



Российский
университет
дружбы народов,
кафедра детских
болезней

Дисбактериоз кишечника у детей: этиология, клиническое значение, диагностические критерии, современные методы коррекции

Д.м.н. Д.Ю. ОВСЯННИКОВ

Изменения в составе микрофлоры кишечника, качественные и/или количественные, не могут пройти бесследно для функционального состояния этой важнейшей системы организма и для здоровья человека в целом. Проблема дисбактериоза кишечника продолжает оставаться актуальной и значимой для практикующих врачей разных специальностей.

Согласно предложенному в России отраслевому стандарту оказания медицинской помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями, под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся симптомами поражения кишечника, изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, транслокацией различных видов микрофлоры в несвойственные биотопы, избыточным ростом микрофлоры [1]. В более широком понимании дисбактериоз кишечника является проявлением общего нарушения состояния микрофлоры в целом организме – дисбиоза, т.е. нарушения имеются во всех биоценозах организма, а не только в кишечнике. Убедительно показана тесная корреляция дисбактериоза

кожи, зева, мочеполового тракта и дисбиотических нарушений в кишечнике [2]. Дисбактериоз кишечника – это не самостоятельное заболевание, а микробиологическое состояние, приводящее к нарушению функционирования микрофлоры и появлению определенных симптомов, ассоциированных патологических состояний.

Состав и функции нормальной микрофлоры кишечника

Общая биомасса микробных клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) взрослого человека составляет в среднем 3–4 кг. В желудочно-кишечном тракте обитает около 450 видов микроорганизмов, а общая численность клеток достигает 10^{14} , что превышает число клеток макроорганизма [2]. Микрофлора кишечника подразделяется на защитную, сапрофитную и условно-патогенную.

Защитная микрофлора, составляющая основу микрофлоры кишечника, представлена анаэробами – бифидобактериями (10^8 – 10^{10}) и лактобактериями (10^6 – 10^8), образующими на поверхности слизистой оболочки защитную биопленку, и аэробами – кишечной палочкой (*E. coli*) с нормальными ферментативными свойствами (10^7 – 10^8). Эти микроорганизмы обеспечивают колонизационную резистентность – стабильность нормальной микрофлоры и предотвращение заселения организма-хозяина посторонними микроорганизмами.

Сапрофитная микрофлора представлена эпидермальным и сапрофитным стафилококком, энтерококками, дрожжами, нейссериями и другими микроорганизмами, которые при определенных условиях могут проявлять свои патогенные свойства. Питательной средой для сапрофитов являются конечные продукты жизнедеятельности макроорганизма.

Условно-патогенные (оппортунистические) микроорганизмы в обычных условиях являются нормальными обитателями ЖКТ, кожи, дыхательных путей человека, но при определенных условиях могут вызывать патологический процесс. В настоящее время от-



Таблица 1. Качественный и количественный состав микрофлоры толстого кишечника у здоровых людей [1]

Микроорганизмы	КОЕ/г фекалий	
	Дети до 1 года	Дети старше 1 года и взрослые
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	10^9-10^{10}
Лактобактерии	10^6-10^7	10^6-10^7
Бактероиды	10^7-10^8	10^9-10^{10}
Молочнокислый стрептококк	10^7-10^8	10^6-10^7
Энтерококки	10^5-10^6	10^5-10^7
Фузобактерии	$< 10^6$	10^8-10^9
Эубактерии	10^6-10^7	10^9-10^{10}
Пептострептококки	$< 10^5$	10^9-10^{10}
Клостридии	$< 10^5$	$< 10^5$
E. coli типичные	10^7-10^8	10^7-10^8
E. coli лактозонегативные	$< 10^5$	$< 10^5$
E. coli гемолитические	$< 10^4$	$< 10^4$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$< 10^4$	$< 10^4$
Грибы рода Candida	$< 10^3$	10^4-10^6
Стафилококки: сапрофитный, эпидермальный	$< 10^5$	$< 10^5$

мечается рост числа заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. К данной группе микроорганизмов относятся β -гемолитический стрептококк, спороносные анаэробы, золотистый стафилококк (*S. aureus*), грибы рода *Candida*, грамотрицательные энтеробактерии (протей, клебсиелла, кишечная палочка с измененными свойствами и др.), *Acinetobacter*, *Citrobacter*. У некоторых детей в норме в кале могут обнаруживаться условно-патогенные микроорганизмы в количестве не более 10^2-10^3 .

Состав микрофлоры в разных отделах кишечника различается. В целом наибольшее число различных микроорганизмов определяется в толстой кишке. Для диагностики дисбактериоза кишечника проводится оценка состава микрофлоры именно в этом отделе кишечника. В таблице 1 представлен состав микрофлоры толстой кишки у здоровых людей в зависимости от возраста.

Микрофлора кишечника выполняет в организме человека многообразные функции, сопоставимые с функцией органа [1, 3].

