

Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции

М.Д.Ардатская, О.Н.Минушкин

Кафедра гастроэнтерологии (зав. – проф. О.Н.Минушкин) УНЦ МЦ УДПРФ, Москва

...С тех пор, как биологию стали разрабатывать в свете эволюционной теории, в области органической природы также начали исчезать одна за другой застывшие разграничительные линии классификации; с каждым днем множатся почти не поддающиеся классификации промежуточные звенья, более точное исследование перебрасывает организмы из одного класса в другой, и отличительные признаки, ставшие почти символом веры, теряют свое безусловное значение...

Ф.Энгельс. "Анти-Дюринг"

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 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 (A.Nissle, И.И.Мечников, Л.Г.Перетц, Н.Ф.Гамалея, Г.Н.Габричевский и др.). Третий (80–90-е годы XX века) – этап "детализации", когда широкое использование современных методов культивирования облигатно-анаэробных бактерий и использование принципов генетики дали возможность начать целенаправленное 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 (О.В.Чахава, А.О.Тамм, Б.А.Шендеров и др.).

Четвертый этап (конец 90-х годов) – "аналитический" (И.В.Домарадский, В.Н.Бабин, А.В.Дубинин, О.Н.Минушкин, М.Д.Ардатская и др.), основанный на изучении молекулярных и биохимических механизмов, управляющих связью микробиоты и организма-хозяина, позволил констатировать масштабной пользы, которую получает человек от симбиоза с микрофлорой, и выяснить возможные причины перехода от "благополучного существования" 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 XX века, среди большинства практикующих врачей бытует устаревшее представление о "дисбактериозе", что приводит к его гиперболизации и недооценке основной патологии, приведшей к нарушениям микрофлоры.

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

Согласно различным этапам учения о микробиоценозе кишечника было принято несколько определений дисбактериоза.

Впервые данный термин был введен A.Nissle в 1916 г., который под дисбактериозом первоначально понимал изменения, касающиеся только кишечной палочки.

Л.Г.Перетц (1962 г.) определял дисбактериоз как патологическое состояние кишечной микрофлоры, которое характеризуется уменьшением общего количества типичных кишечных палочек, снижением их антагонистической и ферментативной активности, появлением лактозонегативных эшерихий и кишечных палочек, дающих гемолиз на кровяном агаре, увеличением количества гнилостных, гноеродных, спироночных и других видов микробов.

В определении А.М.Уголева (1972 г.) дисбактериоз характеризовался как изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов: характера питания, изменения 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 А.М.Уголева, является стойкий его характер и нарушенные механизмы аутостабилизации.

До настоящего времени широко использовалось и другое определение дисбактериоза как состояния, характеризующегося нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры и возникновением качественных и количественных изменений в микробном пейзаже кишечника (В.Н.Красноголовец, 1989) [19].

Некоторыми авторами [3, 25, 32] дисбактериоз (не только кишечника) рассматривается как изменение микробиоценозов различных биотопов человеческого организма, выражющееся в нарушении инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробных видов биотопов, в том числе в появлении нерезидентных для данного биотопа видов (контаминация, транслокация), изменениях их метаболической активности, что является следствием и/или одним из патогенетических механизмов многих патологических состояний.

Термин "дисбактериоз" присутствует только в отечественной литературе. Анализ источников литературы, проведенный В.В.Василенко [15], показал, что данный термин "присутствует в заголовках 257 научных работ, опубликованных с 1966 по 2000 г., 250 из них – в русскоязычных медицинских журналах, еще 4 при-

надлежат авторам из стран прежнего социалистического лагеря".

Но, как видно из представленных определений, "дисбактериоз" – не столько клиническое понятие, сколько микробиологический (лабораторный) термин, и по своей сути является следствием воздействия неблагоприятных факторов, в том числе различных заболеваний.

В зарубежной литературе применяется термин "Bacterial overgrowth syndrome" – синдром избыточного бактериального роста [39, 40, 43, 47, 54, 59, 64], включающий в себя изменение количественного и видового состава микроорганизмов, характерных для биотопа, и в ряде случаев включает феномены контаминации и транслокации [41, 42, 52, 53, 60].

Основное отличие понятия "синдром избыточного бактериального роста" от термина "дисбактериоз кишечника" заключается не столько в терминологических нюансах, сколько в том содержании, которое в него вкладывается: при синдроме избыточного бактериального роста бактерий речь идет не об изменении "микробного пейзажа" толстой кишки, а об изменении состава микрофлоры тонкой кишки.

К причинам синдрома избыточного бактериального роста можно отнести: снижение желудочной секреции, нарушение функции или резекция илеоцекального клапана, нарушение кишечного переваривания и всасывания, нарушение иммунитета, непропорциональность кишечника, последствия оперативных вмешательств (синдром приводящей петли, энтероэнteroанастомозы, структурные нарушения стенки кишечника [34].

Таким образом, нарушение микробиоценоза кишечника является следствием органической или функциональной патологии не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и других органов и систем [5–8, 28, 35]. Например, в наших работах [5, 24] по изучению короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) у больных с бронхолегочной патологией мы отметили выраженные изменения со стороны микрофлоры кишечника. Мы связали этот эффект с изменением динамики водорода. Неполное высвобождение H_2 в легких, обусловленное наличием патологии, приводит к возврату и накоплению его в полости кишечника. Это в свою очередь вызывает смещение окислительно-восстановительного потенциала внутривипросветной среды в сторону резкоотрицательных значений, при которых блокируются ферредоксии – содержащие ферменты, обеспечивающие жизнедеятельность облигатных анаэробов [57].

Учитывая изложенное, необходимо подчеркнуть, что диагноз формулируется согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Самостоятельной нозологической единицы "дисбактериоз" не существует.

Преходящие нарушения микробиоценоза под влиянием различных факторов, в первую очередь антибиотикотерапии, рассматриваются с позиции дисбактериальных реакций и требуют в большей степени проведения профилактических мероприятий.

Необходимо рассмотреть вопрос о закономерностях расселения микрофлоры и ее функциях.

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. Отношения в этом сообществе имеют филогенетически древнее происхождение и жизненно важны для обеих частей системы организм-микробиота [12, 13, 17, 25].

Значительная часть (более 60%) микрофлоры заселяет различные отделы ЖКТ. Примерно 15–16% микроорганизмов приходится на ротовую полость. Урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%); остальная часть приходится на кожные покровы (12%) [19, 37, 38].

Таблица 1. Основные резидентные виды микроорганизмов тонкой и толстой кишки (В.В.Тец, 1994)

Биотоп	Микроорганизм
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</i> spp. Г+ АН, <i>Bacillus</i> spp. Г+ А, <i>Bacteroides</i> spp. Г- АН, <i>Bifidobacterium</i> spp. Г+ АН, <i>Citrobacter</i> spp. Г- А, <i>Clostridium</i> Г+ АН, <i>Corynebacterium</i> spp. Г+ А, <i>Enterobacter</i> spp. Г- А, <i>Escherichia coli</i> Г- А, <i>Lactobacillus</i> spp. Г+ АН, <i>Peptococcus</i> spp. Г+ АН, <i>Peptostreptococcus</i> spp. Г+ АН, <i>Pseudomonas</i> spp. Г- А, <i>Streptococcus durans</i> Г+ А, <i>Str. faecalis</i> Г+ А, <i>Str. faecium</i> Г+ А, <i>Staphylococcus</i> spp. Г+ А, <i>Veillonella</i> spp. Г- АН, <i>Acidominococcus</i> Г- АН, <i>Anaerovibrio</i> , <i>Butyrovibrio</i> , <i>Acetovibrio</i> (polar flagella), <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, пlesenевые грибы, <i>Candida</i> spp.

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

В любом микробиоценозе, в том числе кишечном, всегда имеются постоянно обитающие виды бактерий (главная, автохтонная, индигенная, резидентная микрофлора) 90%, а также добавочные (сопутствующая, факультативная) – около 10% и транзиторные (случайные виды, аллохтонная, остаточная микрофлора) – 0,01% [19, 21, 38].

Ранее считалось, что тонкая кишка стерильна. Однако установлено, что в физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кише колеблется от 10⁴ на 1 мл содержимого в тощей кише до 10⁷ на 1 мл в подвздошной, при этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы (табл. 1) [37].

Главная микрофлора толстой кишки включает в себя анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*. Аэробные бактерии, представленные кишечными палочками, лактобациллами, энтерококками и др., составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клоストриди, протей, грибы [19, 34, 38]. Однако такое деление крайне условно. В толстой кише человека в различном количестве присутствуют бактерии родов *Actinomyces*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Butyrovibrio*, *Acetovibrio*, *Campylobacter*, *Disulfomonas*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionobacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Spirochetes*, *Succinomonas*, *Wolinella*. Помимо указанных групп микроорганизмов можно обнаружить также представителей и других анаэробных бактерий (*Gemiger*, *Anaerobiospirillum*, *Metanobrevibacter*, *Megasphaera*, *Bilophila*), различных представителей непатогенных простейших родов (*Chilomastix*, *Endolimax*, *Entamoeba*, *Enteromonas*) и более десяти кишечных вирусов [37, 38].

