

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ДИСБАКТЕРИОЗ (ДИСБИОЗ) КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННОЕ
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ КОРРЕКЦИЯ.**

**Учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов
усовершенствования врачей**

МОСКВА 2008

СОСТАВИТЕЛИ: профессор Минушкин О.Н., д.м.н. Ардатская М.Д.

СОДЕРЖАНИЕ.

1. Введение
2. Понятия «дисбактериоз (дисбиоз)» и «синдром избыточного бактериального роста».
3. Закономерности расселения микрофлоры в кишечнике.
4. Функциональное значение микробиоты для организма человека.
5. Классификации «дисбактериоза».
6. Современные методы диагностики нарушений микрофлоры кишечника.
7. Лечебная коррекция и профилактика нарушений микробиоценоза кишечника.
8. Список рекомендуемой литературы.
9. Приложения 1, 2

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 20-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 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.

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

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.

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

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 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.

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 (Красноголовец В.Н., 1989).

Некоторыми авторами дисбактериоз (не только кишечника, но и др. нестерильных полостей и трактов) рассматривался как изменение микробиоценозов различных биотопов человеческого организма, выражающихся в нарушении инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробных видов биотопов, в т.ч. появление нерезидентных для данного биотопа видов (контаминация, транслокация), изменения их метаболической активности и являющиеся следствием и/или одним из патогенетических механизмов многих патологических состояний.

В отраслевом стандарте (Приказ МЗ РФ №231 от 2003г.) «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.

Термин «дисбактериоз» присутствует только в отечественной литературе. Анализ литературных источников, проведенный Василенко В.В., приводит в выводу, что «оно присутствует в заголовках 257 научных работ, опубликованных с 1966 по 2000 годы, 250 из них – в русскоязычных медицинских журналах, еще 4 принадлежат 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 т.ч. различных заболеваний.

В зарубежной литературе применяется термин *Bacterial overgrowth syndrome* – синдром избыточного бактериального роста, включающий в себя изменение количественного и видового состава микроорганизмов, характерных для биотопа, и в ряде случаев включает феномены контаминации и транслокации.

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, непроходимость кишечника, последствия оперативных вмешательств (синдром приводящей петли, энтеро-энтеро-анастомозы, структурные нарушения стенки кишечника (Парфенов А.И., 1999).

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

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

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. Отношения в этом сообществе имеют филогенетически древнее происхождение и жизненно важны для обеих частей системы организм-микробиота.

Значительная часть (более 60%) микрофлоры заселяет различные отделы ЖКТ. Примерно 15-16% микроорганизмов приходится на ротоглотку. Урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%); остальная часть приходится на кожные покровы (12%).

В любом микробиоценозе, в т.ч. 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%.

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*. 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*, *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.

Анализируя видовой, численный состав и инфраструктуру микробного ценоза макроорганизма, можно кратко сформулировать три основных положения: первое- общее число видов более 600 (по некоторым авторам до 1000), 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 10^{2-3} :1) зависимо от биотопа. Облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше аэробов, как в «анаэробных органах» - толстая кишка, так и на кожных покровах. Это связано с наличием своеобразной зоны в области непосредственно прилегающей к эпителию, где, благодаря работе натриевых насосов на плазматических мембранах эпителиоцитов и своеобразию структуры поверхностных гликопротеидов, поддерживается отрицательный потенциал. В различных отделах величины его колеблются от -50 до -220 мВ. Кислород и его токсичные метаболиты (супероксид-ион и т.д.) в этой зоне в норме отсутствуют. Этим же объясняется и "этажность" расселения различных видов бактерий: в непосредственном адгезивном контакте с эпителием находятся строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), далее располагаются факультативные анаэробы, еще выше-аэробы.

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.).

Необходимо помнить о существовании еще одной популяционной части микрофлоры – полостной, которая является более изменчивой и зависит от скорости поступления пищевых субстратов по пищеварительному каналу, в частности пищевых волокон, которые являются питательным субстратом и играют роль матрицы, на которой фиксируются и образуют колонии кишечные бактерии. **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 симбионтным 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.

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.

Другой важный эффект - стимуляция локального иммунитета в основном за счет продукции секреторного Ig A.

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 своими адгезинами 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, бактероидам), 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.

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.

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

Следует также подчеркнуть, что резидентные виды микрофлоры помогают эпителию поддерживать необходимые значения физико-химических параметров гомеостаза - редокс-потенциал, рН, реологические характеристики в контактной зоне.

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.

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: монокарбоновыми и дикарбоновыми кислотами и их солями, циклическими нуклеотидами, оксикислотами, аминокислотами, аминами и др. Например, γ - аминomásляная кислота - антистрессорный медиатор, которая продуцируется в больших количествах бактериальной микрофлорой, образует единый пул с эндогенной фракцией ГАМК. Изменение уровня ГАМК у больных 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.

Микробиота является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов, 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.

Системная стимуляция иммунитета - одна из важнейших функций микробиоты, при отсутствии которой происходит инволюция иммунокомпетентных органов. Другая важнейшая функция - участие в поддержании ионного гомеостаза организма, поскольку всасывание эпителием монокарбоновых кислот тесно сопряжено с транспортом натрия.

Еще один эффект обусловлен продуцированием вторичных метаболитов, т.е. веществ стероидной природы - конъюгатов желчных кислот с образованием эстрогеноподобных субстанций, оказывающих влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей, оказывая влияние на экспрессию генов или изменяя характер их действия.

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

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

Микробиота также принимает участие в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов и др), с одной стороны представляя собой массивный сорбент, выводя из организма токсические продукты с кишечным содержимым, с другой стороны, утилизируя их в реакциях метаболизма для своих нужд.

Итак, взаимоотношения хозяин-микробиота носят сложный характер, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях.

