



¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

²Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром

К.м.н. С.М. ЗАХАРЕНКО¹, к.м.н. Ю.А. ФОМИНЫХ², д.м.н., проф. С.Н. МЕХТИЕВ³

В статье рассказывается о важнейшем направлении современной профилактической и лечебной медицины – применении пребиотиков, обеспечивающих безопасное и эффективное положительное воздействие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и каскад вторичных благоприятных для человека эффектов (метаболический, антиканцерогенный, иммуностимулирующий, антитоксический и др.). По мнению авторов, наиболее оптимальным препаратом является Дюфалак, который содержит максимальное количество активного вещества и имеет минимальное количество примесей в виде других сахаров и биологических добавок.

Современный взрослый человек – это почти всегда пациент одного или нескольких специалистов различных областей медицины. Избыточный вес, тот или иной тип нарушения обмена веществ, повышение артериального давления или его колебания вне физиологических пределов, заболевания сосудов, инфекционные болезни – наиболее частые факторы, угрожающие здоровью. Эпидемия ожирения более не является прерогативой развитых стран. В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила, что число взрослых с ожирением достигло 400 млн человек по всему миру и около 20 млн детей в мире имеют избыточный вес. Ожирение является сложной проблемой здоровья с серьезными последствия-

ми, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. [1]. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% детского населения страдают ожирением. По некоторым данным, в Российской Федерации ожирение выявлено у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и у 8,5% – в городской [2].

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических нарушений, включающий:

- абдоминальное/висцеральное ожирение;
- инсулинорезистентность / компенсаторную гиперинсулинемию;
- гипергликемию (нарушение толерантности к глюкозе и/или

высокую гипергликемию натощак вплоть до развития сахарного диабета 2 типа);

- атерогенную дислипидемию (повышение в крови триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении холестерина липопротеидов высокой плотности);
- артериальную гипертонию;
- нарушение системы гемостаза: гиперкоагуляцию за счет увеличения концентрации фибриногена и снижения фибринолитической активности крови;
- гиперурикемию/подагру;
- хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка и других воспалительных цитокинов).

Как только эти проблемы были осмыслены как единая патология, общее количество больных МС, по данным разных авторов, составило до 35% всего взрослого населения с постоянной тенденцией к росту, в том числе среди детей и подростков [3].

По последним уточненным данным, проявления МС встречаются достоверно чаще у мужчин, чем у женщин [3].

Такую же высокую распространенность имеют острые и хронические инфекционные заболевания различной природы (вирусные, бактериальные, протозойные). Неизбежно инфекционные агенты воздействуют на людей с признаками МС. Следствием такого взаимодействия является синергичный



патологический процесс, играющий значимую роль в прогрессировании как МС, так и инфекционного заболевания.

Основными мишенями при МС являются сосуды, жировая ткань и измененный обмен веществ. При ряде инфекционных заболеваний эти же мишени являются основными для возбудителей.

Частота сочетания МС и инфекций

Интересно, что встречаемость МС при различных инфекционных заболеваниях и инфекциях у мужчин и женщин не одинакова. По результатам популяционного исследования, выполненного I. Nabirou и соавт. (2006), была выявлена существенная положительная корреляция различных параметров, определяющих МС, и хронической инфекции *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирусной инфекции (CMV) и герпетической инфекции (HSV-1) [4]. При сопоставимой частоте обнаружения инфицирования *H. pylori* (мужчины: odds ratio (OR) = 1,50 (1,12–2,00); $p = 0,007$; женщины: OR = 1,45 (1,09–1,94); $p = 0,01$) и *Chlamydia pneumoniae* (мужчины: OR = 1,69 (1,27–2,25); $p < 0,0001$; женщины: OR = 1,65 (1,23–2,21); $p = 0,001$) у мужчин чаще регистрируется CMV (OR = 1,81 (1,05–3,10); $p = 0,03$), а у женщин – инфекция, вызванная 1 типом HSV-1 (OR = 1,95 (1,22–3,11); $p = 0,005$). Исследование, проведенное в Тайване с участием 3633 пациентов, позволило выявить повышение кардиоваскулярного риска при инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae*. Средний уровень серопозитивности (Ср-IgG) обследованных составил 45,5%. Факторами принадлежности к серопозитивной группе являлись: мужской пол; пожилой возраст; работа в офисе, не связанная с физическим трудом; курение; сахарный диабет и артериальная гипертензия ($p < 0,05$). У лиц с МС доля серопозитивных была выше – 62,8% против 37,2% ($p < 0,001$). Независимыми предикторами МС при этом являлись: Ср-IgG-позитивность (OR = 1,4; 95-процентный доверительный ин-