Функции нормальной микрофлоры кишечника:

- теплопродукция организма;
- морфокинетическая (формообразующая);

- регуляция газового состава полостей (H_2 , CH_4 , NH_3 , CO_2 , H_2S) и перистальтики кишечника;
- участие в водно-солевом обмене, поддержании pH и регуляции анаэробноза;
- участие в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот (образование мономеров);
- участие в рециркуляции желчных кислот (деконъюгация желчных кислот), стероидов (холестерина);
- продукция биологически активных веществ (летучие жирные кислоты, витамины, бактериальные модулины и липополисахариды, амины, гормоны, антибиотики);
- обеспечение колонизационной резистентности;
- трофическая функция (симбионтное пищеварение);
- иммуногенная функция (местный мукозальный иммунитет, естественные антитела, индукция иммунологической толерантности);
- детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов;
- резервуар хромосомных и плазмидных генов;
- мутагенная/антимутагенная активность;
- участие в регуляции поведенческих реакций (аппетита, сна, настроения).

Формирование микрофлоры кишечника и этиология дисбактериоза

Во время внутриутробного развития плод стерилен. При прохождении родовых путей начинается заселение ЖКТ и кожи ребенка микрофлорой влагилица и кожи матери. Формирование микрофлоры новорожденного ребенка определяется состоянием микрофлоры кишечника и влагилица матери, сроками первого прикладывания к груди и видом вскармливания, состоянием здоровья новорожденного, условиями окружающей среды [4].

Состояние микрофлоры кишечника и влагилица матери. Существует гипотеза иммунологической толерантности к нормальной микрофлоре, согласно которой во внутриутробном периоде к плоду поступают фрагменты представителей нормальной микрофлоры кишечника матери, сходные со структурами клеток макроорганизма, и к этим микроорганизмам (в физиологических условиях – бифидо- и лактобактериям) формируется иммунологическая толерантность. Вот почему IgA-антитела к данным микроорганизмам на протяжении всей жизни не вырабатываются [5]. При нарушении биоценоза кишечника и/или влагилица (бактериальный ваги-

недуга



ноз, кандидозный вульвовагинит) у матери дисбактериоз закономерно развивается и у ребенка.

Сроки первого прикладывания к груди и вид вскармливания. При позднем прикладывании к груди (после 2 ч жизни) и при искусственном вскармливании нарушается микробная колонизация кишечника, замедляется формирование нормальной микрофлоры, преобладают условно-патогенные микроорганизмы. Бифидус-фактор – олигосахариды, а также ряд других компонентов грудного молока – стимулирует рост бифидобактерий. Вторым после периода новорожденности критическим моментом, оказывающим исключительное влияние на бактериальную колонизацию кишечника, является отлучение от груди. В это время происходят существенные качественные и количественные изменения в составе микрофлоры (увеличение доли *E. coli*), что сопровождается изменением стула (приобретает типичный для взрослых характер) [6].

Состояние здоровья новорожденного. Бифидобактерии являются одними из наиболее прихотливых в отношении условий роста микроорганизмов. Нарушения в нормальном соотношении аминокислот, жирных кислот, витаминов в кишечнике, возникающие при парентеральном питании у недоношенных детей, при ишемии кишечной стенки при различных заболеваниях, синдроме дезадаптации новорожденного приводят к дисбактериозу.

Условия окружающей среды (степень обсемененности персонала, предметов ухода). Показано, что, если ребенок находится в роддоме

более 5 суток, нормальная микрофлора закономерно вытесняется условно-патогенными микроорганизмами.

В отличие от детей старшего возраста и взрослых, у которых дисбактериоз всегда вторичен и его основными причинами являются антибактериальная терапия и хронические заболевания ЖКТ, у новорожденных и грудных детей развитие дисбактериоза может быть первично и обусловлено такими факторами, как дисбактериоз кишечника, бактериальный вагиноз у беременной и кормящей матери, позднее прикладывание к груди, раннее искусственное или смешанное вскармливание, перинатальная патология, видовой микробный пейзаж и степень обсемененности окружающей среды. Таким образом, этиология дисбактериоза зависит от возраста.

У новорожденного процесс колонизации ЖКТ имеет клиническое выражение в виде транзиторного физиологического катара кишечника, который в своем развитии проходит 3 этапа, совпадающих с этапами колонизации ЖКТ. Первому этапу (условно-стерильному) соответствует отделение первородного стула – мекония (1–2-е сутки). Второй этап (нарастающего инфицирования) проявляется переходным стулом, содержащим слизь, зелень, непереваренные комочки, лейкоциты. На этом этапе происходит заселение различными микроорганизмами, представленными в родовых путях матери и окружении ребенка. Следующий этап получил название трансформации, когда микроорганизмы, представляющие защитную микрофлору (бифидо- и

лактобактерии), за счет антагонистической активности вытесняют представителей другой, в основном условно-патогенной, микрофлоры. Этап трансформации знаменуется появлением «зрелого» стула – желтого, с кисловатым запахом, сметанообразной консистенции (у детей на грудном вскармливании) (табл. 2). Согласно классическим представлениям, второй этап длится до конца первой недели. В настоящее время накапливается все больше клинических и микробиологических данных о гораздо большей продолжительности данного этапа, нередко условно-патогенные микроорганизмы в кале у детей с соответствующими клиническими проявлениями обнаруживают в первые 4–6 месяцев жизни. В этих случаях можно говорить о задержке становления нормального биоценоза кишечника.