Участие микробиоты в формировании целого ряда функций (или их поддержания) доказано на моделях безмикробных животных. Экспериментальные данные 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 снижена 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., печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот, холестерина, желчных пигментов. У гнотобиотических животных отмечена ареактивность гладкой мускулатуры сосудов и кишечника к воздействию катехоламинов, имеет место мышечная гипотония. Вазодилатация обуславливает снижение ударного объема сердца и циркулирующей крови. Снижение гемопозитической функции проявляется в падении числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови. У подобных животных изменены функции гипофиза, надпочечников и поджелудочной железы, отмечена гипоплазия лимфоидной ткани, нарушена 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 короткоцепочечных жирных кислот, которые обеспечивают многочисленные физиологические эффекты (таблица 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.

К наиболее значимым причинам, приводящим к нарушению микробиоценоза 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.**

Приведем примеры изменения микробиоценоза кишечника при различной патологии ЖКТ.

Так, при изучении короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием запора и диареи (СРК-З и СРК-Д), нами были установлены противоположные изменения в родовом составе кишечной микрофлоры. При СРК-З происходит активизация родов аэробных бактерий, в частности обладающих протеолитической активностью (т.к. 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 гексозомонофосфатного шунтирования (ГМШ), что при СРК-З приводит к увеличению продукции активных 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 ферредоксинсодержащих ферментов и активизации условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности бактероидов.

При неспецифическом язвенном колите (по результатам изучения КЖК) также отмечается усиление активности анаэробных микроорганизмов, однако при этом преобладают рода клостридий, фузобактерий, эубактерий, причем штаммы, обладающие гемолитической активностью. Однако, надо отметить, что изменение качественного состава КЖК, 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 активности процесса и, соответственно, кровоточивости происходит нарастание активности гемолитической флоры.

У больных с повышенным риском камнеобразования в желчном пузыре и при ЖКБ по результатам изучения КЖК в кале нами было выявлено изменение качественного состава микрофлоры, выражающееся в повышении активности тех родов микроорганизмов, которые задействованы в 7-альфа-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 носили стойкий характер вне зависимости от типа нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Как видно из представленных примеров, нарушение микробиоценоза кишечника является следствием органической или функциональной патологии органов ЖКТ. Но и заболевания других систем макроорганизма могут приводить к опосредованному нарушению качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Например, в наших работах по изучению короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), являющихся метаболитами индигенной микрофлоры, у больных с бронхолегочной патологией, мы отметили выраженные изменения со стороны микробиоценоза кишечника, которые связали 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 внутрипросветной среды в сторону резкоотрицательных значений, при которых блокируются ферредоксинсодержащие ферменты, обеспечивающие жизнедеятельность облигатных анаэробов.

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

Например, в экспериментах *in vitro* Yajima T. 1985 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 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 патологического процесса при НЯКе. Объясняется это тем, что в результате нарушения муцинообразования ит.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 секретируют цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, протеазы, окись 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 выше, микрофлора продуцирует огромное количество метаболитов, в т.ч. эндогенных нейротрансмиттеров (аммиак, меркаптаны, коротко- и среднецепочечные 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, проникая в центральный кровоток, оказывают токсическое влияние на астроглию, вызывая клинику 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 Чайльд 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.

Классификации «дисбактериоза».

Накопленные десятилетиями бактериологические данные позволили создать несколько классификаций дисбактериоза кишечника, основанных на следующих принципах:

- Выделение типа дисбактериоза на основе количественного и качественного изменения микрофлоры (Марко О.П., Корнева Т.К. 1973);
- Подразделение дисбактериоза на формы: у практически здоровых лиц (возрастной, сезонный, пищевой, профессиональный); при различных патологиях (заболеваниях ЖКТ, атеросклерозе, инфекционных и паразитарных инфекциях и т.д); медикаментозный, радиационный; смешанный. (Панчишина В.М., Олейник С.Ф. 1977);
- Классификация дисбактериоза по этиологическому фактору - стафилококковый, протейный, дрожжевой, смешанный; предложена степень компенсации и клинические формы. (Красноголовец В.Н. 1979);
- Классификация дисбактериоза по количественному и качественному изменению микрофлоры с клиническими эквивалентами. (Куваева И.Б., Ладодо К.С. 1991);
- Классификация дисбактериоза по типу нарушений микрофлоры: изолированный, комбинированный, дислоцированный; определены степень тяжести и течение процесса.(Крылов В.П., Орлов В.Г. 1995).

Но возникает вопрос, можно ли верифицировать по 15-25 показателям какие-либо изменения микрофлоры, состоящей из огромного числа видов, находящихся в иммобилизационном состоянии, тем более если речь идет не о количественной доказательности, а в основном имеет описательный характер изложения «более», «менее»? Как уже упоминалось, микрофлора хозяина представлена более чем 600 видами микроорганизмов. Наиболее доступными методами (о них будет сказано ниже) выявляется несравненно меньшее их число. Положение осложняется еще и тем, что используемый методический подход в лучшем случае является полуколичественным. Отсюда следует, что в реальных условиях очень сложно классифицировать нарушения микробиоценоза.

В последнее время предприняты попытки создания принципиально новой классификации, отражающей пусковые молекулярно-биохимические механизмы нарушений метаболизма как всей популяции микроорганизмов, так и ее отдельных представителей (Митрохин С.Д. 1997), однако и в ней нет количественной

доказательности. Поэтому взаимосвязанные проблемы диагностики и классификации «дисбактериоза» остаются крайне актуальными.

Современные методы диагностики нарушений 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.

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

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 таблице 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 использован.

В последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика). В основе метода ПЦР лежит комплиментарное 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. 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, 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 клостридий, метод дает возможность оценки живых и мертвых микроорганизмов, возможно определение малых концентраций клеток микроорганизмов на преобладающем фоне биологической жидкости, быстроту получения результата (3 часа). Его универсальность доказывается сопоставлением результатов с методом ДНК-ДНК гибридизации 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 др.