Анализируя видовой, численный состав и инфраструктуру микробного ценоза макроорганизма, можно кратко сформулировать три основных положения: первое – общее число видов более 500, второе – к основным по своей патогенетической сущности следует отнести род бифидобактерий и семейство бактероидов (последнее в связи с трудностью анаэробного культивирования и, следовательно, с высокой стоимостью исследования во многих лабораториях не определяется), третье – отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно: 10:1 (или 10²-3:1) зависит от биотопа [12, 25, 46, 64]. Облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше аэробов, как в "анаэробных органах" – толстой кише, так и на кожных покровах. Это достигается благодаря наличию своеобразной зоны в области, непосредственно прилегающей к эпителию. Основная особенность этой зоны состоит в том, что в ней благодаря работе натриевых насосов на плазматических мембранах эпителиоцитов и своеобразию структуры поверхностных гликопротеинов поддерживается отрицательный потенциал [12]. В различных отделах величина его колеблется от -50 до -220 мВ. Кислород и его токсичные метаболиты (су-

пероксид-ион и т.д.) в этой зоне в норме отсутствуют. Этим же объясняется и "этажность" расселения различных видов бактерий по вертикали: в непосредственном адгезивном контакте с эпителием находятся строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), далее располагаются факультативные анаэробы, еще выше – аэробы [12, 13, 51, 54, 57].

На основании проведенного анализа совокупность физиологических эффектов [12, 25, 38, 47, 48, 51, 54, 56, 64], оказываемых микробиотой, т.е. всей совокупностью живых микроорганизмов: бактерий, вирусов, простейших и др., на организм хозяина, представлена в табл. 2.

Прежде всего это трофическая (пищеварительная) функция микробиоты. В физиологии принято различать дистанционное, просветное, аутолитическое и мембранные пищеварение, осуществляющее собственными ферментами организма, и симбионтное пищеварение, происходящее при содействии микрофлоры, которое длительное время считалась только прерогативой жвачных. Однако стало ясно, что энергообеспечение клеток эпителиальных тканей человека также базируется на утилизации в рамках цикла Кребса низкомолекулярных метаболитов (КЖК: 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 [12, 13, 22].

Кроме того, при расщеплении полисахаридов и гликопротеидов внеклеточными гликозидазами микробного происхождения образуются моносахариды (глюкоза, галактоза и т.д.), при окислении которых в окружающую среду выделяется в виде тепла не менее 60% их свободной энергии [12, 13, 22, 25].

Другой важный эффект – стимуляция локального иммунитета, в первую очередь обусловленный усилением секреции ключевого звена системы местного иммунитета, а именно секреторного IgA [12, 16, 19, 25, 34, 38].

Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь КЖК, лактат и др., обладают заметным бактериостатическим эффектом [11, 25, 48, 51, 61]. 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 своими адгезинами рецепторы эпителиоцитов, препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к эпителию и обладают способностью индуцировать хемотаксис бактерий [11–13]. Этот эффект, с одной стороны, дает возможность нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактероидам [57]), но ассоциированной с подвижными видами, заселять свои экологические ниши. С другой стороны, низкомолекулярные метаболиты и некоторые короткие пептиды играют роль репеллентов по отношению к ряду болезнетворных бактерий [12, 13, 25, 38].

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

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 цитопroteкции
Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам)
Ингибирование роста патогенов
Ингибиование адгезии патогенов к эпителию
Перехват и выведение вирусов
Поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны
Поставка субстратов гликогеногенеза
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.

Многие резидентные бактерии имеют специализированные лигандные структуры, обеспечивающие адгезию – адгезины. Бактериальные колонии и ассоциации также укрепляются за счет ионных, полярных и гидрофобных взаимодействий в гликопротеидном слое гликокаликса и оказываются резидентами, проявляя естественный антагонизм чужеродным агентам. Это обеспечивается путем контактных взаимодействий, представленных обычной адгезией бактериальных клеток к эпителию, где играют роль как неспецифические (физико-химические) факторы, так и специфические лиганд-рецепторные взаимодействия [12, 13, 25, 38].

Обсуждается вопрос о ключевом участии микрофлоры в обеспечении противовирусной защиты хозяина [12, 21, 38, 46, 48, 54]. Благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия хозяина, микрофлора приобретает способность перехвата и выведения вирусов, обладающих соответствующими лигандами [12].

Следует также подчеркнуть, что резидентные виды микрофлоры помогают эпителию поддерживать необходимые значения физико-химических параметров гомеостаза – редокс-потенциал, pH, реологические характеристики в контактной зоне [12, 21, 38, 56, 64].

По результатам экспериментальных данных, опубликованных в зарубежной литературе, активно обсуждается участие микрофлоры в обеспечении и контроле моторной активности кишечника, посредством продукции монокарбоновых (короткоцепочечных) жирных кислот [2, 20, 44, 46, 49, 61].

Системные функции микробиоты осуществляются путем реализации дистанционных и внутриклеточных взаимодействий [12, 13, 25, 64]. Дистанционные взаимодействия поддерживаются за счет обмена метаболитами, в основном низкомолекулярными и "сигнальными молекулами" "микробиотного" происхождения: монокарбоновыми и дикарбоновыми кислотами и их солями, циклическими нуклеотидами, оксикислотами, аминокислотами, аминами и др. Например, γ -аминомасляная кислота (ГАМК) – антистрессорный медиатор, которая продуцируется в больших количествах бактериальной микрофлорой, образует единый пул с эндогенной фракцией ГАМК. Изменение уровня ГАМК у больных синдромом раздраженного кишечника (СРК), возможно, объясняет наличие низких порогов возбуждения, склонность к повышенной возбудимости и тревожности, пониженного порога болевой чувствительности у данной группы пациентов по сравнению со здоровыми субъектами [17, 18].

Микробиота является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов [12, 25, 38, 64], обмениваясь генетическим материалом с клетками хозяина. Реализуются *внутриклеточные взаимодействия* путем эндоцитоза, фагоцитоза и др. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее "своей" для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [12, 47, 51].

Системная стимуляция иммунитета – одна из важнейших функций микробиоты. Известно, что у безмикробных лабораторных животных иммунитет не только подавлен, но и происходит инволюция иммунокомпетентных органов [12, 16, 38, 46, 47]. Другая важнейшая функция – участие в поддержании ионного гомеостаза организма, поскольку всасывание эпителием монокарбоновых кислот тесно сопряжено с транспортом натрия [12, 17, 22, 61].

Еще один эффект обусловлен продуцированием вторичных метаболитов, т.е. веществ стероидной природы – коньюгатов желчных кислот с образованием эстрогеноподобных субстанций, оказывавших влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей, на экспрессию генов или изменяющих характер их действия [12, 25, 38, 47, 64].

Микробиота выполняет витаминосинтезирующую функцию (витамины группы В, K), является поставщиком коферментов (токоферолы, β -аланин, необходимый для синтеза пантотеновой кислоты, и т.д.) [19, 21, 38, 47, 54, 64].

Участие в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма хозяина осуществляется функционированием метанообразующих бактерий, использующих водород для своего метabolизма. Известно, что водород создает восстановительную среду в просвете кишечника, а чрезмерное понижение окислительно-восстановительного потенциала приводит к блокированию ферредоксинсодержащих терминальных ферментов редокс-цепей анаэробов [57]. Газы диффундируют в кровоток, образуя нестабильные комплексы с гемоглобином, впоследствии высвобождаются в легких, влияя на регуляцию кислородного обмена [3, 5, 12, 13, 25].

Микробиота также принимает участие в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (амины, меркаптаны, фенолы, мутагенные стероиды и др.), с одной стороны, представляя собой массивный сорбент, выводя из организма токсичные продукты с кишечным содержимым, с другой – ути-

Таблица 3. Некоторые физиологические эффекты низкомолекулярных метаболитов микрофлоры, в частности КЖК

Эффект	Метаболиты
Энергобеспечение эпителия	КЖК (уксусная, пропионовая, масляная)
Антибактериальный эффект	Пропионовая кислота, пропионат
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия	Пропионовая кислота, пропионат, масляная кислота, бутират
Поставка субстратов глюкоеногенеза	Пропионовая кислота, 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 коферментов	β-Аланин
Усиление местного иммунитета	Бутират, масляная кислота
Поддержание ионного обмена	Все КЖК и их соли

лизируя их в реакциях метаболизма для своих нужд [12, 16, 19, 21, 38].

Итак, взаимоотношения хозяин–микробиота носят сложный характер, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях [12, 13, 25].

Участие микробиоты в формировании целого ряда функций (или их поддержания) доказано на моделях безмикробных животных. Экспериментальные данные [38] свидетельствуют, что у безмикробных животных истончена в кишечнике собственная пластинка (*Lamina propria*) за счет уменьшения числа клеточных элементов и сниженной гидратации тканей. Это приводит к уменьшению удельной и общей площади поверхности слизистой оболочки кишечной ткани, увеличению секреции желудочного сока, экскреции ионов натрия и общего количества белка в поджелудочной железе. Заметно снижены митотическая активность энтероцитов и скорость их миграции по микроворсинкам. У безмикробных животных на 25% по сравнению с физиологической нормой снижен основной обмен, нарушена перистальтика кишечника, всасывание воды, усвоение насыщенных жирных кислот, продукция витаминов групп В, К и др., печечно-кишечная циркуляция желчных кислот, холестерина, желчных пигментов. У гнатобиотических животных отмечена ареактивность гладкой мускулатуры сосудов и кишечника к воздействию катехоламинов, имеет место мышечная гипотония. Вазодилатация обусловливает снижение ударного объема сердца и циркулирующей крови. Снижение гемопоэтической функции проявляется в падении числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови. У подобных животных изменены функции гипофиза, надпочечников и поджелудочной железы, отмечена гипоплазия лимфоидной ткани, нарушены организация и созревание ретикулоэндотелиальной системы, понижены уровни комплемента, лизоцима, снижена фагоцитарная активность лейкоцитов.

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, в частности КЖК, которые обеспечивают многочисленные физиологические эффекты (табл. 3).

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 [16, 19, 21, 25, 34, 38, 47, 64].

Приведем примеры изменения микрооценоза кишечника при различной патологии ЖКТ.