Спектр причин, вызывающих дисбактериоз, достаточно широк. Причины, вызывающие дисбактериоз кишечника, можно разделить на экзогенные и эндогенные, в соответствии с ними выделяют и различные по этиологии варианты дисбактериозов (табл. 3). Факторы, способствующие развитию дисбактериоза, либо непосредственно действуют на микрофлору, либо создают в ЖКТ «некомфортные» условия для существования нормальной микрофлоры, которые определяются характером питания и обмена веществ, состоянием оксигенации и гемодинамики в стенке кишечника, кишечной перистальтики.

Лекарственный дисбактериоз вызывают прежде всего антибактериальные препараты. Одни антибиотики (ампициллин, карбенициллин,

Таблица 2. Возрастные особенности кала у детей [7]

Возраст ребенка	Название	Внешние особенности		
		Цвет	Консистенция	Запах
1–3 дня	Меконий	Темно-зеленый	Густой, гомогенный	–
3–5 дней	Переходный	Участки разного цвета – белого, желтого, зеленого	Жидкий, водянистый, с комочками слизи	Постепенно становится кислым
5–6 дней – 6 месяцев	Зрелый	Естественное вскармливание		
		Золотисто-желтый	Вид жидкой сметаны	Кислый
		Искусственное вскармливание		
		Светло-желтый	Кашицеобразный	Гнилостный, резкий



Таблица 3. Этиология дисбактериоза [8]

Факторы	Варианты дисбактериоза
Экзогенные	Лекарственный Алиментарный Постоперационный Постинфекционный Стрессорный Пострадиационный Токсический
Эндогенные	Функциональный Нутритивный Воспалительный Иммунодефицитный Возрастной

аминогликозиды, тетрациклины, левомицетин, линкомицин) вызывают значительные нарушения состава микрофлоры, в то время как другие антибактериальные препараты (сульфаниламиды, феноксиметилпенициллин, макролиды, хинолоны) оказывают умеренное влияние. С учетом пристеночной локализации основной защитной микрофлоры кишечника понятно, почему парентеральное введение антибактериальных препаратов приводит к более выраженным изменениям состава микрофлоры по сравнению с пероральным.

Кроме антибиотиков к развитию дисбактериоза приводит и прием ряда других лекарственных препаратов, нарушающих моторику ЖКТ, регенерацию эпителия или образование слизи. К ним относятся наркотические и местноанестезирующие, рвотные, обволакивающие, слабительные, отхаркивающие, желчегонные средства, адсорбенты, психотропные препараты (производные фенотиазина), соли тяжелых металлов, антигистаминные и нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, гормональные контрацептивы.

Алиментарный дисбактериоз возникает при употреблении нетрадиционных продуктов питания или при нефизиологических формах питания (например, дефицит пищевых волокон, витаминов, белка, избыток консервированных рафинированных продуктов, одностороннее питание, продолжительное парентеральное питание, голодание, употребление красителей и консервантов).

Постоперационный дисбактериоз возникает в результате операций на ЖКТ (резекция, наложение стомы и другие) и при любых механических воздействиях, нарушающих целостность биопленки.

Постинфекционный дисбактериоз развивается после перенесенных бактериальных, вирусных инфекций. Наиболее выраженные изменения биоценоза кишечника вызывают кишечные инфекции, гельминтозы, гепатиты, лямблиоз, но и банальное ОРЗ может явиться причиной дисбиотических нарушений.

Стрессорный дисбактериоз возникает после физического или эмоционального стресса.

Пострадиационный дисбактериоз вызван воздействием ионизирующего излучения.

Токсический дисбактериоз вызывают токсины окружающей среды, ксенобиотики (бытовые и промышленные загрязнители).

Функциональный дисбактериоз возникает вследствие пониженной секреции соляной кислоты в желудке, недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы, печени, дискинезии кишечника. При этих состояниях нарушаются механизмы, в нормальных условиях препятствующие избыточному росту бактерий в тонкой кишке.

Нутритивный дисбактериоз развивается при диспепсии, диарее, синдроме нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции).

Воспалительный дисбактериоз сопровождается воспалительными заболеваниями ЖКТ (гастроэнтероколитами, в том числе аллергические,

болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), при этом возможно нарушение причинно-следственных связей.

Иммунодефицитный дисбактериоз возникает у некоторых больных с недостаточностью специфических и неспецифических защитных факторов (первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, в том числе ятрогенные, например, вследствие длительного приема иммунодепрессантов).

