 4) и инулин (DP = 10–60, DPav = 25).

β -связь молекул фруктанов не расщепляется α -глюкозидазами кишечника, в связи с чем они не перевариваются и достигают толстой кишки, где утилизируются микроорганизмами [Roberfroid M, Slavin J. Nondigestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2000; 40 (6): 461–80.]. Фруктаны являются типичными пребиотиками и способствуют увеличению числа бифидобактерий. Так называемый пребиотический индекс, представляющий собой прирост числа микроорганизмов в единице объема содержимого толстой кишки (КОЕ/г) на единицу (г) принятого вещества составляет для инулина $(4,00 \pm 0,82) \times 10^8$ [Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007; 137 (3 Suppl 2): 830S–837S.].

Метаболические эффекты инулина многообразны и связаны как со стимуляцией нормальной кишечной микрофлоры, так и прямым влиянием на биохимические процессы в кишечнике. Инулин повышает всасывания кальция и магния в толстой кишке, снижает уровень триглицеридов в крови, модулирует секрецию инсулина.

В частности, механизмами, обуславливающими как перечисленные, так и многие другие эффекты, являются усиление продукции бутирата кишечной микрофлорой, но также стимуляция секреции глюкагон-подобного пептида-1 и желудочного ингибирующего пептида энтероэндокринными клетками и прямой стимуляцией всасывания глюкозы.

Пребиотики (фруктаны) стимулируют кишечное всасывание кальция, оказывают благоприятный эффект на остеогенез растущего организма и при остеопорозе различного происхождения. Эффект зависит от периода жизни, исходной обеспеченности кальцием, гормонального профиля (эстрогены) и мн.др. Точные механизмы этого эффекта не установлены. Скорее всего, он связан со стимуляцией активного и пассивного транспорта в толстой кишке, обусловленного, с одной стороны снижением pH в результате микробного метаболизма, а также прямым влиянием на всасывание. Кроме того, инулин способствует разрушению фитатов, увеличивая долю свободного кальция в просвете кишечника.

Инулин вводится как пребиотический компонент во многие продукты питания, в т.ч. в некоторые смеси для искусственного вскармливания, каши для детей первого года жизни, йогурты.

Интерес представляет **комбинированное средство инулина и масляной кислоты** (Закофальк, Dr.Falk Pharma, Германия), обладающее мощным пребиотическим эффектом.

Масляная кислота — одна из короткоцепочечных жирных кислот — основных продуктов бактериального метаболизма. У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты как результат микробного метаболизма в толстой кишке достигает 5 г/день [Velazquez O.C., et al. Butyrate and the colonocyte. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*, Plenum Press, N.Y. 1977: 123–134].

На сегодняшний день доказано, что роль масляной кислоты не исчерпывается ее ролью как энергетического источника для колоноцитов, но включает участие во многих других процессах макроорганизма.

Масляная кислота обладает выраженным противовоспалительным эффектом, который опосредован через снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , оксид азота, гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12, стимулирование высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов, ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1 и активацию макрофагального NF- κ B. Масляная кислота также контролирует рост колоноцитов, тормозя их репликации и стимулируя апоптоз. Исследования *in vitro* показали, что масляная кислота усиливает проапоптотическое действие ФНО- α , ингибирует СОХ-2 активность опухолевых клеток и обладает способностью репрессировать генную экспрессию генов MUC-1 и MUC-2 в раковых клетках. Известно, что в процессе раковой трансформации, клетки проходят путь от аэробного дыхательного цикла до анаэробного цикла, теряя часть своей способности к окислению, и таким образом повышенное содержание масляной кислоты внутри клетки образует подходящий проапоптотический сигнал для опухолевых клеток. Защитный эффект масляной кислоты в отношении развития полипоза толстой кишки и колоректального рака хорошо подтвержден *in vivo* и *in vitro*; он коррелирует с более низкой концентрацией бутирата, обнаруженной у пациентов с полипозным раком толстой кишки по сравнению со здоровыми субъектами. Бутират, но не прочие короткоцепочечные жирные кислоты, значительно уменьшает гамма-интерферон индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека, а также снижает кишечную продукцию ИЛ-8 и снижает кишечную экспрессию Toll-подобного рецептора 4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и который, при избыточной продукции, приводит к проявлению воспалительных заболеваний кишечника

Одним из основных элементов защитного барьера слизистой толстой кишки является слизистый слой, состоящий из гликопротеинов (муцина) и специальных белков (trefoil factors (TFFs)), которые стабилизируют муцин. У людей было идентифицировано несколько генов (MUC), экспрессирующих муцин, из которых MUC2 ответственен за синтез муцина в толстой кишке. Нарушения функции бокаловидных клеток, состава и толщины мукозного слоя были обнаружены при некоторых заболеваниях кишечника, в частности, при НЯК. Было продемонстрировано, что бутират усиливает экспрессию гена MUC2. Кроме того, предполагается, что бутират увеличивает экспрессию протеинов плотных контактов (tight junction) в эпителиальном слое, тем самым снижая проницаемость эпителия.