По результатам изучения КЖК в кале при СРК с преобладанием запора и диареи (СРК-З и СРК-Д), нами установлены противоположные изменения в родовом составе кишечной микрофлоры при различных типах нарушения моторики кишечника. Так, при СРК-З происходит активизация родов аэробных бактерий, в частности обладающих протеолитической активностью (так как кишечные палочки, фекальные стрептококки

рассматриваются как сильнейшие протеолитики). При СРК-Д наблюдается повышение активности анаэробных микроорганизмов родов бактероидов, пропионибактерий, клостридий и т.д. Это связано с переключением метаболизма колоноцитов с цикла Кребса на активацию гексозомоfosфатного шунтирования (ГМШ), что при СРК-З приводит к увеличению продукции токсичных форм кислорода и "аэробизации" среды, способствующих активизации аэробных микроорганизмов; при СРК-Д – к активации анаэробного типа гликолиза, приводящего к угнетению жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксингодержащих ферментов и активизации условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности бактероидов [2, 3].

При неспецифическом язвенном колите (НЯК) по результатам изучения КЖК также отмечается усиление активности анаэробных микроорганизмов, однако при этом превалируют роды клостридий, фузобактерий, эубактерий, причем штаммы, обладающие гемолитической активностью [20, 47, 48, 54]. Однако надо отметить, что изменение качественного состава КЖК [10], характеризующего родовой состав микрофлоры кишечника, находится в четкой зависимости от локализации воспаления, активности патологического процесса и степени тяжести заболевания. Объясняется это тем, что в различных отделах толстой кишки доминируют различные популяции микроорганизмов, утилизация и абсорбция данных кислот в различных отделах толстой кишки происходит по-разному, и кроме того, с повышением кровоточивости происходит нарастание активности гемолитической флоры [61, 58, 62, 63].

У больных с повышенным риском камнеобразования в желчном пузыре и при желчно-каменной болезни (ЖКБ) по результатам изучения КЖК в кале нами выявлено изменение качественного состава микрофлоры, выражющееся в повышении активности тех родов микроорганизмов, которые задействованы в 7-α-дегидроксилировании желчных кислот, а именно аэробных микроорганизмов (в частности *E. coli* и т.д.) и анаэробов: некоторых штаммов родов бактероидов, клостридий, эубактерий. Причем эти изменения носят стойкий характер вне зависимости от типа нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника [3].

С другой стороны, микрофлора не может не участвовать в поддержании функциональных расстройств или патологического процесса.

Например, в экспериментах *in vitro* T.Yajima (1985 г.) [44] установил влияние аппликации пропионовой, масляной, валериановой кислот на возникновение сокращений изолированных сегментов толстой кишки. Наши результаты изучения содержания КЖК в кале у больных с различными вариантами СРК [2, 3] подтверждают данную концепцию, а именно: увеличение или уменьшение концентраций кислот, продуцируемых микрофлорой, четко соотносится с типом моторно-эвакуаторных расстройств кишечника при данной патологии.

Приведем другой пример. В последнее время большое значение уделяется роли индигенной микрофлоры в качестве одной из причин поддержания патоло-

Таблица 4. Частота выделения и среднее количество основных представителей кишечной микрофлоры в 1 г кала практически здоровых лиц (С.Д.Митрохин, 1997)

Название микроорганизма	Частота обнаружения $M \pm m$, %	Среднее содержание в 1 г кала $M \pm m$, Ig
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, из них	100	7,7±0,3
лактозоотрицательные	50,0±4,0	6,5±0,4
гемолитические	0	0
Протеи	2,0±0,5	3,4±0,2
Другие 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
Клостридины	60,0±4,0	4,8±0,4
Дрожжевые грибы (<i>Candida albicans</i>)	0	0

гического процесса при НЯК. Объясняется это тем, что в результате нарушения муцинообразования и т.п. просветные микробные агенты и/или продукты их жизнедеятельности получают доступ к слизистой оболочке через нарушенный слизистый барьер, где они активируют кишечные воспалительные клетки, которые секрециируют цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, протеазы, оксид азота и токсические кислородные радикалы, закрепляя воспалительный ответ. При этом нарушенное регулирование местного и системного звеньев иммунной системы приводит к активации самоподдерживающегося воспалительного каскада. Этот каскад может вовлекать некоторые или все провоспалительные и противовоспалительные медиаторы. Увеличение всасывания бактериальных агентов, нарушение симбионтных отношений между микрофлорой и организмом оказывают стимулирующий эффект на иммунную систему, поддерживают и усиливают воспаление.

Как было указано, микрофлора продуцирует огромное количество метаболитов, в том числе эндогенных нейротрансмиттеров (аммиак, меркаптаны, коротко- и среднечепочечные кислоты и т.д.) не только полезных, но и потенциально опасных для макроорганизма. Так, при заболеваниях печени, в частности при развитии портосистемного шунтирования (цирроз печени), они не метаболизируются гепатоцитами в связи с их функциональной несостоятельностью и, проникавая в центральный кровоток, оказывают токсическое влияние на астログлию, вызывая клинические признаки печеночной энцефалопатии.

Нельзя не учитывать и потенциальную опасность самой микрофлоры (а не только ее метаболитов), когда происходит транслокация микроорганизмов в нерезидентные биотопы и стерильные полости. В частности, проникновение кишечной микрофлоры в брюшную полость приводит к ее инфицированности и развитию спонтанного бактериального перитонита. Причем смертность больных с циррозом печени классов В, С по Чайлд Пью в этом случае достигает 50%, а у 69% больных наблюдается рецидив в течение года.

Можно было бы продолжить перечень иллюстраций, однако даже из этих примеров видно, какая тесная, можно сказать интимная, взаимосвязь существует между макроорганизмом и населяющей его микрофлорой.

Современные методы диагностики нарушений микрофлоры кишечника [16, 19, 21, 34, 36, 38]

Существуют общие и специфические методы оценки микробной экологии и колонизационной резистентности: гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические методы исследования микроорганизмов, комбинированные методы исследова-

ния биоматериала, нагрузочные пробы и др. [38]. Однако эти методы, находящиеся в арсенале крупных НИИ микробиологии, не могут быть полностью использованы в общей практике.

Наиболее обсуждаемые и применяемые методы диагностики состояния микробиоценоза (дисбактериоз) – рутинное бактериологическое исследование кала, диагностика с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), хромато-масс-спектрометрия [33] и исследование микробных метаболитов [36].

В результате многолетнего изучения кишечной микрофлоры Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанская (1970 г.) 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 г кала практически здоровых лиц представлено в табл. 4. Основным достоинством метода является точная верификация патогенных бактерий семейства кишечных.

Наиболее информативным является микробиологическое исследование микроорганизмов с применением анаэробного культивирования в биоптатах, полученных из различных отделов кишечника. Однако в силу технических сложностей в практике не может быть использовано.

В последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью ПЦР-диагностики. В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляющее *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранный локализацией. Метод отличает быстрота выполнения. Однако информативность исследования высока только в отношении ограниченного круга условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов. Данный метод применяется в основном для верификации инфекционной патологии.

В диагностике родового состава сообщества микроорганизмов, получаемых методом хромато-масс-спектрометрии [33], внедренном в клиническую практику в конце 80-х годов XX столетия, определяется 35–40 показателей. К преимуществам метода можно отнести специфичность диагностики анаэробных инфекций, особенно родов клостридиум, метод дает возможность оценки живых и мертвых микроорганизмов, возможны определение малых концентраций клеток микроорганизмов на преобладающем фоне биологической жидкости, быстрота получения результата (3 ч). Его универсальность доказывается со-поставлением результатов с методом ДНК-ДНК-гиб-

Таблица 5. Метаболиты кишечной микрофлоры, используемые лабораториями в диагностике дисбактериоза кишечника (А.О. Тамм, 1987)

Метаболит	Исходные вещества	Микроорганизмы, участвующие в расщеплении
Индикан	Триптофан	Индоположительные микроорганизмы
п-Крезол	Тирозин или фенилаланин	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 ($^{14}CO_2$)	Конъюгированные желчные кислоты (^{14}C -глицин-гликохолевая кислота)	Бактероиды, бифидобактерии, клоstrидии, стрептококки и энтеробактерии(?)
Аммиак (NH_3)	Пептиды, аминокислоты, мочевина	Грамположительные и грамотрицательные анаэробы, энтеробактерии и стрептококки

Таблица 6. Микробный метаболический паспорт при эубиозе кишечника людей (С.Д. Митрохин, М.Д. Ардатская, 1997)

Показатели, характеризующие биохимические взаимосвязи в микробиоценозе всей популяции в целом	Значения N, M±m	Показатели, характеризующие внутри- и межгрупповые биохимические взаимосвязи в микробиоценозе	Значения N, M±m
Карбоновые кислоты: пуль летучих жирных кислот (ЛЖК), мг/л	9140±307	Профиль ЛЖК:	63,6±2,4
щавелево-уксусная кислота, мг/л	9,9±0,8	уксусная, %	23,7±1,6
молочная кислота, мг/л	378,9±6,9	пропионовая, %	12,8±1,1
α -кетоглутаровая кислота, мг/л	125,0±9,4	масляная, %	-(0,578)
Ароматические соединения: п-крезол, мг/л	1,0±0,05	Анаэробный индекс	Профиль других карбоновых кислот:
индол, мг/л	1,2±0,02	профиль	73,7±2,9
скатол, мг/л	1,3±0,02	п-крезол, %	24,4±1,7
фенилпропионовая кислота, мг/л	1,0±0,01	индол, %	1,9±0,3
Амины: метиламин, мг/л	0,1±0,01	скатол, %	Профиль фенольных соединений
гистамин, мг/л	0,2±0,02	метиламин, %	28,4±1,9
серотонин, мг/л	1,5±0,2	гистамин, %	34,1±2,2
		серотонин, %	37,2±2,3
		Профиль аминов:	Профиль:
		метиламин, %	6,8±1,3
		гистамин, %	8,5±1,3
		серотонин, %	84,7±3,2