У ряда детей дисбактериоз кишечника может иметь полиэтиологический характер. Так, по нашим данным, при исследовании биоценоза терминального отдела кишечника из 80 детей первых двух лет жизни с бронхолегочной дисплазией дисбактериоз кишечника, выявленный у большинства больных (93,75%), был смешанного генеза (недоношенность, генитальные инфекции матерей, раннее искусственное вскармливание, интенсивная и агрессивная антибактериальная терапия в неонатальном периоде и в последующем).

Диагностические критерии

Дисбактериоз кишечника чаще всего в отечественной клинической практике диагностируется на основании бактериологического исследования кала. Для проведения бактериологического исследования кала на биоценоз забор фекалий производят в стерильную посуду и стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента его забора должен составлять не более 2 ч.

недуга



Лактофильтрум является единственным лекарственным средством на российском рынке, которое содержит и пребиотик, и сорбент одновременно.

Его фармакологическое действие обусловлено свойствами входящих в состав активных компонентов — лигнина и лактулозы. Комплексное действие препарата Лактофильтрум направлено на нормализацию микробиоценоза толстого кишечника и снижение интенсивности эндогенных токсических состояний. Данный препарат может использоваться на всех этапах коррекции дисбактериоза кишечника, а также обладает профилактическим действием на его развитие.

При невозможности доставки материала в указанный срок допустимо его хранение в холодильнике при 4 °С не более 6 ч.

Основными микробиологическими критериями дисбактериоза кишечника являются:

- снижение количества бифидобактерий менее 10^8 КОЕ/г фекалий (у детей до 3 лет – менее 10^9);
- снижение количества лактобацилл менее 10^6 КОЕ/г (у детей до 3 лет – менее 10^7);
- снижение общего количества кишечной палочки и кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами менее 10^6 КОЕ/г;
- появление кишечной палочки с измененными свойствами (лактозоотрицательные, с измененными ферментативными свойствами) в количестве более 10% от общего их числа;
- содержание энтерококков в количестве более 10^6 КОЕ/г (у детей до 6 месяцев – более 10^8);
- появление гемолитической микрофлоры (кишечная палочка, стафилококк);

- наличие условно-патогенных грамотрицательных палочек рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*;
- содержание грибов рода *Candida* более 10^2 КОЕ/г;
- наличие золотистых стафилококков;
- содержание эпидермальных стафилококков более 10^5 КОЕ/г (у детей до 3 лет – более 10^6);
- содержание клостридий более 10^5 КОЕ/г (у детей до 3 лет – более 10^3) [9].

Дисбактериоз тем сильнее выражен, чем большее число видов микроорганизмов и в большей степени изменено (дефицит представителей нормальной микрофлоры, избыточный рост сапрофитных и условно-патогенных микроорганизмов).

Клинические проявления и патологические состояния, ассоциированные с дисбактериозом кишечника

По мнению большинства исследователей, дисбактериоз кишечника – это не заболевание, а микробиологическое состояние. Вместе с тем дисбактериоз часто является начальным этапом формирования многих заболеваний или усугубляет течение основного патологического процесса. Специфические клинические проявления дисбактериоза кишечника отсутствуют. Однако считают, что дисбаланс микрофлоры может вызвать ряд синдромов:

- синдром кишечной диспепсии (метеоризм, урчание, вздутие живота, дискомфорт, чувство тяжести, боль, чувство распирания, неустойчивый стул, кишечные колики);
- синдром нарушения пищеварения (стеаторея, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, нарушение водно-электролитного баланса);
- астеновегетативный синдром (обусловлен гипо- и авитаминозом, интоксикацией) [1].

Неблагоприятное влияние патогенной и условно-патогенной микрофлоры на состояние слизистой оболочки кишечника заключается в следующем: микробные токсины

способны нарушать мембранное пищеварение за счет прямого повреждающего действия на активность мембранных ферментов щеточной каймы энтероцитов, а также могут вызывать секреторную диарею путем стимуляции секреции воды и электролитов энтероцитами. Кроме того, преждевременная деконъюгация желчных кислот в кишечнике в условиях дисбактериоза приводит к нарушению эмульгирования жиров и снижению переваривающей способности панкреатической липазы, что проявляется стеатореей [10].

Иногда к проявлениям дисбактериоза относят воспалительные изменения в кишечнике с соответствующими клиническими и копрологическими проявлениями, рассматривая их как декомпенсацию дисбактериоза. На самом деле в данных случаях речь должна идти о развитии острой кишечной инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами. Дисбактериоз кишечника является вариантом колонизации и отличается от кишечной инфекции отсутствием клинических симптомов и серологической реакции, определяемой по нарастающему уровню специфических антител [11].