Также показано, что бутират способен значительно уменьшать повреждающие эффекты оксидативного стресса, вызванное перекисью водорода

повреждение ДНК. Возможно, бутират непосредственно влияет на систему репарации ДНК и активность энзиматической и неэнзиматической антиоксидантной систем. Кроме того, в ряде исследований показано, что бутират усиливает активность глутатион-S-трансферазы и каталазы — ферментов антиоксидантной системы [H. M. Hamer et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 27, 104–119, 2008].

Наконец, масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов [Canani RB., et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology* 2004; 127:630–634.], а также предполагается, что ее сниженный синтез играет важную роль в вызванной антибиотиками диарее [Krishnan S., et al. The ability of enteric diarrhoeal pathogens to ferment starch to short-chain fatty acids *in vitro*. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:242–246.].

Основные эффекты масляной кислоты и область ее применения в медицине приведены в таблице 14.

Основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и лактобактерии, а эубактерии, пептококки, фузобактерии и клостридии [Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 80, Suppl. 1, 1998, 147–171.]. Из-за высокого уровня легкодоступных субстратов слепая и восходящая ободочная кишка являются участками самого интенсивного бактериального метаболизма и здесь образуется максимальная концентрация КЖК, хотя количество бактерий здесь ниже, чем в дистальных отделах [Macfarlane G.T. et al. *FEMS Microbiology Ecology* 101, 1992, 81–88]. Однако, несмотря на более низкие абсолютные концентрации КЖК в дистальных отделах молярные соотношения между тремя основными КЖК поддерживаются неизменными [H Cummings, E W Pomare, W J Branch, C P Naylor, and G T Macfarlane. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987 October; 8 (10): 1221–1227].

Большинство про- и пребиотиков действуют в проксимальном отделе толстой кишки, тогда как дистальный отдел толстой кишки в наибольшей степени подвержен риску развитию заболеваний. И только медленноферментируемые пребиотики (с большей длинной цепи и разветвленные) способны оказывать частичный эффект на дистальные отделы толстой кишки. С другой стороны, дистальных отделов толстой кишки могут достичь средства в специальной лекарственной форме, например, инулин и масляная кислота в составе Закофалька.

Комбинированное лекарственное средство Закофальк включает в себя инулин (250 мг в 1 табл.) и бутират кальция (250 мг в 1 табл.). Пребиотик инулин стимулирует рост полезной микрофлоры, повышая уровень продукции эндогенной масляной кислоты. Масляная кислота в составе Закофалька участвует в регуляции и нормализации процессов энергетического снабжения колоноцитов, синтеза липидов мембран, защитного барьера и проницаемости слизистой оболочки толстой

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение	При каких заболеваниях и состояниях
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке	Ишемический колит Дивертикулярная болезнь Запор После операций на толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование проницаемости, продукции муцина слизистой оболочкой толстой кишки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций слизистой оболочки	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, для уменьшения транслокации кишечных бактерий, при пищевой аллергии	Неспецифический язвенный колит Радиационный колит Болезнь Крона Пищевая аллергия Заболевания печени
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке	Воспалительные заболевания толстой кишки Профилактика колоректального рака
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи	Инфекционная диарея Антибиотико-ассоциированная диарея Диарея при СРК Функциональная диарея
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза	При нарушениях микрофлоры толстой кишки, в т.ч. при антибиотикотерапии

Таблица 14.
Основные эффекты масляной кислоты и область ее применения в медицине

кишки, подавления окислительного стресса, воспаления, колоректального канцерогенеза, восстановления водно-электролитного баланса [H. M. Hamer et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 27, 104–119, 2008]. Совокупное действие обоих компонентов приводит к нормализации кишечной микрофлоры, ее метаболизма и состояния слизистой оболочки тонкой кишки.

Особенностью Закофалька является его лекарственная форма на основе полимерной мультиматриксной системы (NMX™), обеспечивающей постепенное высвобождение действующего начала на протяжении толстой кишки в течение 24 часов [L. Spina et al. Butyric acid: pharmacological aspects and routes of administration. *Digestive and Liver Disease Supplements* 1, 2007, 7–11].