тервал (ДИ) 1,1–1,9), мужской пол (OR = 5,0; 95-процентный ДИ 3,3–7,6), возраст 40 лет и старше (OR = 2,6; 95-процентный ДИ 1,1–6,1) [5]. Следует, однако, учитывать, что для разных популяций значение инфекционных заболеваний не одинаково. Так, например, по данным T. Gunji и соавт. (2008), на основании проведенного в Японии с апреля 2006 по март 2007 г. обследования 5488 мужчин и 1906 женщин (все участники ранее жалоб не предъявляли) установлено, что *H. pylori*-серопозитивность увеличивается с возрастом, а доля *H. pylori*-серопозитивных лиц была достоверно выше при наличии МС (OR = 1,39; 95-процентный ДИ 1,18–1,62; $p < 0,001$). *H. pylori*-серопозитивность ассоциировалась с высоким систолическим давлением (beta coefficient = 1,03; $p = 0,014$), низким уровнем соотношения ЛПВП/холестерин (beta coefficient = -2,00; $p < 0,001$) и высоким коэффициентом ЛПНП/холестерин (beta coefficient = 2,21; $p = 0,005$) [6].

В то же время в Румынии частота встречаемости *H. pylori*-инфекции при СД составила 70%, в то время как в контроле – 73% [7].

Весьма характерным оказалось сочетание МС и ВИЧ-инфекции. Так, по данным исследования HERMES (Италия, 2007), частота МС в группе 292 ВИЧ-позитивных лиц (средний возраст 37 лет, 75% мужчины) составила 12,3% [8]. У ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции МС выявляется чаще – 33% против 22% ($p < 0,0001$) [9].

Инфекционные агенты и состояние сосудов

У пациентов, инфицированных вирусами простого герпеса (HSV-1, HSV-2), цитомегаловирусом (CMV), вирусом гепатита А (ВГА) и *Helicobacter pylori* в сочетании с высоким уровнем С-реактивного белка, повышен относительный риск возникновения заболеваний коронарных артерий [10].

Сочетание инфекции и МС чаще является причиной риска разви-

тия онкологических заболеваний, ведет к неблагоприятному течению заболевания и/или меняет эффективность терапии. Так, при сочетании *H. pylori*-инфекции с МС возрастает частота формирования колоректальных аденом. На основании обследования 9311 здоровых людей в период с января 2004 по декабрь 2006 г. (пол, возраст, образ жизни, антропометрические данные, артериальное давление, биохимические и гематологические исследования, *H. pylori*-инфекция (по результатам ФГДС, биопсии и уреазного теста), фиброколоноскопия) составила 39,2%, МС – 18,7% и колоректальных аденом – 20,7%. Факторами риска колоректальных аденом оказались: мужской пол (OR = 2,005; 95-процентный ДИ 1,740–2,310, $p < 0,001$), пожилой возраст (OR = 1,046; 95-процентный ДИ 1,040–1052; $p < 0,001$), курение (OR = 1,377; 95-процентный ДИ 1,146–1,654; $p = 0,001$), ожирение (OR = 1,016; 95-процентный ДИ 1,007–1,026; $p = 0,001$), лейкоцитоз (OR = 1,038; 95-процентный ДИ 1,005–1,073; $p = 0,025$), *H. pylori*-инфекция (OR = 1,366; 95-процентный ДИ 1,230–1,517; $p < 0,001$) и метаболический синдром (OR = 1,408; 95-процентный ДИ 1,231–1,610; $p < 0,001$). Следовательно, сочетание у обследованных *H. pylori*-инфекции и МС значительно увеличивало вероятность колоректальной аденомы [11].