При развитии дисбактериоза кишечника защитная микрофлора не осуществляет свои функции в полном объеме, постепенно возрастает отрицательное воздействие условно-патогенных микроорганизмов. Большое количество микроорганизмов, заселяющих ЖКТ, разнообразие их функций, а также возможность негативного влияния микроорганизмов и их продуктов на организм человека определяют роль дисбактериоза в развитии ряда патологических состояний. Ассоциированные с дисбактериозом кишечника патологические состояния и заболевания можно условно разделить на группы (по [12] с дополнениями):

- I. Заболевания органов пищеварения:
- диарея, запоры, синдром мальабсорбции;



- метеоризм, гастрокардиальный синдром (синдром Ремхельда);
- гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтериты, колиты;
- псевдомембранозный энтероколит (*C. difficile*);
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- синдром раздраженного кишечника;
- злокачественные опухоли желудка, толстой кишки;
- острая мезентериальная ишемия;
- холецистит, холангит, желчнокаменная болезнь;
- панкреатит.

II. Гнойно-воспалительные заболевания (эндо- или аутоинфекции):

- локальные формы гнойной хирургической инфекции (фурункулы, абсцессы, флегмона, мастит, остеомиелит, гнойные деструктивные пневмонии, некротический энтероколит новорожденных, раневая инфекция и др.);
- сепсис, полиорганная недостаточность;
- пиелонефрит и инфекция мочевых путей;
- бактериальный вагиноз, кольпит, эндоцервицит.

III. Иммунопатологические и аллергические заболевания:

- атопический дерматит и другие аллергодерматозы (крапивница и др.);
- гастроинтестинальная и пищевая аллергия;
- аллергический ринит, бронхиальная астма;
- ревматоидный артрит, спондилоартриты, другие болезни суставов и соединительной ткани;
- синдром «трансплантат против хозяина»;
- вторичный иммунодефицит (частые простудные заболевания и др.).

IV. Болезни, связанные с нарушением метаболизма:

- нарушения менструального цикла, бесплодие, гестозы;
- хроническая внутриутробная гипоксия плода, церебральная ишемия новорожденных (при развитии дисбактериоза у беременной);

- ожирение;
- гипероксалурия;
- дефицитные состояния (анемия, рахит, гипотрофия, гиповитаминозы);
- гипо- и гиперхолестеринемия, атеросклероз;
- артериальная гипо- и гипертензия;
- мочекаменная болезнь;
- подагра;
- гепатиты, печеночная (портальная) энцефалопатия;
- почечная недостаточность;
- карциноидно-кардиальный синдром, серотониновые мигрени и депрессии;
- кариес;
- лактазная недостаточность.

Связь указанных заболеваний и патологических состояний с дисбактериозом кишечника подтверждается как экспериментальными (патофизиологическими) данными, так и клиническими наблюдениями, в том числе эффективностью коррекции дисбиотических нарушений (с различной степенью доказательности).

Дисбактериоз и заболевания органов пищеварения. Доказано антагонистическое влияние лактобактерий на *Helicobacter pylori*, обусловленное конкуренцией за прикрепление к желудочному эпителию [13]. Существуют доказательства нарушений иммунологической толерантности к кишечной флоре при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Лактобактерии подавляют синтез ИЛ-4 и стимулируют синтез ИЛ-10 при ВЗК [3]; уменьшают вероятность канцерогенеза благодаря снижению концентрации мутагенных субстанций.

Транслокацией (перемещением) условно-патогенных бактерий при дисбактериозе в желчевыводящие пути и протоки поджелудочной железы объясняется их участие в патогенезе воспалительных заболеваний данных отделов пищеварительного тракта. Развитие запоров нередко коррелирует с дефицитом лактобацилл. При ряде гельминтозов регистрируется снижение числа *E. coli* в кале, что может быть косвенным признаком глистных инвазий и объясняется

адсорбцией данных микроорганизмов на гельминтах [6].

Болевой абдоминальный синдром в результате метеоризма при дисбактериозе кишечника у детей грудного возраста выражается в кишечных коликах. Дисбаланс состава микрофлоры приводит к увеличению объема газа, образующегося в кишечнике, при этом происходят растяжение петель кишечника, натяжение брыжейки, что обуславливает выраженный болевой синдром. При скоплении газа в полости желудка в результате гастрокардиального рефлекса могут отмечаться кардиалгии (синдром Ремхельда) [14].

Дисбактериоз и инфекция. ЖКТ – основное место носительства условно-патогенных микроорганизмов, которые вырабатывают антибиотикорезистентность при проведении антибактериальной терапии. Стресс, острые и хронические заболевания, оперативные вмешательства, действие разнообразных неблагоприятных факторов могут приводить к временной ишемии стенки кишечника с развитием чрезвычайно важного с патогенетической точки зрения явления – транслокации условно-патогенных микроорганизмов из полости кишечника в кровь с дальнейшей гематогенной диссеминацией и развитием как локальных инфекций, так и септического процесса. При этом выделяемая из очагов инфекции микрофлора идентична кишечной [15]. За счет большого количества липополисахаридов и других микробных компонентов, стимулирующих выработку провоспалительных цитокинов (бактериальных модулинов), ЖКТ в условиях иммунодефицита, например, у септического больного, может рассматриваться как «двигатель» полиорганной недостаточности, обусловленной токсическими концентрациями цитокинов [16].