Закофальк®NMX применяется по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать, не разжевывая. Длительность приема не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день.

Снижение уровня масляной кислоты при воспалительных заболеваниях кишечника обнаружено во многих исследованиях, что послужило основанием для изучения эффективности бутирата при ВЗК [N. Huda-Faujan et al. *The Open Biochemistry Journal*, 2010, 4, 53–58]. В ряде работ была показана, в частности, эффективность применения Закофалька как препарата восстанавливающего функциональное состояние слизистой оболочки кишечника при неспецифическом язвенном колите [Vernia P. Butyrate in the treatment of ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease Supplements* 1 (2007), 27–30], а также при синдроме раздраженного кишечника [Scarpellini E., et al. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2007; Suppl. 1: 19–22.].

Растительные слизи

Слизи чаще всего образуются у растений засушливых местообитаний. Биологическая роль их довольно значительна. Они предохраняют растения от высыхания, играют роль запасных веществ, а также способствуют распространению и закреплению в почве семян растений, в частности семени Подорожника овального. Гидрофильные волокна из наружной оболочки семян Подорожника овального (*Plantago ovata*, psyllium) представляют собой уникальный источник пищевых волокон, которые нашли свое применение в препарате Мукофальк (Dr.Falk Pharma, Германия). Псиллиум обладает пребиотическим действием и им обусловленным цитопротективным, противовоспалительным, слабительным и противодиарейным и эффектами.

Псиллиум (*Plantago ovata*) состоит в основном из углеводов (902 мг/г), содержит небольшое количество растительных белков (35 мг/г) и прочие компоненты (34 мг/г). выделяют несколько фракций псиллиума. Фракция А (30%) — фракция растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем, тем самым влияющий на моторику кишечника). Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой часточноферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (↓ уровня холестерина). Фракция С (15%) — вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция (обеспечивает замедление эвакуации из желудка и пребиотическое действие) [Judith A. Marlett, Milton H. Fischer The active fraction of psyllium seed husk. *Proceedings of the Nutrition Society* (2003), 62, 207–209].

Эффекты псиллиума (Мукофальк) представлены в таблице 15.

Таблица 15.
Основные эффекты псиумма (Мукофальк)

Физико-химические свойства	Физиологический эффект	Терапевтический эффект
Ферментация бактериями	Энергетический субстрат – увеличение биомассы бактерий - увеличение продукции КЦЖК Снижение pH в просвете толстой кишки (торможение активности 7-α-дегидроксилазы), антипролиферативное действие бутирата	Пребиотическое действие Противодиарейное Слабительное Антигиперлипидемическое
Способность связывать воду	Увеличение объема химуса – укорочение времени транзита	Слабительное действие
Вязкость	Замедление опорожнения желудка and и транзита по тонкой кишке	Быстрое насыщение - антигиперлипидемическое действие
Формирование геля	Сниженная абсорбция нутриентов (например, жиров, углеводов)	Противодиарейное Слабительное Антигиперлипидемическое
Связывание органических молекул	Связывание желчных кислот, канцерогенов и токсинов	Противодиарейное Слабительное Антигиперлипидемическое

Пребиотические комплексы (комбинированные пребиотики)

Перспективным направлением является применение пребиотических комплексов, содержащих комбинацию полиола и пищевых волокон, таких как «Флоролакт®» (ООО «Аванетик», Россия), включающий полусинтетический дисахарид лактитол и два типа натуральных растворимых пищевых волокон: фруктоолигосахариды/инулин и гуммиарабик в равных пропорциях, оказывающих сбалансированное и комплексное действие на протяжении всей толстой кишки.

За счет комплексного состава Флоролакт оказывает синергическое воздействие на микрофлору кишечника: усиление пребиотического действия, то есть эффективность сочетанного действия

препарата выше суммы эффективности отдельных пребиотических компонентов. В силу своего состава флоролакт обеспечивает микробный синтез в толстой кишке всех трех основных короткоцепочечных жирных кислот.

Клиническая эффективность флоролакта в профилактике и лечении хронического запора, а также в схемах антихеликобактерной терапии (для повышения эффективности и безопасности эрадикации *Helicobacter pylori* и улучшения комплаенса пациентов) подтверждена в целом ряде клинических исследований (Буторова Л. И., 2013; Старостин Б. Д., Старостина Г. А., 2013; Старостин Б. Д., 2014).