Хронический вирусный гепатит С (ВГС) – заболевание, которым страдает более 100 млн людей, с прогрессией в цирроз в 20% случаев [12]. Каково же количество его сочетания с МС, когда частота неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составляет до 30% популяции [13], а стеатоз печени встречается у 40–86% больных ВГС [14]? По расчетным данным, в общей популяции НАЖБП регистрируется с частотой 20%, ВГС – 1,8%, а сочетание НАЖБП + ВГС – 0,36% общей популяции, или 20% всех случаев ВГС [15]. Оказалось, что указанное сочетание способствует прогрессированию ВГС и значительно повышает риск гепатоцеллюлярной карциномы [16, 17].

гастроэнтерология



Снижение эффективности терапии основного заболевания

Стоимость противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов на сегодняшний день достигает десятков тысяч рублей. Насколько это дорогостоящее лечение зависит от вероятности наличия у больного НАЖБП? Данные о снижении эффективности противовирусной терапии при хроническом ВГС уже получены разными авторами [18]. Так, по данным М. Abdel-Aziz и соавт. (2009), при хроническом ВГС без явлений стеатогепатоза отсутствие эффекта от комбинированной терапии пегелированным интерфероном и рибавирином регистрировалось у 6%, тогда как отчетливый эффект был получен у 45% больных. В то же время при наличии выраженного стеатоза печени терапия была неэффективна у 9%, а ответили на нее только 20% пациентов [19]. Проявления МС при хроническом вирусном гепатите В (ВГВ) характеризуются значимым возрастанием уровня сывороточного лептина, следствием чего является повышение содержания жирных кислот и продукции фактора некроза опухолей (TNF-α), интерлейкина (IL-18) и фактора агрегации тромбоцитов (TGF-β1) [20]. Высокий уровень лептина, в свою очередь, ассоциируется с выраженным фиброзом и является негативным прогностическим фактором вирусологического ответа при монотерапии ламивудином у больных HBeAg-негативным хроническим ВГВ [21].

Сочетание инфекции и нарушений/болезней обмена веществ

Обмен веществ при многих патологических состояниях становится не только одной из «мишеней», но и зачастую одним из основных звеньев патологического процесса. Например, установлена тесная взаимосвязь ВГС и сахарного диабета. Так, встречаемость сахарного диабета в группе больных ВГС (2753 человек) составляет 21–50%, в то время как в контрольной группе – 9–12%. В то же время частота ВГС

в группе больных сахарным диабетом (10 539 человек) составила 4,2–11,5%, а в контроле – 0,1–2,5% [22]. Одной из причин такой взаимосвязи является способность вируса вызывать изменения в гликолизе и цикле трикарбоновых кислот, в результате чего происходят компенсаторные изменения метаболизма [23].

Кроме этого, установлено, что при хроническом ВГС повышается вероятность образования камней в желчном пузыре. Факторами риска при этом являются абдоминальное ожирение (OR = 2,108; 95-процентный ДИ 1,287–3,452) и стеатоз печени (OR = 3,699; 95-процентный ДИ 2,277–6,008) [24].

Другие вирусы также способны нарушать гомеостаз организма. Так, в эксперименте было показано, что при введении в хвостовую вену крыс рекомбинантных аденовирусных частиц, не способных к репликации (Non-replicative Ad vectors), с 4-го по 13-й день опыта регистрировалось достоверное снижение общего количества инсулиновых рецепторов IR и IRS1, IRS2 в печени животных. Вследствие снижения инсулин-индуцированного тирозин-фосфорилирования IR, IRS1 и IRS2 отмечалось снижение взаимодействия IRS1 и IRS2 с фосфоинозитид-киназой 3 (PI3K). У человека аденовирусная инфекция аналогично способна нарушать гомеостаз глюкозы, причем восстановление нарушенного обмена может занимать не менее 13 дней после нормализации уровня инсулиновых рецепторов.

Актуальность этих данных связана не только с высокой частотой аденовирусных заболеваний у людей, но и с применением вакцин на основе аденовирусных векторов, что при длительном их применении может приводить к экспрессии ингибитора TNF и изменению активности клеток Купфера в печени [25].

Вирус иммунодефицита человека также может стимулировать синтез новых клеточных ферментов и белков, которые способствуют увеличению количества жирных кислот и липопротеинов низкой плотности,

окислению липидов с нарушением их метаболизма и транспорта [26].