Таблица 7. Анаэробные микроорганизмы, продуцирующие КЖК

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<i>Bifidobacterium</i> (G+), <i>Lactobacillus</i> (G+), <i>Actinomyces</i> , <i>Ruminococcus</i> (G+)	Уксусная	+ молочная
<i>Veillonella</i> (G-), <i>Propionibacterium</i> (G+), <i>Arachnia</i> (G+), <i>Anaerovibrio</i> (polar flagella)	Пропионовая	+ уксусная
<i>Acidaminococcus</i> (G-), <i>Bacteroides</i> (G-), <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> (G+), <i>Lachnospira</i> (G+), <i>Butyrivibrio</i> (polar flagella), <i>Gemmiger</i> (G-), <i>Coprococcus</i> (G+), <i>Clostridium</i> (G-)	Масляная	+ уксусная
<i>Fusobacterium</i> (G-)		Без изомасляной
<i>Clostridium difficile</i> (!)	Уксусная, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, изокапроновая	
<i>Streptococcus</i> (G+), <i>Leptotrichia buccalis</i> (G-), <i>Peptococcus</i> (G-)	Молочная	
<i>Megasphaera</i> (G-)	Масляная, изомасляная, валериановая, капроновая, изовалериновая, изокапроновая	

ризации и амплификации гена. К недостаткам можно отнести: требование многократных исследований для анализа широкого диапазона микроорганизмов, особенности компьютерной обработки и др., большая стоимость исследования, зависящая от технического оборудования и многое другое.

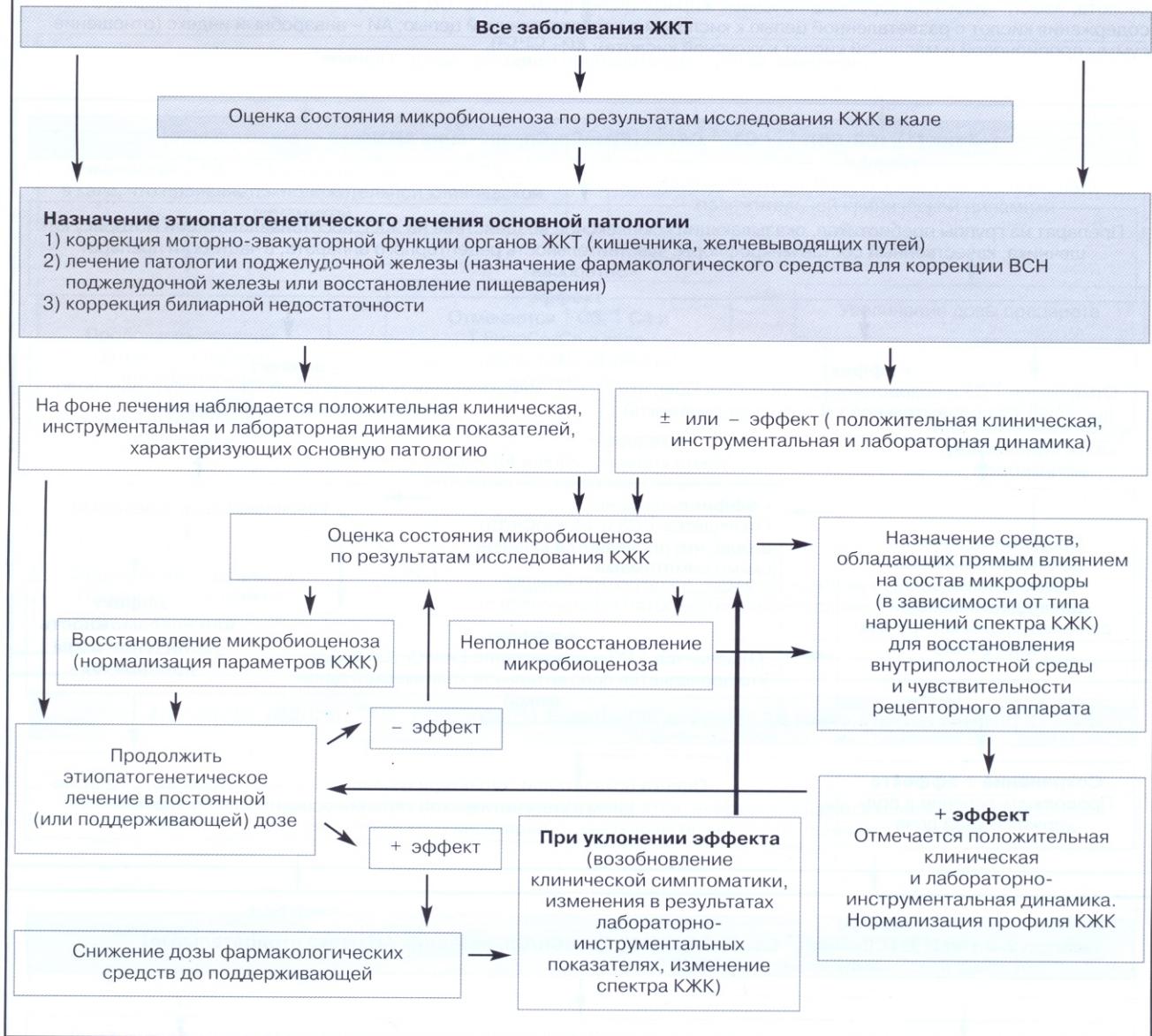
Существуют методы диагностики дисбактериоза кишечника по метаболитам (индикан, паракрезол, фенол, $^{14}CO_2$, аммиак и др.) микрофлоры (табл. 5), способные дать быстрый результат. Однако методы различаются специфичностью (от 50 до 90%) и чувствительностью (от 25 до 100%) исследования в отношении анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов.

К способам диагностики синдрома избыточного бактериального роста, кроме перечисленных, можно отнести исследование выделяемого водорода (дыха-

тельный тест) и тесты с меченным $^{14}CO_2$, используемые для определения анаэробных микроорганизмов, участвующих в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Однако данные методы имеют также различную чувствительность и специфичность в отношении популяций микроорганизмов (от 25 до 70%), техническую сложность и стоимость, что ограничило их внедрение в широкую практику.

С 70-х годов прошлого столетия начали разрабатываться и в 90-е годы были внедрены в клиническую практику хроматографические (газожидкостная, ионно-обменная, высокоеффективная жидкостная хроматография) методы определения метаболитов индигенной микрофлоры. Они различались трудоемкостью и несовершенством методики пробоподготовки, приводящей к потере 15–20% метаболитов [32], стоимостью оборудования и др.

Приложение 1. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний ЖКТ, сопровождающихся нарушениями микробиоценоза



Однако на основании полученных данных был создан метаболический паспорт при эубиозе кишечника (табл. 6) [32]. Были предприняты попытки по соотнесению выбранных параметров с клинической картиной заболеваний кишечника [3]. Это стало началом нового качественного этапа в понимании взаимоотношений макроорганизма и микрофлоры при патологических состояниях.

Несмотря на достаточно широкий арсенал методов, которые могут быть использованы в оценке состояния микрофлоры, в настоящее время остается приоритетным метод микробиологического исследования.

Следует учитывать, что данный метод имеет ряд общепринятых издержек: длительность получения результатов, использование дорогостоящих питательных сред, зависимость от соблюдения сроков транспортировки и качества сред, преимущественное определение внутривос светной флоры и наряду с ней транзитной (пассажной), неоднородность выделения микроорганизмов из разных отделов испражнений, низкая воспроизводимость результатов и др., невозможность воссоздания нативных условий обитания микроорганизмов, живущих в иммобилизационном состоянии в приэпителиальном слое и многие другие.

Все перечисленные недостатки не дают полного представления о населяющей гликокаликс автохтон-