Дисбактериоз и аллергия. У 77–100% больных с атопическим дерматитом, крапивницей, бронхиальной астмой выявляется дисбактериоз кишечника. Наиболее



часто наряду с дефицитом лакто- и бифидобактерий у этих больных определяется избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida*. К этим микроорганизмам, в избыточном количестве находящимся и на коже, у больных с аллергическими заболеваниями развивается повышенная чувствительность (бактериальная или грибковая аллергия соответственно), вырабатываются специфические иммуноглобулины класса Е, за счет чего и развиваются аллергические реакции. Кроме того, некоторые штаммы золотистого стафилококка выделяют особые токсины, обладающие свойствами суперантигенов, одновременно активизирующие до 10% лимфоцитов, в то время как в обычный иммунный ответ вовлекается лишь небольшая часть специфических лимфоцитов.

При повышенном заселении стафилококком кишечника, кожи, дыхательных путей у человека развивается усиленный «супериммунный» ответ на стафилококк, что и проявляется аллергией [11]. Повышение проницаемости кишечной стенки для больших белковых молекул при нарушении защитной биопленки вследствие дефицита микрофлоры, нарушение переваривания сопровождается развитием пищевой сенсибилизации и усугубляет проявления пищевой аллергии. Этот процесс нашел отражение в известном выражении: «Кожа – зеркало кишечника».

В исследованиях было показано, что в странах с низкой распространенностью аллергических заболеваний (например, в Эстонии)

спектр кишечных бактерий весьма отличается от такового в странах с более высокой распространенностью аллергии (например, в Швеции). Назначение новорожденным лактобактерий приводило к снижению частоты атопического дерматита у них в два раза по сравнению с детьми, не получавшими лактобактерий. Многочисленными наблюдениями доказано положительное влияние коррекции дисбактериоза кишечника на течение аллергических заболеваний, которая является важным направлением лечения этих больных [3].

Дисбактериоз кишечника и метаболические расстройства. Наглядным примером связи дефицита нормальной микрофлоры с метаболическим дефицитом у детей является геморрагическая болезнь новорожденных. К развитию заболевания предрасполагает дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания. Болезнь манифестирует в условно-стерильную фазу становления биоценоза кишечника, поскольку основным и единственным источником витамина К у человека является нормальная микрофлора. У новорожденных детей первых четырех суток жизни концентрация данных факторов составляет 70% от уровня взрослых [17].

Другим примером может быть печеночная энцефалопатия. Полагают, что D-галактозамин, высвобождаемый из бактериального пептидогликана при конфликте между организмом хозяина и микрофлорой, способен вызывать паренхиматозное повреждение печени, которое в условиях снижения детоксигирующей функции печени усугубляет разви-

тие энцефалопатии, вызванной аммиаком, тиолами, аминами и γ -аминомасляной кислотой, поступающими из просвета кишечника. Данный факт объясняет широкое использование при печеночной недостаточности и вообще критических состояниях деконтаминации кишечника. У грудных детей метаболические эффекты нормальной микрофлоры столь значительны, что всасывание и переваривание ряда компонентов пищи (олигопептидов, сахаров, витаминов и др.) могут в большой степени определяться ее функционированием [3]. В исследованиях на безмикробных животных описывают морфокинетическое действие микрофлоры, связывая с ней некоторые особенности морфологии кишечника, кажущиеся врожденными (общая поверхность кишечника, толщина собственной пластинки, лимфоцитарная инфильтрация стенки кишечника, структура ворсинок) [2].

Таким образом, нарушения микрофлоры кишечника ассоциируются с рядом патологических состояний. У данных пациентов дисбактериоз кишечника необходимо учитывать в качестве сопутствующего фонового состояния и мишени для терапевтических воздействий [18].

Коррекция дисбактериоза кишечника

Поскольку дисбактериоз кишечника не является заболеванием, уместно говорить не о лечении, а именно о коррекции. Принципиально и хронологически коррекция дисбактериоза включает в себя два этапа – деконтаминацию (удаление условно-патогенных

недуга

Таблица 4. Характеристика бактериофагов [19]

Наименование бактериофага	Разовые дозы бактериофагов, мл					Форма выпуска препарата
	0–6 мес.	6–12 мес.	1–3 года	Старше 3 лет	Старше 7 лет	
Пиобактериофаг комбинированный	3–5	10–15	15–20	20–30	50	Во флаконе, мл
Клебсиеллезный поливалентный очищенный	3–5	10–15	15–20	20–30	50	Во флаконе, мл
Стафилококковый	2–5	10–20	15–20	20–30	–	Во флаконе, мл
Колипротейный	5–10	10–20	15–20	20–30	30–50	Во флаконе, мл
Интестибактериофаг	3–5	3–5	3–5	5–10	10–20	Во флаконе, мл



микроорганизмов, если таковые определяются в повышенном количестве) и колонизацию (заселение представителями нормальной микрофлоры).