Бактериофаги

В настоящее время нет убедительных данных об эффективности применения бактериофагов для коррекции микробиоценоза кишечника. Тем не

менее, они указаны в Приказе МЗ РФ № 231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Ниже приведены таблицы из данного приказа.

Таблица 16.
Схема выбора бактериофагов.

Название микроорганизма	Бактериофаг
При избыточном росте одного из условнопатогенных микроорганизмов	
Кишечная палочка гемолитическая, кишечная палочка с измененными свойствами	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг коли жидкий • Бактериофаг колипротейный жидкий • Пиобактериофаг комбинированный жидкий • Пиополифаг в таблетках • Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий • Интести-бактериофаг жидкий
Протей (мирабилис, вульгарис)	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг протейный жидкий • Бактериофаг колипротейный жидкий • Колипротеофаг в таблетках • Пиобактериофаг комбинированный жидкий • Пиополифаг в таблетках • Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий • Интести-бактериофаг жидкий
Стафилококк	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг стафилококковый жидкий • Стафилофаг в таблетках • Пиобактериофаг комбинированный жидкий • Пиополифаг в таблетках • Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий • Интести-бактериофаг жидкий

Название микроорганизма	Бактериофаг
Синегнойная палочка	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг псевдомонас аэругиноза жидкий • Пиобактериофаг комбинированный жидкий • Пиополифаг в таблетках • Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий • Интести-бактериофаг жидкий
Стрептококк	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг стрептококковый жидкий • Пиобактериофаг комбинированный жидкий • Пиополифаг в таблетках • Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий
Клебсиелла пневмонии	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг клебсиелл пневмонии • Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий • Бактериофаг клебсиелл поливалентный
Энтерококки	<ul style="list-style-type: none"> • Интести-бактериофаг жидкий
При наличии ассоциаций условнопатогенных микроорганизмов	
Энтеропатогенная кишечная палочка Протей видов вульгарис и мирабилис	<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг колипротейный жидкий • Колипротеофаг (бактериофаг колипротейный) таблетки с кислотоустойчивым покрытием
Энтеропатогенная кишечная палочка Протей видов вульгарис и мирабилис Стафилококк Псевдомонас аэругиноза Стрептококк	<ul style="list-style-type: none"> • Пиобактериофаг комбинированный жидкий • Пиополифаг (пиобактериофаг комбинированный) таблетки с кислотоустойчивым покрытием
Энтеропатогенная кишечная палочка Протей видов вульгарис и мирабилис Стафилококк Псевдомонас аэругиноза Энтерококки	<ul style="list-style-type: none"> • Интести-бактериофаг жидкий

таблица 16,
окончание.

Название препарата	Дозы
<ul style="list-style-type: none"> • Бактериофаг коли жидкий • Бактериофаг протейный жидкий • Бактериофаг стрептококковый жидкий • Бактериофаг псевдомонас аэругиноза (синегнойный) жидкий • Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный жидкий • Бактериофаг стафилококковый жидкий • Бактериофаг коли-протейный жидкий • Пиобактериофаг комбинированный жидкий • Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий • Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный жидкий 	через рот до 6 месяцев – 5 мл, 6 – 12 мес. 10 мл, 1 – 3 года – 15 мл, от 3 до 7 лет 20 мл, от 8 лет и старше – 30 мл 3 раза в сутки натощак за 1 час до еды; в клизме 1 раз в день вместо одного приема через рот жидкого бактериофага: до 6 мес. – 10 мл, 6 – 12 мес. – 20 мл, от 1 года до 3 лет – 30 мл, от 3 до 7 лет – 40 мл, от 8 лет и старше – 50 мл
<ul style="list-style-type: none"> • Стафилофаг (бактериофаг стафилококковый, таблетки с кислотоустойчивым покрытием) • Колипротеофаг (бактериофаг коли-протейный) таблетки с кислотоустойчивым покрытием • Пиополифаг (пиобактериофаг комбинированный) таблетки с кислотоустойчивым покрытием 	От 1 года до 3 лет – 0,5 – 1 таб., до 3 до 8 лет – 1 таб., от 8 лет и старше – 2 таблетки 3–4 раза в день за 1,5–2 часа до приема пищи
<ul style="list-style-type: none"> • Интести-бактериофаг жидкий 	Через рот дают 4 раза в сутки натощак, за 1–1,5 часа до приема пищи. Детям до 6 месяцев – 10 мл, от 6 мес. до 1 года – 10–15 мл, от 1 года до 3 лет 15–20 мл, старше 3 лет – 20–30 мл на один прием. Детям первых месяцев жизни препарат в первые два дня приема разводят кипяченой водой в два раза, в случае отсутствия побочных реакций (срыгивания, высыпаний на коже) в дальнейшем можно применять бактериофаг не разведенным. Перед приемом бактериофага детям старше 3 лет следует принимать раствор питьевой соды ½ чайной ложки на ½ стакана воды или щелочную минеральную воду. В клизме 1 раз в день: до 6 мес – 10 мл, от 6 мес до 1 года – 20 мл, от 1 года до 3 лет – 30 мл, старше 3 лет – 40–60 мл.