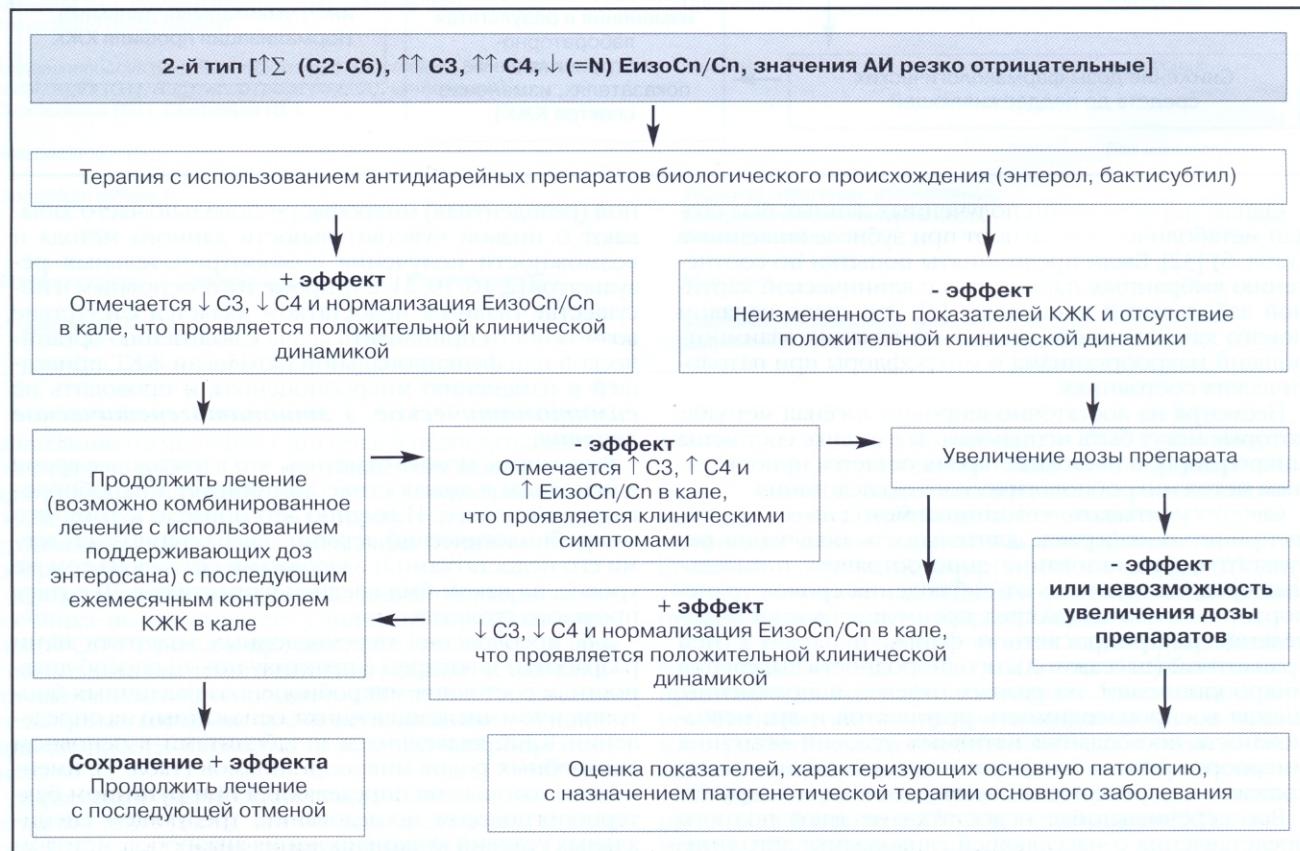
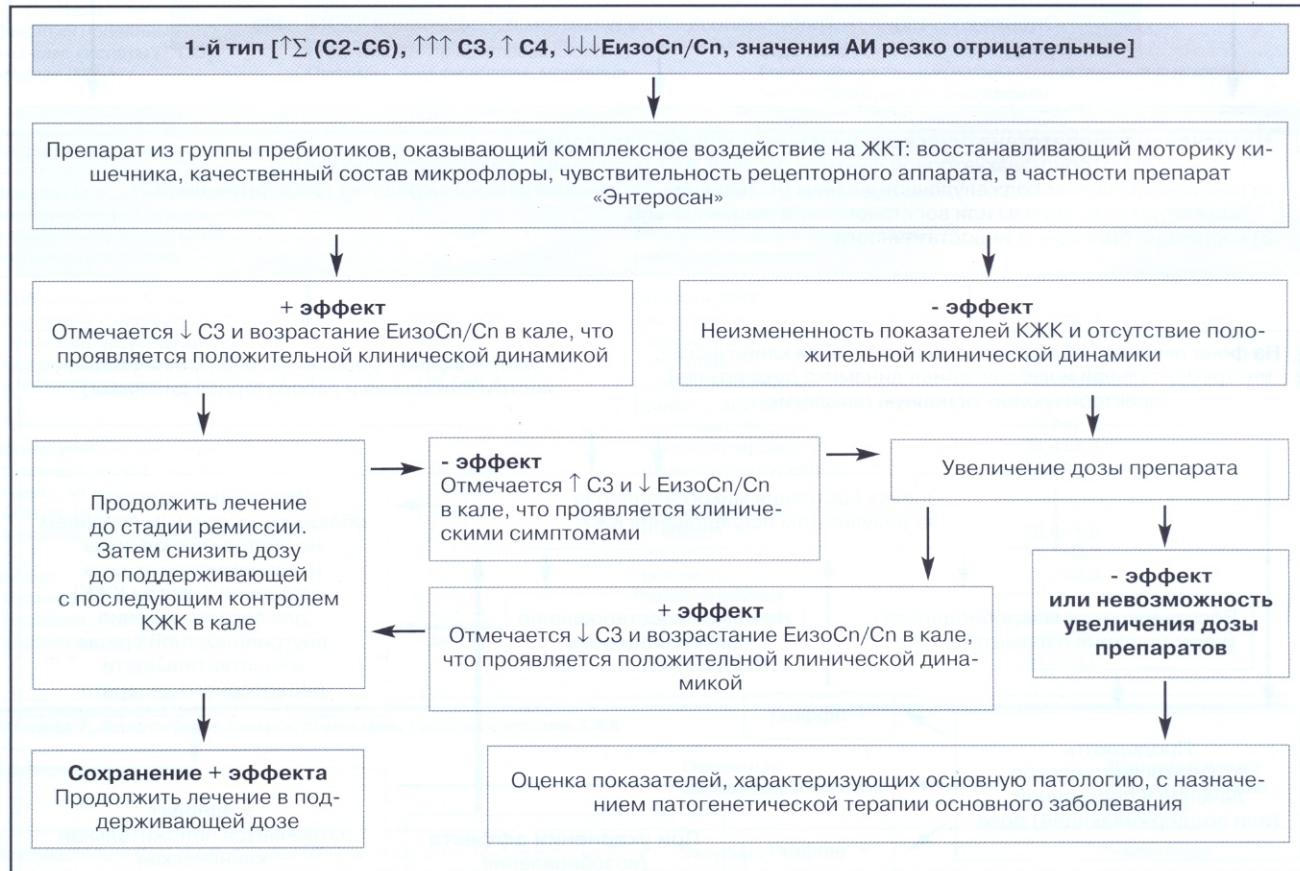
ной (резидентной) микрофлоре. Довольно часто забывают о низкой чувствительности данного метода и возможности получения ложноотрицательных результатов [2, 16, 19, 21, 25]. Кроме того, основным и по существу главным недостатком является отсутствие возможности приблизить врача к выявлению органической или функциональной патологии ЖКТ, приведшей к изменению микробиоценоза, и проводить не **симптоматическое, а этиопатогенетическое лечение**.

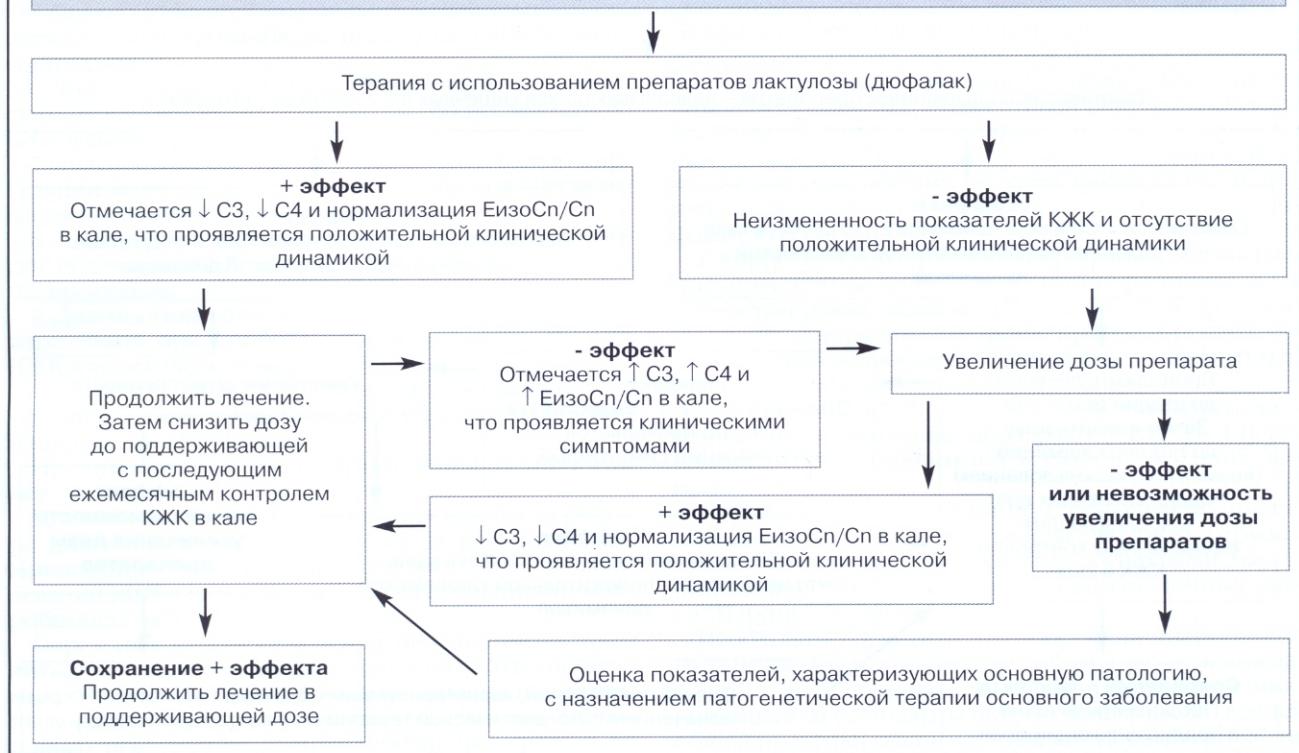
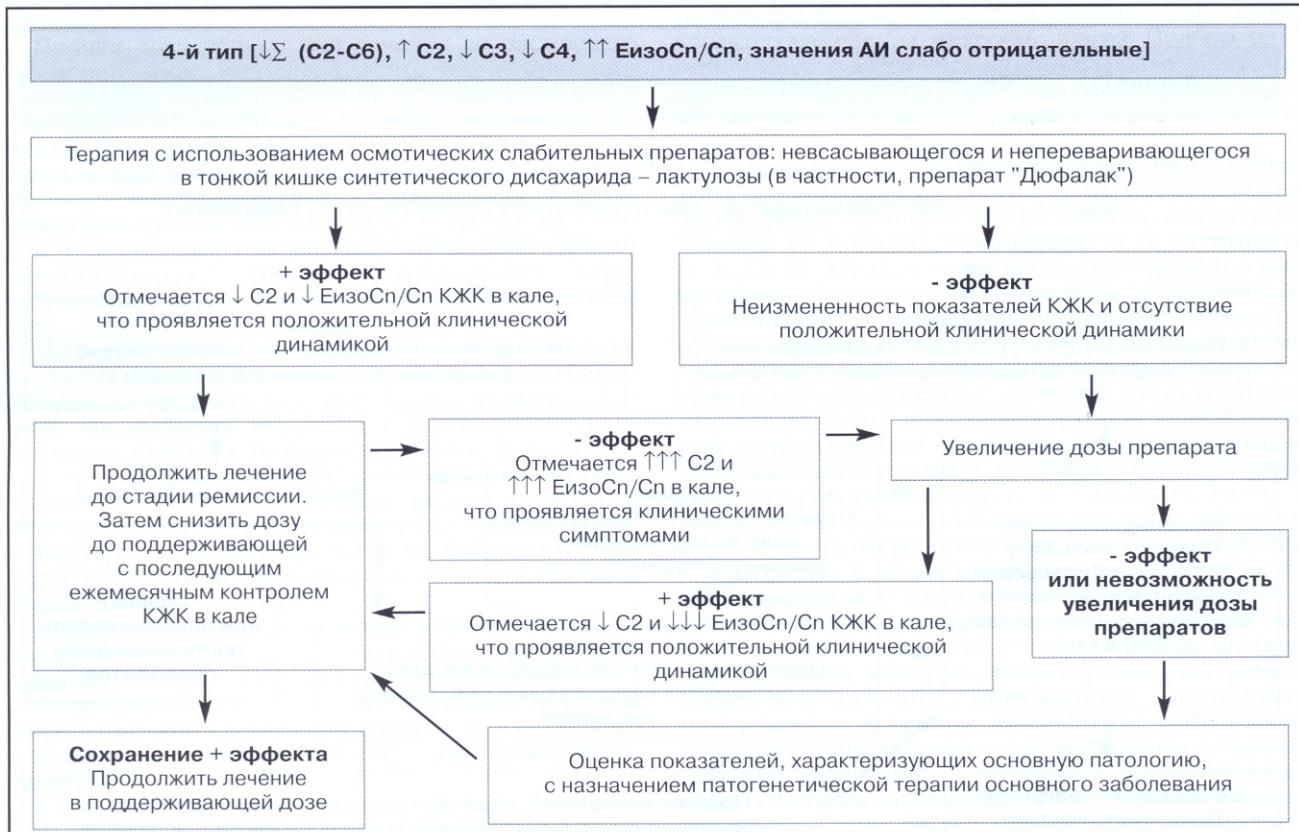
Резюмируя, можно отметить, что в настоящее время в основном в диагностике доминирует микробиологический подход. И именно это привело к тому, что микробиологический термин "дисбактериоз" со всеми его недостатками и издержками остался на том же уровне, на котором был внедрен в практику в 70-е годы прошлого столетия.