Деконтаминация. Наилучшими препаратами для деконтаминации считают препараты селективного действия – **бактериофаги**. Бактериофаги – это вирусы, избирательно подавляющие рост тех или иных бактерий. Исторически бактериофаги являются предшественниками антибиотиков. В настоящее время с учетом роста антибиотикорезистентности бактериофаги предлагают рассматривать в качестве альтернативного средства антибактериальной терапии, но наибольшее практическое применение они находят в коррекции дисбактериозов. Бактериофаги назначаются перорально 3 раза в день до еды курсом на 10 дней. Оптимальным является назначение бактериофагов по результатам определения чувствительности к ним выделенных у пациента микроорганизмов. Различные бактериофаги, используемые в нашей стране, и их разовые дозы представлены в таблице 4.

Менее селективным действием обладает микробные **препараты антагонистического, конкурентного действия**, вытесняющие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, полученные на основе нетипичных обитателей кишечника – бактерий *Bacillus subtilis* (Бактисубтил, Биоспорин, Споробактерин и др.) и дрожжей *Saccharomices boulardii* (Энтерол) [10]. Данные микроорганизмы не являются нормальными представителями кишечной микрофлоры, могут назначаться с целью деконтаминации, а не колонизации, длительное их назначение необоснованно (не более 3–5 дней) [6].

В ходе проведения деконтаминации происходит разрушение условно-патогенных микроорганизмов, что может проявляться интоксикацией, аллергическими высыпаниями, расстройством стула и потребовать назначения антигистаминных препаратов, энтеросорбентов. Среди энтеросор-

бентов в коррекции дисбактериоза кишечника особое место занимает препарат Лактофилтрум.

Лактофилтрум является единственным лекарственным средством на российском рынке, которое содержит и пребиотик, и сорбент одновременно. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами входящих в состав активных компонентов – лигнина и лактулозы. Лигнин гидролизный – природный энтеросорбент, состоящий из продуктов гидролиза компонентов древесины, – обладает высокой сорбирующей активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает в кишечнике и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, соли тяжелых металлов, алкоголь, аллергены, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в том числе билирубин, холестерин, гистамин, серотонин, мочевины, иные метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза. Не токсичен, не всасывается, полностью выводится из кишечника в течение 24 ч.

Во время проведения деконтаминации препараты нормальной микрофлоры не назначаются. Коррекция дисбактериоза – достаточно сложный процесс, могут потребоваться повторные курсы деконтаминации. В редких случаях при резистентности выделенной микрофлоры к биологическим препаратам требуется назначение антибиотиков аналогично лечению кишечных инфекций [10].

Колонизация. Для колонизации используется ряд лекарственных препаратов, восстанавливающих дефицит нормальной микрофлоры кишечника, – **пробиотиков**, представляющих собой живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение состояния здоровья организма хозяина. Пробиотики разделяют на жидкие (нормофлораны) и сухие (остальные) препараты; монокомпонентные препараты, состоящие из одного вида микроорганизмов, и более эффективные

поликомпонентные препараты, или **симбиотики**, состоящие из нескольких штаммов или видов бактерий. Кроме того, существуют препараты-**синбиотики**, состоящие из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту. Пробиотики классифицируют в зависимости от основного вида микроорганизмов, входящих в их состав (лакто-, бифидобактерии, кишечная палочка).

Механизм лечебного воздействия пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, он значительно сложнее и обусловлен реализацией многообразных функций защитной микрофлоры. Доказанные эффекты пробиотиков:

- нормализация состава кишечной микрофлоры – ацидификация кишечного содержимого, неблагоприятная для роста патогенов; продукция антибактериальных субстанций – перекиси водорода, пироглютамата, короткоцепочечных жирных кислот и др., блокировка сайтов адгезии, конкуренция за нутриенты;
- стимуляция иммунного ответа – повышение фагоцитарной активности лейкоцитов, стимуляция продукции IgA, IgG, цитокинов, пролиферация интраэпителиальных лимфоцитов;
- репарация эпителия кишечника – стимуляция секреции муцина путем стимуляции гена MUC-3, регулирующего его продукцию; продукция цитопротективных субстанций (аргинин, глутамин, полиамины);
- индукция оральной толерантности – иммунологической реактивности к антигену, с которым организм ранее контактировал при энтеральном пути введения: повышение продукции ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), девиация под их действием Т-хелперов в сторону субпопуляции Т-хелперов 3 типа, обладающих супрессорной активностью и препятствующих развитию атопии; предотвращение транслокации аллергенов в кровь;
- уменьшение выраженности симптомов непереносимости лактозы [3].