Риск неблагоприятного течения инфекции или летального исхода

Вопрос вероятности неблагоприятного течения инфекционного процесса до последнего времени остается открытым. Почему у одних пациентов темпы прогрессирования, виды и сроки развития осложнений различны? Вследствие каких причин в ряде случаев инфекционное заболевание заканчивается летальным исходом, а в других нет? Более или менее точные данные свидетельствуют, что это напрямую связано с наличием у индивида метаболических нарушений.

Вирусный гепатит С. Как показали исследования, риск летального исхода при хроническом ВГС связан с определенными метаболическими нарушениями. Многофакторный анализ выделил следующие: сахарный диабет 2 типа (HR = 2,14; 95-процентный ДИ 2,11–2,16); высокий индекс массы тела (HR = 1,05; 95-процентный ДИ 1,05–1,06) и артериальная гипертензия (HR = 1,41; 95-процентный ДИ 1,39–1,42). При этом непосредственно с летальным исходом оказались связаны высокий индекс массы тела (HR = 1,28; 95-процентный ДИ 1,27–1,28) и артериальная гипертензия (HR = 3,75; 95-процентный ДИ 3,65–3,85) [27].

Лихорадка Денге. По статистике, каждые двое из пяти жителей Земли (это около 2,5 млрд человек) подвергаются риску этого заболевания. Летальность при лихорадке Денге колеблется от 1 до 5%. По оценкам ВОЗ, ежегодно во всем мире эта инфекция поражает более 50 млн человек. Из заболевших 500 тыс. случаев приходится на тяжелую геморрагическую форму, а 22 тыс. человек умирают, в основном дети. У больных лихорадкой Денге повышается проницаемость капилляров, что способствует выходу жидкости из сосудистого русла в окружающие ткани. Это затрудняет дыхание и вызывает осложнения со стороны жиз-



ненно важных органов – головного мозга, печени, почек. У людей с лишним весом и ожирением проницаемость сосудов исходно выше обычной, поэтому, заболев лихорадкой Денге, они переносят ее тяжелее с большей частотой летальных исходов [28].

Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса), обусловленный *Trypanosoma cruzi* и характеризующийся поражением жировой ткани. При этом заболевании отмечается снижение уровня адипонектина в сыворотке и жировой ткани, снижение уровня пероксисомного пролиферативно-активирующего рецептора- γ и повышение уровня цитокинов и хемокинов [29]. В эксперименте на мышах снижение уровня адипонектина оказалось связано с тяжестью кардиомиопатии, развивающейся при болезни Шагаса. При развитии этого заболевания у больных сахарным диабетом на фоне гипергликемии и исходно пониженного уровня адипонектина существенно возрастает летальность. При этом само заболевание оказывает существенное влияние на системный метаболизм и повышает риск развития метаболического синдрома.

Современные противомикробные препараты

Лечение современными противомикробными препаратами может сопровождаться негативными эффектами, вызывающими и усугубляющими метаболические нарушения. На первом месте стоят препараты, применяемые в составе схем высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) при ВИЧ-инфекции. Например, комбинация «эфавиренц + лопинавир/ритонавир» вызывает выраженную гипертриглицеридемию по сравнению с ингибиторами обратной транскриптазы. Другая комбинация – «ритонавир + ингибитор протеазы» – в свою очередь, способствует повышению уровня ЛПВП [30]. В целом лекарственные средства, входящие в ВААРТ, способствуют повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний,

индуцируют липоатрофию, характеризующуюся гиполептинеией и инсулинорезистентностью [31]. Одним из перспективных направлений коррекции возникающих расстройств является применение рекомбинантного человеческого лептина – метрелептина (*metreleptin*), назначение которого у ВИЧ-позитивных пациентов с липоатрофией способствует снижению тощаковой концентрации инсулина, повышению уровня адипонектина, повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает постпрандиальную гликемию ($p < 0,02$) [32].

Кроме этого, сам МС создает неблагоприятный фон, на котором могут развиваться инфекционные состояния, вызванные возбудителями, которые редко являются причиной патологических процессов у людей без МС. Примером может служить инфекция, вызванная *Leclercia adecarboxylata*. Этот микроорганизм был впервые описан в 1962 г. Леклерком как *Escherichia adecarboxylata*, затем в 1986 г. получил наименование *Leclercia adecarboxylata*. К 2008 г. было описано 12 случаев развития заболевания, вызванных этим микроорганизмом, преимущественно в виде раневой инфекции и сепсиса. В большинстве наблюдений заболевание манифестировало у пациентов с признаками МС, в том числе с развитием гангренозного калькулезного холецистита у пациентки в возрасте 81 года [33].