Для преодоления перечисленных издержек нами разработан и внедрен в практику новый способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в том числе кишечника, основанный на определении КЖК, являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов (табл. 7), именно тех, которые не определяются при рутинном бактериологическом исследовании, требующем специальных условий культивирования анаэробов, методом

Приложение 2. Алгоритмы выбора фармакологических средств для коррекции нарушений микрофлоры

[C2 – уксусная кислота; C3 – пропионовая кислота; C4 – маслянная кислота; C5 – валериановая кислота; C6 – капроновая кислота; изоСn – изомеры короткоцепочечных жирных кислот фракции С2–С6; изоСn/Cn – отношение суммарного содержания кислот с разветвленной цепью к кислотам с неразветвленной цепью; АИ – анаэробный индекс (отношение суммы пропионовой и масляной кислот к уксусной кислоте); АИ = $\frac{C3+C4}{C2}$]



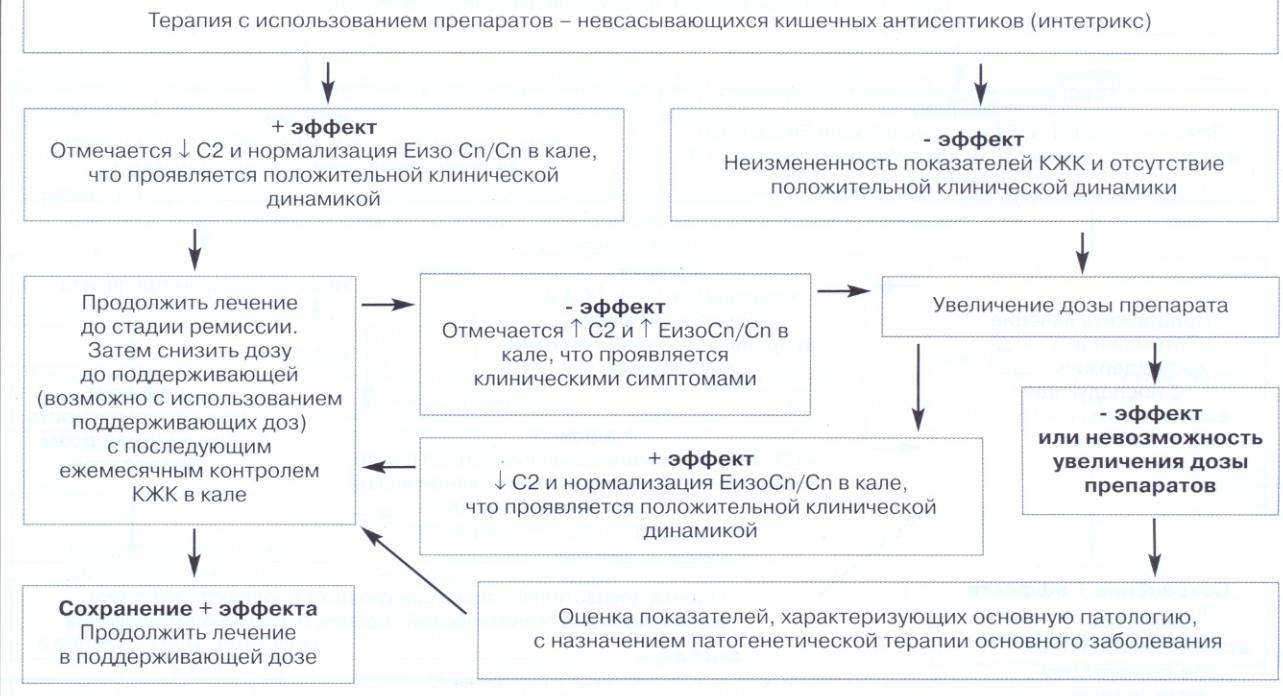
3-й тип [$\downarrow \Sigma$ (C2-C6), $\uparrow C3$, $\uparrow\uparrow C4$, (N) или \downarrow ЕизоСп/Сп, значения АИ резко отрицательные]4-й тип [$\downarrow \Sigma$ (C2-C6), $\uparrow C2$, $\downarrow C3$, $\downarrow C4$, $\uparrow\uparrow$ ЕизоСп/Сп, значения АИ слабо отрицательные]

ГЖХ-анализа. Метод позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры. Кроме того, отличительной особенностью разработанного метода является то, что в результате накоплен материал не только по верификации родового состава микробиорганизмов, но и составлена клиническая база данных содержания КЖК (учитывая их физиологические эффекты) во многих биологических субстратах при различной патологии ЖКТ, разработана адекватная

система прогнозирования и мониторирования клинического течения, степени тяжести, стадии патологического процесса и развития осложнений при патологии ЖКТ, отработаны эффективные схемы лечения с учетом индивидуального "метаболитного" статуса пациента [2, 4, 6–8, 10, 28, 35].

Таким образом, использование нового методологического подхода позволяет клиницисту не только правильно оценить состояние микробиоценоза, но и вы-

5-й тип [$\downarrow \Sigma$ (C2-C6), $\uparrow\uparrow$ C2, $\uparrow\uparrow$ ЕизоСп/Сп, $\uparrow\uparrow$ ЕизоСп при повышении изоС5/С5, значения АИ слабо отрицательные]



6-й тип [$\downarrow \Sigma$ (C2-C6), незначительные изменения спектра КЖК; ЕизоСп/Сп, ЕизоСп, значений АИ]



явить патологию, которая привела к его нарушению, и дифференцированно подобрать лечение.

Этот метод прошел регистрацию в Министерстве здравоохранения и социального развития РФ (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г.), активно внедрен в широкую клиническую практику и лабораторную диагностику (в том числе в работу незави-

симых лабораторий, в частности "Гемотест").

Показания к использованию и возможности метода:

1. Оценка состояния микрофлоры кишечника.
2. Скрининговая диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний кишечника.
3. Диагностика распространенности и активности воспалительного процесса НЯК.

4. Оценка дезинтоксикационной функции печени при хроническом гепатите, циррозе печени (по исследованию КЖК в сыворотке крови).

5. Диагностика портальной гипертензии и портосистемного шунтирования (по исследованию КЖК в сыворотке крови).

6. Диагностика стадии и дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии (по исследованию КЖК в сыворотке крови).

7. Диагностика состояния энтерогепатической циркуляции желчных кислот и холестерина (по исследованию КЖК в кале и сыворотке крови).

8. Диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом.

9. Диагностика спонтанного бактериального асцит-перитонита при циррозе печени (по исследованию КЖК в асцитической жидкости).

10. Выбор индивидуального лечения пациентов с указанными заболеваниями ЖКТ и ихсложнениями и оценка его эффективности.

Противопоказаний для применения технологии нет.