Ряд препаратов являются одновременно сим- и синбиотиками.

Наряду с пробиотиками для восстановления дефицита нормальной микрофлоры используют пребиотики – это компоненты пищи, лекарственные средства или биологически активные добавки (БАД) к пище, не содержащие живых микроорганизмов. Они оказывают благоприятное влияние на макроорганизм через селективную стимуляцию роста, размножения, метаболической активности одного вида или определенной группы микроорганизмов, резидентных для кишечника. Пребиотики не подвергаются гидролизу ферментами ЖКТ, не всасываются в тонкой кишке и, попадая в неизмененном виде в толстую кишку, являются селективным субстратом для роста нормальной микрофлоры.

К пребиотикам относятся:

- олигосахариды – галакто-, фруктоолигосахариды, N-ацетилглюкозамин (в естественных условиях их содержат крупы, кукуруза, цикорий, фасоль, горох, лук-порей, молочные продукты, также ими обогащают молочные смеси, например, Сэмпербифидус, Нутрилон омнео);
- пищевые волокна (пектин в составе продуктов питания, например, яблок, бананов, БАД Пепидол ПЭГ);
- инулин (содержится в растениях – топинамбуре, артишоке, одуванчике);
- лактулоза (входит в состав препарата Лактофильтрум);
- метаболиты лактобактерий и других нормальных обитателей кишечника (препарат Хилак форте).

Лактулоза – синтетический дисахарид, молекула которого состоит из остатков галактозы и фруктозы. Лактулоза в желудке и верхних отделах кишечника не всасывается и не гидролизует. Высвобождающаяся из таблеток лактулоза в толстом кишечнике ферментируется нормальной микрофлорой кишечника, стимулируя рост бифидобактерий и лактобацилл. В результате гидролиза лактулозы в толстом кишечнике образуются

органические кислоты – молочная, уксусная и муравьиная, – подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие таким образом продукцию азотсодержащих токсических веществ. Описанный процесс приводит к увеличению осмотического давления в просвете толстого кишечника и стимулированию перистальтики. Комплексное действие препарата Лактофильтрум направлено на нормализацию микробиоценоза толстого кишечника и снижение интенсивности эндогенных токсических состояний. Данный препарат может использоваться на всех этапах коррекции дисбактериоза кишечника, а также обладает профилактическим действием.

Использование пребиотиков является компонентом так называемого функционального питания, оказывающего благоприятное влияние на организм [18].

Кроме пребиотиков на этапе колонизации может потребоваться использование ферментных препаратов.

Показания для коррекции дисбактериоза кишечника. Изменение состава микрофлоры встречается довольно часто (по данным Института питания РАМН, у 90% населения России)

и не всегда требует коррекции. Ее следует проводить при наличии, во-первых, клинически проявленного дисбактериоза (синдромом кишечной диспепсии и нарушения пищеварения) в результате нарушения всасывания питательных веществ, метаболизма, секреции, проницаемости кишечного барьера, моторики кишечника, репаративных процессов и, во-вторых, заболеваний, ассоциированных с дисбактериозом кишечника у детей.

Профилактика дисбактериоза кишечника

Профилактика дисбактериоза у детей включает в себя профилактику и лечение дисбактериоза кишечника и бактериального вагиноза у беременной женщины, мероприятия, направленные на нормальное становление микрофлоры у новорожденного (раннее прикладывание к груди, совместное пребывание матери и ребенка, грудное вскармливание, при искусственном вскармливании – смеси с пребиотиками), профилактическое назначение пребиотиков (новорожденным, на этапе отлучения от груди, после приема антибиотиков), функциональное питание. *

Литература
→ С. 62

NB

Латофильтрум – это комбинация пребиотика и сорбента. В состав препарата входят лактулоза и лигнин. Лигнин гидролизный – природный энтеросорбент, состоящий из продуктов гидролиза компонентов древесины, – обладает высокой сорбирующей активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает в кишечнике и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, соли тяжелых металлов, алкоголь, аллергены, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в том числе билирубин, холестерин, гистамин, серотонин, мочевины, иные метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза. Не токсичен, не всасывается, полностью выводится из кишечника в течение 24 ч.

Лактулоза – синтетический дисахарид, молекула которого состоит из остатков галактозы и фруктозы. Лактулоза в желудке и верхних отделах кишечника не всасывается и не гидролизует. Высвобождающаяся из таблеток лактулоза в толстом кишечнике в качестве субстрата ферментируется нормальной микрофлорой кишечника, стимулируя рост бифидобактерий и лактобацилл. В результате гидролиза лактулозы в толстом кишечнике образуются органические кислоты – молочная, уксусная и муравьиная, – подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие вследствие этого продукцию азотсодержащих токсических веществ. Описанный процесс приводит к увеличению осмотического давления в просвете толстого кишечника и стимулированию перистальтики.