Таблица 17.
Принципы назначения
бактериофагов

Профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи

Профилактика и коррекция ААД в первую очередь связана с применением пробиотиков. Доказано, что применение пробиотиков одновременно с антибактериальными средствами у детей снижает риск развития ААД примерно на 28%. При легких формах ААД пробиотики составляют основу проводимой терапии.

Лечение ПМК требует проведения широкого комплекса мероприятий, включая дезинтоксикацию

и восстановление водно-электролитного баланса, обязательным является применение антибактериальных препаратов, метронидазола (per os 400 мг 3 раза в день) или ванкомицина (125 мг 4 раза в день) до исчезновения симптомов. Но и в этом случае назначение пробиотиков значительно повышает эффективность терапии, что было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализах.

Заключение

Нормальное состояние кишечного микробиоценоза — непереносимое условия здоровья человека. В то же время многие аспекты, касающиеся состава кишечной микробиоты и ее взаимодействия с макроорганизмом остаются неустановленными.

Дисбактериоз кишечника — вторичное состояние, характеризующиеся качественными и/или количественными изменениями кишечной микрофлоры, вызывающее, в свою очередь, метаболические, иммунологические и иные нарушения жизнедеятельности макроорганизма.

Профилактика развития дисбактериоза заключается, в первую очередь, в рациональном питании, в котором в достаточном количестве включены пребиотики (овощи и фрукты) и пробиотики (кисломолочные продукты). Для детей первых месяцев жизни наилучшим продуктом питания является женское молоко, в состав которого входят пребиотические компоненты. При невозможности естественного вскармливания необходимо использовать содержащие пребиотики смеси для искусственного вскармливания.

Дисбактериоз кишечника следует предполагать в группах риска (в первую очередь, при заболевании желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся диареей или запором). Наличие дисбактериоза кишечника подтверждается лабораторными методами, среди которых наиболее целесообразным является исследование ее метаболической активности. Традиционное бактериологическое исследование малоинформативно. В то же время, коррекцию дисбактериоза в группах риска следует проводить даже при невозможности лабораторного его подтверждения.

Эффективная коррекция дисбактериоза кишечника невозможна без лечения основного заболевания, вызвавшего его развитие. Это лечение дополняется средствами, неспецифическим образом влияющими на микробиоту, к которым относятся пре- и пробиотические лекарственные средства. Наиболее эффективно сочетанное применение про- и пребиотиков. Рекомендуется применение пробиотиков, содержащих штаммы микроорганизмов с доказанной пробиотической активностью. Высокую эффективность показали поликомпонентные пробиотические лекарственные препараты. Длительность лечения не менее 1 месяца.

Селективная деконтаминация, предшествующая назначению про- и пребиотиков, проводится в отдельных случаях. С этой целью могут применяться антибактериальные препараты, а также препараты на основе *B.subtilis* и *S.bulardii*.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) с высокой частотой развивается на фоне проведения антибактериальной терапии. В связи с этим с целью профилактики его развития рекомендуется назначение пробиотических средств одновременно с антибактериальными, продолжив лечение пробиотиками (или в сочетании с пребиотиками) на протяжении 2 недель после завершения антибактериального курса. Лечение уже развившейся ААД проводится про- и пребиотиками с доказанной эффективностью при данном состоянии, назначаемыми не менее чем на 1 месяц. Тяжелая форма ААД в виде псевдомембранозного колита требует госпитализации и интенсивной терапии с назначением антибиотиков, эффективных в отношении *C.difficile*.

Общая схема коррекции дисбактериоза кишечника может быть представлена следующим образом.

Сроки	1-5 дни	6-30 дни
Общие мероприятия	Лечение основного заболевания Коррекция питания	
Вариант А	Восстановление нормальной микрофлоры кишечника: • пробиотики • пребиотики	
Вариант Б	I этап Элиминация избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике: • бактериофаги • непатогенные представители рода <i>Bacillus</i> • препараты <i>S.bulardii</i> • антибактериальные препараты • противогрибковые препараты	II этап Восстановление нормальной микрофлоры кишечника: • пробиотики • пребиотики