Установлено место использования метода в структуре диагностических и лечебных мероприятий (см. Приложение "Алгоритм диагностики и лечения заболеваний ЖКТ, сопровождающихся нарушениями микробиоценоза").

Переходя к вопросам лечения, необходимо остановиться на том, что на разных этапах развития учения о микробиоценозе претерпевали изменения и принципы коррекции микробиологических сдвигов – от широкого применения антибактериальных средств до полной замены их бактериальными препаратами и фагами.

Причем если первый тип лечения до настоящего времени широко применяется (что, по мнению многих авторов, глубоко ошибочно, так как приводит к еще большему дисбалансу микроорганизмов, за исключением случаев применения антибактериальных средств при верификации инфекционных агентов), то "увечение" фагами прошло сравнительно быстро, когда выяснилось, что они несут "островки патогенности" и приводят к появлению у представителей индигенной микрофлоры свойств патогенности и вирулентности за счет обмена генетическим материалом [38].

По поводу применения препаратов-эубиотиков одновременно существовало мнение [16, 25, 55], что бактериальные препараты малоэффективны в связи с быстрой элиминацией вводимых в агрессивную среду штаммов. Однако с усовершенствованием биотехнологических процессов создания эубиотиков на рынке появились высокоеффективные жидкие препараты, которые наряду с живыми культурами бифидо- и лактобактерий содержат продукты их жизнедеятельности и компоненты, обеспечивающие их лучшее "приживление" в кишечнике.

Однако, как указывалось выше, нарушения микробиоценоза, как правило, являются следствием функциональной или органической патологии ЖКТ.

Таким образом, современные принципы лечебной коррекции дисбиотических сдвигов и восстановления эубиоза включают более широкий арсенал мероприятий.

Сюда входит:

1. Этиопатогенетическое лечение основной патологии [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 (месалазин будесонид, гидрокортизон и т.д.); при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы обя-

зательным является проведение ферментно-заместительной терапии (панкреатин и т.д.); при патологии билиарного тракта, сопровождающейся билиарной недостаточностью, необходимо использование препаратов, содержащих желчные кислоты и т.д.]

2. Селективная деконтаминация патогенной и условно-патогенной микрофлоры (при необходимости) – с помощью кишечных антисептиков широкого спектра действия (интетрикс, энтеофурил и т.д.), культур бактерий (или фугатов*), обладающих антагонистической активностью (бактисубтил, энтерол, бактистин* и др.), или с использованием энтеросорбентов (смекта, полифепан, карболен и т.п.).

2. Коррекция автохтонной микрофлоры – применение препаратов-эубиотиков (нормофлорины Л, Б, биовестин лакто, аципол, примадофилус и др.), симбиотиков (нутралин) на фоне приема препаратов-пребиотиков метаболитного типа (хилак форте) или препаратов лактулозы (дюфалак и т.п.).

3. Коррекция местного и системного иммунитета – комплексные иммунные препараты (КИП) [1, 14], рекомбинантные пробиотики (субалин, бифилиз, вигел).

4. Функциональное питание с большим количеством балластных веществ (пищевые волокна, отруби), продукты, обогащенные живыми культурами бактерий (кефир "Бифидок", "Данон", кисломолочные смеси "Нарине", йогурты и др.).

Необходимо отметить, что коррекция микробиоценоза не входит в обязательную программу лечения патологии ЖКТ, сопровождающуюся нарушением микробиоценоза (стандарты МЗ), но большинство врачей общей практики очень часто лечат "дисбактериоз", не учитывая (или просто не диагностируя) ни основную патологию, приведшую к его развитию, ни истинный характер изменения микробиоценоза. Подбор терапии осуществляется чисто эмпирическим путем, что приводит к низкой эффективности лечения и выводит на первый план фармакоэкономический аспект проводимого лечения.

По нашим данным, мы можем констатировать, что у 100% больных как с патологией ЖКТ, так и при патологии других органов и систем диагностируются изменения со стороны микрофлоры и ее активности [5–8, 24, 28, 35]. Например, исследования КЖК в кале проведены более чем у 500 пациентов с функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника (функциональный запор и диарея, различные варианты СРК, НЯК) на фоне проводимого лечения препаратами различных фармакологических групп: миотропные спазмолитики, прокинетики, слабительные средства, антидиарейные препараты, про- и пребиотики, кишечные антисептики и антибактериальные препараты, энтеросорбенты и др. [6, 8, 9, 23, 26, 27, 29, 31].

Результаты работы показали, что использование средств, как непосредственно воздействующих на микрофлору, так и не оказывающих прямое влияние на нее, приводило к восстановлению микробиоценоза кишечника. Причем в первом случае данный факт легко объясняется. Во втором случае, по нашему мнению, нормализация моторно-эвакуаторных расстройств кишечника приводит к естественной деконтаминации условно-патогенной микрофлоры за счет изменения внутриволостного окислительно-восстановительного потенциала кишечника. С нормализацией среды обитания активизируется метаболизм и увеличивается численность облигатной микрофлоры, что в свою очередь влияет на преэпителиальный и эпителиальный барьер защиты кишечной стенки и восстанавливает чувствительность рецепторного аппарата кишечника.

На основании полученных фактов изучения КЖК были разработаны критерии, позволяющие индивидуализировать подбор проводимого лечения, что привело к повышению эффективности терапии у данной категории больных [2, 29]. Были выделены типы изменения КЖК, являющиеся параметрами выбора фарм-

препаратов различных групп (см. Приложение 2 "Алгоритмы выбора фармакологических средств").

Так, при:

- первом типе изменений спектра КЖК, характеризующем активность анаэробных микроорганизмов в основном родов *Propionibacterium*, *Bacteroides* (отдельных штаммов), наиболее эффективной является терапия с использованием препарата из группы пребиотиков – энтеросана;

- втором типе изменений спектра КЖК, характеризующем активность анаэробных микроорганизмов в основном родов *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Fusobacterium* и штаммов анаэробных микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью, наиболее эффективной является терапия с использованием антидиарейных препаратов биологического происхождения (бактистабил или бактистинатин);

- третьем типе изменений состава и спектра КЖК, характеризующем активность некоторых штаммов анаэробных микроорганизмов (в основном родов *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*), принимающих участие во вторичном обмене желчных кислот и холестерина (в 7α-дегидроксилировании), наиболее эффективной является терапия с использованием невасасывающегося и непереваривающегося в тонкой кишке синтетического дисахарида – лактулозы или препаратов метаболитного типа (хилак форте);

- четвертом типе изменений состава и спектра КЖК, характеризующем активность факультативных аэробных микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью (*E. coli*, энтерококки, стрепто-, стафилококки) наиболее эффективной является терапия с использованием препаратов лактулозы, обладающих осмотическим слабительным эффектом, бифидогенным и лактогенным свойствами;

- пятом типе изменений состава и спектра КЖК, характеризующем повышение активности факультативной и появление условно-патогенных аэробных микроорганизмов, обладающих протеолитической и гемолитической активностью (гемолитические штаммы *E. coli* и др., клебсиелла, протей и др.), наиболее эффективной является терапия с использованием препаратов – невасасывающихся кишечных антисептиков (интетрикс, энteroфорил и т.п.);

- шестом типе изменений состава и спектра КЖК, характеризующем незначительное изменение активности облигатной и факультативной микрофлоры, нерезко выраженному дисбалансе анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов наиболее эффективной является терапия с использованием препаратов – про- и пребиотиков (хилак форте, нормофлорины Л.Б., биовестин лакто).

Оценка эффективности проводится с учетом данных КЖК на фоне лечения, динамики клинического симптомокомплекса. При этом в случае эффективного лечения происходит нормализация количественного и качественного состава КЖК.

Таким образом, в результате работы разработаны адекватные подходы к лечению пациентов с заболеваниями ЖКТ с учетом индивидуальных показаний, включающие подбор эффективной дозы препаратов, проведение комбинированного лечения для достижения максимальной эффективности терапии и предотвращение резистентности.

Кроме того, установленный факт изменения состава и активности микрофлоры на фоне лечения привел к выводу, что ремиссия основной патологии приводит к стабилизации и нормализации микробиоценоза. С другой стороны, целенаправленное воздействие на микрофлору приводит к повышению эффективности лечения основного заболевания.

Подводя итог изложенному, хотелось бы отметить, что на настоящем этапе кишечную микрофлору следует рассматривать с позиции одной из функциональных систем макроорганизма, которая находится в тес-

ной взаимосвязи с другими функциональными системами; при этом конечный результат их взаимодействия направлен на выравнивание нарушенного равновесия.

Кишечная микрофлора, неся большую функциональную нагрузку, не может не участвовать в возникновении и поддержании функциональных и патологических расстройств, и поэтому выбор терапии должен быть корректным и направлен на то звено нарушенной регуляции, которое утратило возможность самовосстановления.

Необходимо подчеркнуть важность врача общей практики в ведении пациентов с нарушениями микробиоценоза кишечника, так как именно к нему обращаются пациенты со словами: "Доктор, у меня страшная болезнь – дисбактериоз".

В первую очередь нельзя гиперболизировать данный синдром, а необходимо верифицировать патологию ЖКТ, приведшую к его нарушениям. Назначение адекватной диагностической программы, с использованием в первую очередь исследования метаболитов микрофлоры (биохимический экспресс-анализ кала на "дисбактериоз"), позволит избежать ряд трудоемких и инвазивных процедур, правильно оценить ситуацию и проводить как этиопатогенетическое лечение основной патологии, так и коррекцию микроэкологических нарушений.

Это приведет не только к повышению эффективности лечения, но и позволит снизить стоимость лечения и избежать полипрагмазии.