Существуют методы диагностики дисбактериоза кишечника по метаболитам (индикан, паракрезол, фенол, $^{14}\text{CO}_2$, аммиак и др.) микрофлоры (таблица 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 (дыхательный тест) и тесты с меченым $^{14}\text{CO}_2$, 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, 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 эубиозе кишечника (таблица 6). Были предприняты попытки по соотнесению выбранных параметров с клинической картиной заболеваний кишечника. 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 внутриспросветной 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 мн. др.

Все вышперечисленные недостатки не дают полного представления о населяющей гликокаликс автохтонной (резидентной) микрофлоре. Довольно часто забывают о низкой чувствительности данного метода и возможности получения ложно-отрицательных результатов. 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 вышеизложенное, 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 каком был внедрен в практику в 70-е годы прошлого столетия.

Для преодоления вышеперечисленных издержек, нами разработан и внедрен в практику новый способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в т.ч. кишечника, основанный на определении короткоцепочечных жирных кислот, являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов (таблица 7) (именно тех, которые не определяются при рутинном бактериологическом исследовании, требующем специальных условий культивирования анаэробов), методом 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 микроорганизмов, 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 мониторинга клинического течения, степени тяжести, стадии патологического процесса и развития осложнений при патологии ЖКТ, отработаны

эффективные схемы лечения с учетом индивидуального «метаболического» статуса пациента.

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

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

Показания к использованию и возможности метода широки. Это:

1. Оценка состояния микрофлоры кишечника;
2. Скрининговая диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний кишечника (синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, рак толстой кишки)
3. Диагностика распространенности и активности воспалительного процесса неспецифического язвенного колита;
4. Оценка дезинтоксикационной функции печени при заболеваниях печени: 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 вышеуказанными заболеваниями ЖКТ и их осложнениями и оценка его эффективности;

Противопоказаний для применения технологии нет.

Установлено место использования метода в структуре диагностических и лечебных мероприятий (см. Приложение 1 «Алгоритм диагностики и лечения заболеваний ЖКТ, сопровождающихся нарушениями микробиоценоза»).

Лечебная коррекция и профилактика нарушений микробиоценоза кишечника.

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 есть, по мнению многих авторов, глубоко ошибочно, т.к. приводит еще к большему дисбалансу микроорганизмов, за исключением случаев применения антибактериальных средств при верификации инфекционных агентов), то «увлечение» 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.

По поводу применения препаратов пробиотиков одно время существовало мнение, что бактериальные препараты малоэффективны в связи с быстрой элиминацией вводимых в агрессивную среду штаммов. Однако с усовершенствованием биотехнологических процессов создания пробиотиков, появились препараты, обладающие высокой клинической эффективностью. Кроме того, установлены показания к их применению и уточнено место пробиотиков в схеме лечебной коррекции микроэкологических нарушений.

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 широкий арсенал мероприятий.**

Во- первых, это патогенетическое 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 (салофальк, будесонид, гидрокортизон и т.д.), при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ обязательным является проведение ферментозаместительной терапии (**Креон**, Пензистал, Мезим форте и т.д.), при патологии билиарного тракта,

сопровождающейся билиарной недостаточностью необходимо использование препаратов, содержащих желчные кислоты) и т.д.).

При необходимости проводят **селективную деконтаминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры** с помощью кишечных антисептиков широкого спектра действия (**Альфа Нормикс (рифаксимин)**, Интетрикс, Энтерофурил и т.д.), препаратов - пробиотиков, содержащих культуру бактерий (средства из апатогенных представителей 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 антагонистической активностью, и др., или с использованием энтеросорбентов (Смекта, Полифепан, карболен и т.п).

Кроме того, в ряде случаев используют комплексные иммунные препараты (КИП), рекомбинантные пробиотики (Субалин, Бифилиз, Вигел) **для усиления местного и системного иммунитета.**

В дальнейшем (или параллельно) проводят восстановление аутохтонной микрофлоры, включающую в себя применение средств коррекции нарушений микробиоценоза кишечника.

Их включение в программы терапии различных заболеваний преследует следующие основные цели:

1. Улучшение клинического течения основного заболевания – снижение выраженности и длительности существования клинических симптомов, улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения, профилактика осложнений, снижение частоты рецидивирования хронических заболеваний.

2. Повышение эффективности других методов лечения (за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника).

3. Профилактика побочных эффектов фармакотерапии.

4. Повышение качества жизни пациентов.

Средств коррекции нарушений микрофлоры кишечника достаточно много, постоянно появляются их новые разновидности и подвиды. В современной отечественной и зарубежной литературе общеупотребимыми являются следующие определения препаратов из этой группы: **эубиотики и пробиотики** – содержат живые микроорганизмы, **симбиотики** – содержат комбинацию из нескольких видов живых микроорганизмов, **пребиотики** – содержат стимуляторы роста облигатных микроорганизмов, **синбиотики** – содержат живые микроорганизмы и пребиотики, **пробиотические комплексы**, представляющие собой рациональную комбинацию из

перечисленных выше компонентов и средств из др. групп (сорбентов, витаминов, микроэлементов).

Необходимо отметить, что термин эубиотики используется, главным образом, у нас в стране. Термин пробиотики является общепризнанным во всем мире.

Существует множество определений пробиотиков, однако большинство врачей России придерживаются определения отечественных авторов Б.А. Шендерова и М.А. Манвеловой (1997г), которое предполагает, что одним из необходимых условий для отнесения препаратов к этой группе является их доказанное благотворное воздействие на организм человека в целом.

Таким образом, **пробиотики в более широком определении** – это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса.

Однако, в основном термин **пробиотики** характеризует препараты, состоящие из микроорганизмов и веществ микробного происхождения (Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., 2003).

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

1. Эффекты общего характера

- синтез нутриентов и антиоксидантов;
- активация MALT – системы;
- модуляция ответа Th1/Th2;
- контроль потенциально патогенных микробов;
- снижение продукции эндотоксинов;
- снижение мутагенности.

2. Гуморальные эффекты

- ингибирование синтеза IgE;
- стимуляция продукции IgA;
- стимуляция выработки NO;
- модулирование цитокинового ответа.

3. Клеточные эффекты.