В конце XX века появились сообщения об открытии новых микроорганизмов, способных вызывать образование почечных камней и приводящих к кальцификации сосудов, – нанобактерий [34, 35]. Впервые такие микроорганизмы были описаны в 1998 г. финским и турецким исследователями *Olavi Kajander* и *Neva Ciftcioglu*, работавшими в Университете Куопио (Финляндия) [36]. Однако в последующие годы появились публикации противников существования бактерий «меньше разумного предела для живого», авторы этих работ объясняли обнаруженные ранее образования особенностями формирова-

ния неорганических кристаллов в определенных условиях [37].

Таким образом, для ряда инфекционных заболеваний установлена несомненная связь с МС. При этом МС при таком сочетании способствует более тяжелому течению инфекционного процесса или увеличивает риск неблагоприятного (вплоть до летального) исхода. Наличие МС и инфекции может спо-

Оптимальным лактулозо-содержащим препаратом является Дюфалак («Абботт-продактс»), который, с одной стороны, содержит максимальное количество активного вещества и, с другой стороны, имеет минимальное количество примесей в виде других сахаров и биологических добавок. Такой состав позволяет использовать Дюфалак как препарат лактулозы у пациентов с метаболическими нарушениями, компенсированным сахарным диабетом и др.

собствовать большей частоте «онкологических состояний». Назначение ряда лекарственных препаратов, направленных на борьбу с инфекцией, также может усугублять течение МС.

Механизмами, лежащими в основе сочетанного воздействия, являются:

- хроническое воспаление;
- активация провоспалительного цитокинового ответа;
- нарушение экспрессии внутриклеточных белков, преимущественно при вирусных инфекциях;
- взаимодействия на уровне мембранных (Toll-like receptors), цитозольных (Nod-like receptors), а также макрофагально-нейтрофильных (инфламасома) рецепторов при бактериальных инфекциях;



- изменение реакции на присутствие микроорганизма (появление реакции на привычных сапрофитов и, наоборот, отсутствие реакции на болезнетворные микроорганизмы);
- изменение типа и выраженности реакции.

Критериями прогноза такой сочетанной агрессии, по мнению авторов, могут выступать кортизол, сывороточный лептин, адипонектин, цитокины (TNF- α , IFN- γ , IL-18, TGF- β 1), уровень инсулиновых рецепторов (IRS1, IRS2), С-реактивный белок, липокалин-2 (провоспалительный адипокин) [38, 39].

Роль микробиоценоза желудочно-кишечного тракта в формировании метаболических нарушений человека

На сегодняшний день является доказанным тот факт, что активность воспалительных процессов, состояние иммунной системы, продукция цитокинов и другие показатели, характеризующие про-

ствия не только на ограниченном числе штаммов или гнотобионтах, но и на новых моделях искусственного желудочно-кишечного тракта, культурах клеток, силиконовых подложках и пр. Для исследований также используют методики, основанные на достижениях транскриптомики, метаболомики, метабеномики, гистологии и иммуногистохимии.

В рамках имеющихся данных особое внимание исследователей привлекают 4 доминирующие филогенетические группы: Bacteroides, Firmicutes, Magnetospirillum и ранее не культивируемые Firmicutes. Бытующее представление о важности таких родов, как Escherichia и Lactobacillus, на практике свидетельствует, что они представлены в меньшем количестве [40], тогда как абсолютное большинство представителей нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта принадлежит к родам Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus и Bifidobacterium [40, 41, 42]. Виды из рода Bacteroides составляют до 25–30% от общего числа кишечных бактерий [43]. Количество таксономических групп бактерий увеличивается от тощей кишки до ректосигмоидного отдела ободочной кишки. При этом около 10 таксономических групп являются общими для слепой и сигмовидной кишки. Факультативные анаэробы преобладают в тощей и подвздошной кишке, где несложные микробные популяции представлены стрептококками, лактобациллами, гаммапротеобактериями, микроорганизмами из группы Enterococcus и Bacteroides. Факультативные анаэробы в значительном количестве обитают и в слепой кишке, но еще больше в этом отделе обнаруживается облигатных анаэробов, принадлежащих к группам Bacteroides и S. sordidus, а также к подгруппе S. leptum. В сигмовидной и слепой кишке эти группы микроорганизмов составляют основную долю бактериальной популяции [44].