Литература

1. Алешин В.А., Борисова И.В. Комплексные иммунобиологические препараты (КИП) для орального и ректального применения. Н. Новгород, 1991.
2. Ардатская М.Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника. Рес. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2000; X (3): 36–41.
3. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
4. Ардатская М.Д., Арутюнян Э.Э., Прихно Н.И., Минушкин О.Н. Клинические аспекты изучения короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Материалы 30-й Межрегиональной конференции "Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии". Смоленск, 2002; с. 154–62.
5. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Бабин В.Н. и др. Определение содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов в кале у пульмонологических больных до и после проведения антибактериальной терапии. Факты и размышления. Клин. вестн. ПМЦ РФ. 1995; 3: 13–4.
6. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Зверков И.В. Клинические возможности использования метаболитов кишечной микрофлоры в диагностике и тактике лечения больных с синдромом раздраженного кишечника. Материалы 29-й конференции "Функциональные заболевания и расстройства функций. Гастроэнтерологическая онкология". Смоленск, 2001; с. 3–11.
7. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Короткоцепочечные жирные кислоты и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом. Материалы 31-й конференции "Негативные эффекты лечения. Сочетанные болезни органов пищеварения и отягощение их другой патологией; различные аспекты диагностики и лечения в гастроэнтерологии". Смоленск, 2003; с. 209–15.
8. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Прихно Н.И., Дубинин А.В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. Рес. журн. гастроэнт., гепатол. и колопроктол. 2000; X (5): 63–70.
9. Ардатская М.Д., Сунджукова М.Б., Минушкин О.Н. Применение "Биовестина-Лакто" в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. Материалы IX Российского национального конгресса "Человек и лекарство", 2002.
10. Арутюнян Э.Э., Ардатская, Минушкин О.Н. Изучение короткоцепочечных жирных кислот у больных неспецифическим язвенным колитом. Кремлев. мед. 2002; 1: 21–5.
11. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондрачова О.А. Новые подходы к разработке лекарственных средств. Рес. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева). 1996; 40 (2): 125–30.

12. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева)*, 1994; 38 (6): 66–78.
13. Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин–микрофлора. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 1998; 6: 76–82.
14. Борисова И.В., Алешик В.А., Холчев Н.В. и др. Комплексные иммуноглобулиновые препараты для перорального и ректального применения. *Иммунобиологические препараты*. М., 1989; с. 5–10.
15. Василенко В.В. Дисбактериоз – синдром раздраженного кишечника: эссе–анализ проблемы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2000; 6: 10–3.
16. Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуковицкий В.Г., Яковенко Э.П. и др. Изменения родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии. *Практикующий врач*. 1999; 16 (3): 14–9.
17. Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М. Трофические и регуляторные связи макрофагизма и микрофлоры. *Клин. мед.* 1991; 7: 24–8.
18. Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М., Шихман А.Р. Механизм патогенеза неспецифического язвенного колита. *Клин. мед.* 1991; 7: 24–8.
19. Красноголовец В.Н. *Дисбактериоз кишечника*. М.: Медицина, 1989.
20. Кристен М.О. Новый класс антагонистов кальция, обладающих селективным действием на желудочно-кишечный тракт. Материалы Международного симпозиума «Моторика толстой кишки. Патофизиологические и терапевтические аспекты». Москва, 1997; с. 25–38.
21. Кубаева И.В., Ладодо К.С. *Микроэкологические и иммунные нарушения у детей*. М.: Медицина, 1991.
22. Марфи Р., Грэннер Д., Мейес П., Родуэлл В. *Биохимия человека*, пер. с англ., в 2 т. М.: Мир, 1993.
23. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Дубинин А.В. Исследование низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры – метод диагностики заболеваний толстой кишки и оценки лечебной коррекции. «Основы и принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника». Материалы Фальк-симпозиума. СПб., 1996.
24. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Дубинин А.В. Исследование короткоцепочечных жирных кислот в кале при сочетанной патологии толстой кишки и легких. Материалы научно-практической конференции «Сочетанные гастроэнтерологические заболевания. Взаимосвязанные поражения органов ротовой полости и органов пищеварения». Смоленск, 1999; с. 226–31.
25. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др. Дисбактериоз кишечника. *Рос. мед. журн.* 1999; 3: 40–5.
26. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. Роль «Энтерола» в лечении и профилактике дисбактериоза кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт.* 1998; VIII (5) тез. 777: 292.
27. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизаветина Г.А. и др. Оценка пробиотической эффективности препарата «Энтеросан» при хронической патологии ЖКТ по данным изучения маркеров метаболической активности кишечной микрофлоры. Кремлев. мед. 2000; 1: 60–3.
28. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Масловский Л.В. Роль кишечной микрофлоры в патогенезе желчнокаменной болезни (по результатам изучения короткоцепочных жирных кислот в кале). Материалы 29-й конференции «Функциональные заболевания и расстройства функций. Гастроэнтерологическая онкология». Смоленск, 2001; с. 77–83.
29. Минушкин О.Н. Ардатская Э.Э., Ардатская М.Д. Позволяет ли изучение короткоцепочных жирных кислот выбрать фармпрепарат для адекватного лечения больных неспецифическим язвенным колитом? *Рос. мед. журн.* 2002; 5: 15–9.
30. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом. *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 11 (1): 1–4.
31. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. и др. Клиническая эффективность «Перистила» в терапии синдрома раздраженного кишечника. Материалы 28-й конференции «Перспективные направления в изучении патогенеза, новые технологии диагностики и лечения в гастроэнтерологии». Смоленск, 2000; с. 329–32.
32. Минушкин О.Н., Минаев В.И. (ред.), Митрохин С.Д., Ардатская М.Д. и др. (составители). *Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней МЦ УД ПРФ* (методические рекомендации). М., 1997.
33. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микроорганизмов и их сообществ. Автограф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1995.
34. Паффенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 1999; 4: 49–55.
35. Приходько Н.И., Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. и др. Изучение состава короткоцепочных жирных кислот в фекалиях и сыворотке периферической крови у пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью и значения КЖК для изучаемого заболевания. *Клин. мед.* 2001; 4: 37–40.
36. Тамм А.О., Вия М.П., Микельсаар М.Э., Сайгур У.Х. Метаболиты кишечной микрофлоры в диагностике дисбиоза кишечника. *Антибиотики и мед. биотехнол.* 1987; XXXII (3): 191–5.
37. Тец В.В. *Справочник по клинической микробиологии*. СПб., 1994.
38. Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание*. М., 1998.
39. Шептулин А.А. Синдром избыточного бактериального роста бактерий и «дисбактериоз кишечника». их место в современной гастроэнтерологии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 1999; 3: 51–4.
40. Bai JC. *Malabsorption Syndromes. J Digestion* 1998; 59: 530–46.
41. Berg RD. *Bacterial translocation*. In Blum HE, Bode JC, Bode C, Sartor RB. (eds.) *Gut and Liver. Proceeding of the Falk Symposium 100*. Kluwer Academic Publishers. 1998; p. 47–60.
42. Berg RD. *Bacterial translocation from the gastrointestinal tract*. *Trends Microbiol.* 1995; 3: 149–54.
43. Casafont F, Martin I, Pons-Romero F. *Bacterial overgrowth in the small intestine in chronic liver disease*. Proceeding of the Falk Symposium 100. Kluwer Academic Publishers. 1998; p. 332–40.
44. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterology* 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
45. Clausen MR, Mortensen PB. Kinetic studies on colonocyte metabolism of short chain fatty acids and glucose in ulcerative colitis. *Gut* 1995; 37: 684–9.
46. Gibson GR, Macfarlane GT (edit) *Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology*. CRC Press 1995; p. 1–18.
47. Hentges DJ. *Human intestinal microflora in health and disease*. New York: Academic Press, 1983.
48. Hill MJ. (editor) *Role of gut bacteria in human toxicology and pharmacology*. Basingstoke: Burgess Science Press; 1995.
49. Husebye E, Hellstrom R, Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility. *Microbiol Therapy* 1990; 20: 389–94.
50. Kordecki H, Niedzielin K. Does modification of bacterial microflora constitute the progress in the therapy of functional and inflammatory bowel diseases. *Abs. Word Congresses of Gastroenterology September 6–11, 1998, Vienna, Austria. Digestion* 1998; 59 (Suppl. 3): 144.
51. Macfarlane GT, Macfarlane S. *Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria*. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl. 222): 3–9.
52. Ozcelik MF, Pekmezci S, Altinli E et al. Lactulose to prevent bacterial translocation in biliary obstruction. *Dig Surg* 1997; 14: 267–71.
53. Parks RW, Clements WD, Pope C, Halliday MI et al. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. *J Anat* 1996; 189: 561–5.
54. Salminen S, Isolauri E, Onela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy* 1995; 41 (Suppl. 1): 5–15.
55. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilization of gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Anton Leeuwenh* 1996; 70: 347–58.
56. Salminen S, Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl. 222): 45–8.
57. Salyers AA. *Bacteroides of the human lower intestinal tract*. *Ann Rev Microbiol* 1984; 38: 293–313.
58. Sandborn W.J. Are short-chain fatty acid enemas effective for left-sided ulcerative colitis? *Gastroenterology* 1998; 114 (1): 218–9.
59. Sartor RB, Lichtenman SN. Hepatic injury and biliary tract diseases associated with small intestinal bacterial overgrowth. Proceeding of the Falk Symposium 100. Kluwer Academic Publishers. 1998; pp. 241–50.
60. Sedman PC, Macfie J, Sagar P et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643–9.
61. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W, Strasbourg, 1993.
62. Siavoshian S et al. Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression. *Gut* 2000; 46: 507–14.
63. Simpson EJ, Chapman MAS, Dawson J et al. In vivo measurement of colonic butyrate metabolism in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 73–7.
64. Tannock GW. *Normal microflora*. London: Chapman & Hall, 1995.