- стимуляция работы макрофагов;
- способствование росту и регенерации клеток;
- способствование физиологическому апоптозу.

Можно выделить несколько групп микроорганизмов, которые используются в лечебных препаратах – 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*), 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 – сахаромицеты (*Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae*).

Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов (симбиотики).

Классификация пробиотиков и представители разных групп препаратов представлены в таблице 8.

Пребиотики (как указывалось выше) – это препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника.

Типичными представителями пребиотиков являются соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов – дисахариды, олигосахариды, которые широко распространены в природе.

К пребиотикам в чистом виде предъявляются достаточно строгие требования: они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки.

Однако многочисленные исследования показали, что пребиотическим эффектом, т.е. способностью стимулировать рост и активность симбионтной микрофлоры, обладает большое число соединений, хотя они могут и не в полной мере отвечать всем требованиям в частности перевариваемости, абсорбируемости, селективности:

- олигосахариды (соевый олигосахарид, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды);
- моносахариды (ксилит, раффиноза, сорбит, ксилобиоза и др.);
- дисахариды (лактоулоза (**Дюфалак** и др.);

- полисахариды (пектины, декстрин, инулин и др.);
- пептиды (соевые, молочные и др.);
- ферменты (протеазы сахаромицетов, β-галактозидазы микробного происхождения и др.);
- аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота);
- антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, глутатион, Q₁₀, соли селена и др.);
- ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота и др.);
- органические кислоты (уксусная, пропионовая, лимонная и др.); растительные и микробные экстракты (морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.);
- другие (лецитин, парааминобензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, лектины, экстракты различных водорослей и др.).

Пребиотики относятся к одной из основных категорий функционального питания, и, таким образом, использование пищи с большим количеством балластных веществ (пищевые волокна, отруби), продукты, обогащенные живыми культурами бактерий (кефир "Бифидок", «Данон», кисломолочные смеси "Нарине", йогурты и др.) является основной частью **профилактических мероприятий для предупреждения развития нарушений микробиоценоза кишечника**. Использование в рационе питания фруктов и ягод, обладающих антибактериальным действием по отношению к определенным видам микроорганизмов (таблица 9), также приводит к профилактике «дисбактериоза».

Особое место занимает профилактика нарушений микрофлоры кишечника при проведении антибактериальной терапии, химио – и лучевой терапии и т.д..

Многочисленные данные и наши собственные исследования показали высокую эффективность препаратов как пробиотического ряда (Бактисубтил, Энтерол, биокомплекс Нормофлорин Д, пробиотиков метаболитного типа (Хилак форте) и др.), так и пребиотиков (лактолоза (Дюфалак и т.п.)) в предупреждении развития микробиологических нарушений, что **доказывает необходимость их включения в комплексную терапию**.

Подходя к заключению, 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. Например, исследования КЖК в кале проведены более, чем у 700 пациентов с функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника (функциональный запор и диарея, различные варианты СРК, НЯК) на фоне проводимого лечения препаратами различных фармакологических групп: миотромные спазмолитики, прокинетики, слабительные средства, антидиарейные препараты, про- и пребиотики, кишечные антисептики и антибактериальные препараты, энтеросорбенты и др.

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 внутриполостного 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. Были выделены типы изменения КЖК, являющиеся параметрами выбора фармпрепаратов различных групп (см. Приложение 2 «Алгоритмы выбора фармсредств»).

Так, при

- первом типе изменений спектра КЖК, характеризующем активностью 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 активностью 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 - типа Энтерол, Бактисубтил, или Бактистатин.

- 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 7-альфадегидроксилировании) наиболее эффективной является терапия с использованием невсасывающегося и непереваривающегося в тонкой кишке синтетического дисахарида – лактулозы (в частности препарата Дюфалак), 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 (в частности Дюфалак), 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 - невсасывающихся кишечных антибиотиков типа Альфа Нормикс (рифаксимин), или антисептиков Интетрикс, Энтерофурил и т.п.

- шестом типе изменений состава и спектра КЖК, характеризующем повышение активности факультативной и появление условно-патогенных анаэробных микроорганизмов, обладающих протеолитической и гемолитической активностью (условно-патогенных штаммов родов *Bacteroides*, *Clostridium* и др.) наиболее эффективной является терапия с использованием препаратов - невсасывающихся кишечных антибиотиков типа Альфа Нормикс (рифаксимин) и т.п.

- седьмом типе изменений состава и спектра КЖК, характеризующем незначительное изменение активности облигатной и факультативной микрофлоры, не резко выраженном дисбалансе анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов наиболее эффективной является терапия с использованием препаратов – про- и

пребиотиков (Нормофлорины Л,Б, Биовестин Лакто, Хилак форте, Дюфалак (в мин. терапевтических дозах, в качестве бифидо- и лактогенного средства)).

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 вышеизложенному, хотелось бы отметить, что на **настоящем этапе кишечную микрофлору следует рассматривать с позиции одной из функциональных систем макроорганизма**, которая находится в тесной 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 в первую очередь врача общей практики в ведении пациентов с нарушениями микробиоценоза кишечника, т.к. 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 микрoэкологических нарушений.

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

Список рекомендуемой литературы:

1. Ардатская М.Д. Метаболические эффекты пищевых волокон. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии- 2001-N4 - т.XI.- Приложение N14 – с91-102.
2. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта.// Докт. диссер., М., 300 с., 2003.
3. Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинина А. В., Кондракова О. А.. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры.// Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева), 1994, т.38(6), с. 66—78.
4. Бабин В.Н, Минушкин О.Н., Дубинин А.В и др.. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998, №6, с76-82.
5. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. Москва. КМК Scientific Press. 2003, 224 с.
6. Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуховицкий В.Г., Яковенко Э.П. и др.. Изменения родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии.// Практикующий врач, N16 (3), 1999, с14-19.
7. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. /Под редакцией проф. Ткаченко Е.И., проф. Суворова А.Н. – СПб.: Спецлит, 2007, 238с.
8. Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Бгатова Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков.Новосибирск, 2007, 280 с.
9. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника.// Москва. Медицина., 1989, 206 с
10. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей.// Москва, "Медицина, 1991г., 240с.
11. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. (обзор)// Терапевтический Архив - 2001 -N 2- с 67-72
12. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника. //Российский Медицинский журнал, №3, 1999, с 40-45
13. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза.// Рос. Гастроэнтерологический журнал, N4, 1999, с. 49-55
14. Тец В.В. Справочник по клинической микробиологии.// Санкт-Петербург, 1994, 211с.

15. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: Спецлит. 2006, 590 с.
16. Шендеров Б.А.. Медицинская микробная экология и функциональное питание// Москва, 1998 , в 3 томах.
17. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract.// Trends Microbiol. 1995, v 3, pp. 149-54.
18. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Edited by J.-C. Rambaud, J.-P. Buts, G. Corthier, B. Flourie. London. John Libbey. Evrotext. 2006. 247 p.
19. Hentges D.J. Human intestinal microflora in health and disease.// New York: Academic Press, 1983.
20. Tannock G.W. Normal microflora.// London: Chapman & Hall, 1995.

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

Биотоп	Микроорганизмы		
Тонкая кишка (10^3 - 10^5 в 1 мл)	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Энтеробактерии Г- А Вейолонеллы <i>veillonella</i> Г- Ан Lactobacillus Г+ Ан</td> <td style="width: 50%; border: none;">Бактероиды Г- Ан Bifidobacterium Г+ Ан Eubacterium Г+ Ан</td> </tr> </table>	Энтеробактерии Г- А Вейолонеллы <i>veillonella</i> Г- Ан Lactobacillus Г+ Ан	Бактероиды Г- Ан Bifidobacterium Г+ Ан Eubacterium Г+ Ан
Энтеробактерии Г- А Вейолонеллы <i>veillonella</i> Г- Ан Lactobacillus Г+ Ан	Бактероиды Г- Ан Bifidobacterium Г+ Ан Eubacterium Г+ Ан		
Толстая кишка (10^{11-12} в 1 г кала)	Actinomyces spp. G+ Ан, Bacillus spp. Г+ А, Bacteroides spp., Г- Ан, Bifidobacterium spp Г+ Ан., Citrobacter spp. Г- А, clostridium Г+ Ан, Corynebacterium spp. Г+ А, Enterobacter spp. Г- А, Escherichia coli. Г- А, Lactobacillus spp. Г+ Ан, Peptococcus spp. Г+ Ан, Peptostreptococcus spp. Г+ Ан, Pseudomonas spp. Г- А, Streptococcus durans Г+ А, Str. Faecalis Г+ А, Str. faecium Г+ А, Staphylococcus spp. Г+ А, Veillonella spp. Г- Ан, Acidominococcus Г- Ан, Anaerovibrio, Butyrovibrio, acetovibrio (polar flagella), Campylobacter Г- А, Coprococcus Г+ Ан, Disulfomonas, Eubacterium Г+ Ан, fusobacterium Г- Ан, prorionobacterium Г+ Ан, roseburia, ruminococcus Г+ Ан, selenomonas, spirochetes, succinomonas, wolinella Г- Ан, плесневые грибы, Candida spp.		

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

Таблица 2

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

№	Эффект
1	Трофические и энергетические функции – тепловое обеспечение организма
2	Энергообеспечение эпителия
3	Регулирование перистальтики кишечника
4	Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных
5	Поддержание ионного гомеостаза организма
6	Детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений
7	Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров
8	Стимуляция иммунной системы
9	Стимуляция местного иммунитета, образование иммуноглобулинов
10	Обеспечение цитопротекции
11	Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам)
12	Ингибирование роста патогенов
13	Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
14	Перехват и выведение вирусов
15	Поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны
16	Поставка субстратов глюконеогенеза
17	Поставка субстратов липогенеза
18	Участие в метаболизме белков
20	Участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул
21	Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов
22	Регуляция газового состава полостей
22	Синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.

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

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 4.

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

№п/п	Название микроорганизма	Частота обнаружения М±m, %	Ср. Содержание в 1г кала М±m, lg
1.	Бифидобактерии	98,0±1,0	9,6±0,6
2	Бактероиды	90,0±3,0	9,2±0,5
3	Лактобациллы	96,0±1,0	6,9±0,3
4	Эшерихии из них: лактозоотрицательные гемолитические	100 50,0±4,0 0	7,7±0,3 6,5±0,4 0
5	Протеи	2,0±0,5	3,4±0,2
6	Др цитратассимилирующие энтеробактерии	3,0±0,5	4,3±0,3
7	Неферментатирующие бактерии, из них синегнойные палочки	2,0±0,5 0	3,9±0,4 0
8	Энтерококки (фекальные стрептококки) из них гемолитические	80,2±2,0 0	5,6±0,5 0
9	Стафилококки из них коагулазоположительные	15,0±3,0 0	3,2±0,3 0
10	Пептострептококки	55,0±5,0	6,4±0,6
11	Вейлонеллы	23,0±3,0	4,7±0,7
12	Клостридии	60,0±4,0	4,8±0,4
13	Дрожж. Грибы (Candida albicans)	0	0

Таблица 5.

Метаболиты кишечной микрофлоры, используемые лабораториями в диагностике дисбиоза кишечника (Тамм А.О. 1987г)

Метаболит	Исходные вещества	Микроорганизмы, участвующие в расщеплении
Индикан	Триптофан	Индоположительные 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 6

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

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
α-кетоглутаровая к-та (мг/л)	125,0±9,4	Анаэробный индекс	- (0,578)
Ароматические соединения:		Профиль других карбоновых кислот:	
П- крезол,(мг/л)	1,0±0,05	молочная, %	73,7±2,9
Индол,(мг/л)	1,2±0,02	α-кетоглутаровая,%	24,4±1,7
Скатола,(мг/л)	1,3±0,02	щавелевоуксусная,%	1,9±0,3
Фенилпропион-я к-та,(мг/л)	1,0±0,01	Профиль фенольных соед.	
Амины:		п-крезол,%	28,4±1,9
Метиламин,(мг/л)	0,1±0,01	индол,%	34,1±2,2
Гистамин,(мг/л)	0,2±0,02	скатола,%	37,2±2,3
Серотонин,(мг/л)	1,5±0,2	профиль аминов:	
		метиламин,%	6,8±1,3
		гистамин,%	8,5±1,3
		серотонин,%	84,7±3,2

Таблица 7. Аэробные и анаэробные микроорганизмы, продуцирующие КЖК.

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<u>Аэробные (G+ и G-) микроорганизмы</u> Bifidobacterium (G+), Lactobacillus (G+), (Actinomyces), Ruminococcus (G+)	Уксусная кислота	+ изокислоты + 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 УК, МК, иМК, ВК, иВК, иКК	+ уксусная без изо-масляной
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	

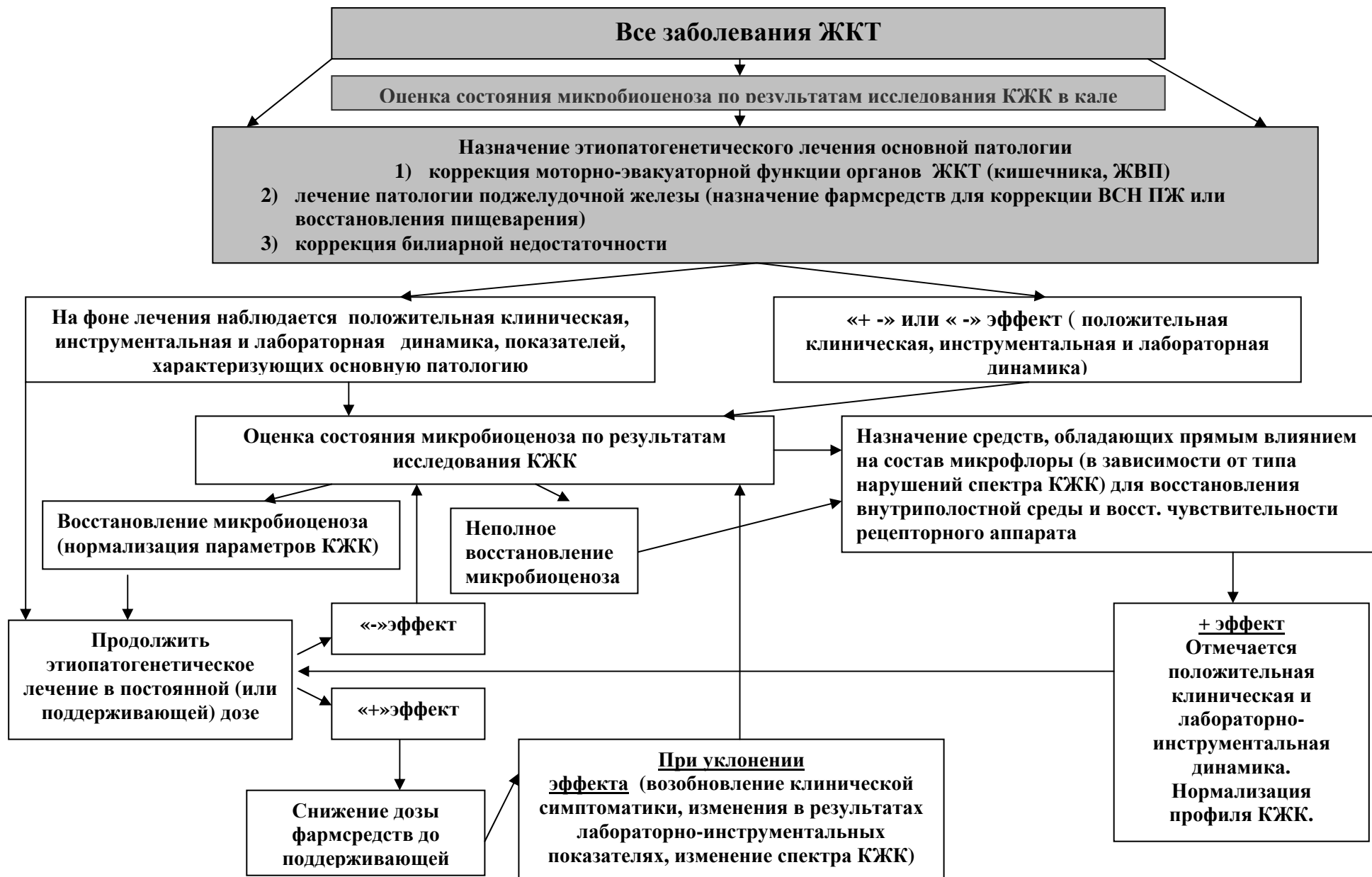
Таблица 8. Классификация пробиотиков (проф. Мазанкова Л.Н., РМАПО, Москва, 2005)

Группы пробиотиков	Препараты		БАДы- паранурицевтики	
	отечественные	зарубежные	отечественные	зарубежные
1. Монопробиотики	Бифидосодержащие Бифидумбактерин Бифидумбактерин форте Пробифор	Бифидоген Эугалан	Бифидумбактерин 1000 Жидкий бифидумбактерин Соя бифидум	-
	Лактосодержащие Лактобактерин Биобактон	Гастрофарм	Биобактон Нарине Соя лактум	Вайтадофилус
	Колисодержащие колибактерин			
2. Полипробиотики	Бифидосодержащие Бифилонг		Нормофлорин L B Эуфлорин L B LB – комплекс	Примадофилус Флорадофилус Пробиотикс Ацидофилис
	Лактосодержащие Ацилакт	Линекс омнифлора	Полибактерин Бифидумбактерин – Мульти 1,2,5	
	Бифидо- лактосодержащие Бифацид Бифидо- и колисодержащие Бификол		Экофлор Биовестин Биовестин - лакто	
3. Пробиотики– самозелиминирующиеся антагонисты Бациллярные Сахаромицетосодержащие	Споробактерин Бактиспорин Биоспорин	Бактисубтил Флонивин В Энтерол	-	Лактофайбер Лактоспора ЭнричПро-Бионикс
4. Комбинированные пробиотики (синбиотики)	Бифидосодержащие Бифилиз Лактосодержащие Аципол (капс.) Колисодержащие Биофлор	Бифидосодержащие : Бифиформ	Ламинолакт Бифистим Кипацид	Бифиформ Малыш
5. Метаболические		Хилак форте		

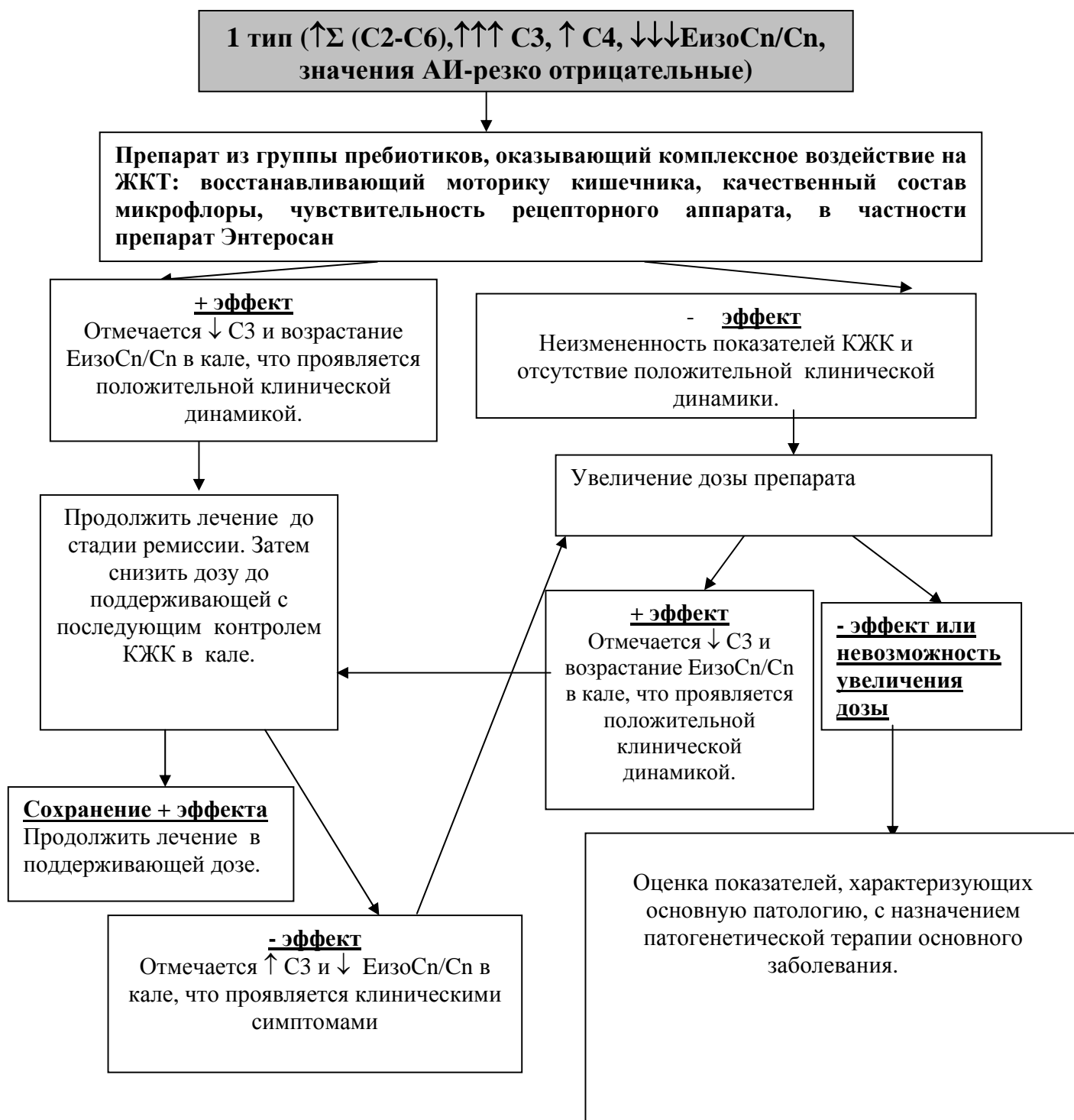
Таблица 9. Растения, обладающие антибактериальным действием по отношению к определенным родам и видам микроорганизмов. (Баранова А.А., Щербаков П.Л. и др. 2005)

Растения	Микроорганизмы
Абрикос	Гнилостные микроорганизмы, род <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , роды <i>Enterobacter</i> и <i>Klebsiella</i>
Барбарис (берберин)	Гемолитические стафилококки и стрептококки, дизентерийные бактерии и представители рода <i>Enterobacter</i>
Брусника (сок)	<i>Candida</i>
Земляника (плоды)	Золотистый стафилококк, и представители рода <i>Enterobacter</i>
Клюква (ягоды)	Гнилостные бактерии и рода <i>Proteus</i> и <i>Klebsiella</i>
Смородина черная (антоцианиды, эфирные масла)	Грибы, золотистый стафилококк (и другие грамположительные бактерии), <i>Proteus vulgaris</i> , вирусы гриппа А2 и В, бактерии рода <i>Proteus</i> и <i>Klebsiella</i>
Черника	Стафилококк, штаммы <i>Shigella sonnei</i> , бактерии рода <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> и <i>Klebsiella</i>
Шиповник (флавоновые гликозиды)	Грамположительные бактерии (не действуют на дрожжевые грибы)
Яблоки	Патогенные кишечные палочки, бактерии рода <i>Proteus</i> и <i>Klebsiella</i> , вирусы гриппа группы А

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



Приложение 2. Алгоритмы выбора фармсредств для коррекции нарушений микрофлоры.



**2 тип ($\uparrow\Sigma$ (C2-C6), $\uparrow\uparrow$ C3, $\uparrow\uparrow$ C4,
 \downarrow (=N) ЕизоСп/Сп, значения АИ-резко отрицательные)**

Терапия с использованием антидиарейных препаратов биологического происхождения, типа Энтерол, Бактисубтил.

+ эффект

Отмечается \downarrow C3, \downarrow C4 и нормализация ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

Продолжить лечение (возможно комбинированное лечение с использованием поддерживающих доз Энтеросана) с последующим ежемесячным контролем КЖК в кале.

Сохранение + эффекта
Продолжить лечение с последующей отменой.

- эффект
Отмечается \uparrow C3, \uparrow C4 и \uparrow ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется клиническими симптомами

- Эффект

Неизменность показателей КЖК и отсутствие положительной клинической динамики.

Увеличение дозы препарата

+ эффект

\downarrow C3, \downarrow C4 и нормализация ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

- эффект или невозможность увеличения дозы

Оценка показателей, характеризующих основную патологию, с назначением патогенетической терапии основного заболевания.

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

Терапия с использованием препаратов лактулозы (Дюфалак)

+ эффект

Отмечается $\downarrow C3$, $\downarrow C4$ и
нормализация ЕизоСп/Сп в кале,
что проявляется положительной
клинической динамикой.

Продолжить лечение.
Затем снизить дозу до
поддерживающей с
последующим
ежемесячным контролем
КЖК в кале.

Сохранение + эффекта
Продолжить лечение в
поддерживающей дозе.

- эффект
Отмечается $\uparrow C3$, $\uparrow C4$ и \uparrow
ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется
клиническими симптомами

- Эффект

Неизменность показателей КЖК и
отсутствие положительной клинической
динамики.

Увеличение дозы препарата

+ эффект

$\downarrow C3$, $\downarrow C4$ и
нормализация
ЕизоСп/Сп в кале, что
проявляется
положительной
клинической
динамикой.

**- эффект или
невозможность
увеличения
дозы**

Оценка показателей, характеризующих
основную патологию, с назначением
патогенетической терапии основного
заболевания.

4 тип ($\downarrow \Sigma$ (C2-C6), \uparrow C2, \downarrow C3, \downarrow C4, $\uparrow\uparrow$ ЕизоСп/Сп, значения АИ- слабо отрицательные)

Терапия с использованием осмотических слабительных препаратов: невоссасывающегося и непереваривающегося в тонкой кишке синтетического дисахарида – лактулозы (в частности препарата Дюфалак)

+ эффект
Отмечается \downarrow C2 и \downarrow ЕизоСп/Сп КЖК в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

Продолжить лечение до стадии ремиссии. Затем снизить дозу до поддерживающей с последующим ежемесячным контролем КЖК в кале.

Сохранение + эффекта
Продолжить лечение в поддерживающей дозе.

- эффект
Отмечается $\uparrow\uparrow\uparrow$ C2 и $\uparrow\uparrow\uparrow$ ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется клиническими симптомами

- Эффект
Неизменность показателей КЖК и отсутствие положительной клинической динамики.

Увеличение дозы препарата

+ эффект
Отмечается \downarrow C2 и $\downarrow\downarrow\downarrow$ ЕизоСп/Сп КЖК в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

- эффект или невозможность увеличения дозы

Оценка показателей, характеризующих основную патологию, с назначением патогенетической терапии основного заболевания.

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

**Терапия с использованием препаратов - невоссывающихся
кишечных антисептиков, воздействующих на аэробную условно-
патогенную флору, типа Альфа Нормикс (рифаксимин),**



6 тип (\downarrow или $\uparrow\Sigma$ (C2-C6), $\uparrow\uparrow\uparrow$ C3, и/или $\uparrow\uparrow\uparrow$ C4, $\uparrow\uparrow\uparrow$ ЕизоСп/Сп, $\uparrow\uparrow\uparrow$ ЕизоСп при повышении изоС5/С5, значения АИ- резко отрицательные)

Терапия с использованием препаратов - невоссывающихся кишечных антисептиков, воздействующих на анаэробную условно-патогенную флору, типа Альфа Нормикс (рифаксимин)

+ эффект

Отмечается \downarrow C3 и/или C4 и нормализация ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

Продолжить лечение до стадии ремиссии с последующим ежемесячным контролем КЖК в кале.

Сохранение + эффекта
Контроль КЖК.

- эффект

Отмечается \uparrow C3 и/или C4 и \uparrow ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется клиническими симптомами

- Эффект

Неизменность показателей КЖК и отсутствие положительной клинической динамики.

Увеличение дозы препарата (или возврат к его использованию)

+ эффект

\downarrow C3 и/или C4 и нормализация ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

- эффект или невозможность увеличения дозы

Оценка показателей, характеризующих основную патологию, с назначением патогенетической терапии основного заболевания.

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

Терапия с использованием препаратов – про- и пребиотиков (дюфалак (в пребиотической дозе), Хилак форте, Биовестин Лакто, биокомплексы Нормофлорины, и др.)

+ эффект
Отмечается \downarrow C2 и \downarrow ЕизоСп/Сп КЖК в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

Продолжить лечение. Затем снизить дозу до поддерживающей с последующей отменой с ежемесячным контролем КЖК в кале.

Сохранение + эффекта
Продолжить лечение в поддерживающей дозе.

- эффект
Отмечается \uparrow C2 и \uparrow ЕизоСп/Сп в кале, что проявляется клиническими симптомами

- Эффект
Неизменность показателей КЖК и отсутствие положительной клинической динамики.

Увеличение дозы препарата

+ эффект
Отмечается \downarrow C2 и \downarrow ЕизоСп/Сп КЖК в кале, что проявляется положительной клинической динамикой.

- эффект или невозможность увеличения дозы

Оценка показателей, характеризующих основную патологию, с назначением патогенетической терапии основного заболевания.