Важным является тот факт, что некоторые виды бактероидов, лакто-

бацилл и энтерококков способны утилизировать холестерин в кишечнике [45]. Так, B. longum, к примеру, способны снижать уровень липопротеинов низкой плотности и повышать количество липопротеинов высокой плотности [46].

При этом особая роль в контроле веса человека принадлежит роду Bacteroides. В развитии МС и инсулинорезистентности имеет значение соотношение профилей бактерий Firmicutes/Bacteroidetes и метаболические пути ферментации сахаров нормальной микрофлорой, тогда как функциональное состояние жировой ткани в определенной мере зависит от доминантного профиля короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых нормофлорой кишечника. У лиц с избыточным весом/ожирением отмечается снижение численности популяции Bacteroidetes на фоне увеличения популяции Firmicutes.

Изменения кишечной микрофлоры, например индуцированные антибиотиками, снижают выраженность метаболической эндотоксемии и концентрацию липополисахаридов бактерий в слепой кишке. Этот эффект коррелирует со снижением толерантности к глюкозе, массой тела и общей массой жировой ткани, уменьшением активности воспаления, окислительного стресса и макрофагальной инфльтрации висцеральной жировой ткани. На фоне диеты с высоким содержанием жиров значительно увеличивается проницаемость кишечника и уменьшается экспрессия генов, кодирующих белки плотных контактов [47].

Одной из проблем старшего возраста является значительное сокращение общего числа групп бактерий в составе желудочно-кишечной микрофлоры. Если у молодых людей структура бифидобактерий или лактобацилл представлена 3–5–7 основными видами, то в старшей возрастной группе обнаруживаются 2–3 доминирующих вида. Аналогичные изменения происходят и в других популяциях.

Эти закономерности позволили выделить несколько новых на-

Лактулоза (Дюфалак) в норме начинает ферментироваться в терминальном отделе тонкой кишки и обеспечивает нормальную микрофлору энергосубстратом на всем протяжении толстой кишки.

цессы формирования и прогрессирования МС, тесно связаны с составом и функциональной активностью нормальной микрофлоры кишечника. Знания о роли нормофлоры желудочно-кишечного тракта человека постоянно уточняются в направлении как расширения спектра достоверно доказанных функций, так и за счет получения новых данных о ее функциях и свойствах.

Современные технологии позволяют изучать микробные взаимодей-



правлений изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и, соответственно, новых направлений так называемой естественной терапии – пробиотиками и пребиотиками. К ним относятся лечение хронических воспалительных процессов, в особенности среди взрослых лиц старшей возрастной группы, метаболических нарушений, аллергии (наибольшее значение у детей) и инфекции (все возрастные группы) [48, 49, 50, 51].

Значение пребиотической терапии в профилактике коррекции метаболических нарушений

Одним из актуальнейших направлений целенаправленного полезного для человека воздействия на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта является применение пребиотиков. Концепция пребиотической терапии является сравнительно молодой, но с момента своего появления она уже претерпела ряд изменений [52]. Так, М.В. Roberfroid (2007) дополнил формулировку, предложенную G.R. Gibson (1995), определив пребиотики как избирательно ферментируемые ингредиенты пищи, специфически меняющие состав и/или активность желудочно-кишечной микрофлоры, что ведет к улучшению самочувствия и здоровья человека [53].

В соответствии с существующими критериями к пребиотикам могут быть отнесены вещества, обладающие устойчивостью к желудочно-кишечному соку, не перевариваемые ферментами желудочно-кишечного тракта и не всасывающиеся в нем, а также ферментируемые ферментными системами нормальной микрофлоры и избирательно стимулирующие ее размножение и/или меняющие ее функциональную активность, вследствие чего отмечается улучшение самочувствия и состояния здоровья человека [52, 54, 55].

Типичными пребиотиками являются углеводы, например олигосахариды, но не только они. Большинство форм пребиотиков классифицируются как растворимые пище-

вые волокна. С точки зрения двух принципиально важных моментов – специфической ферментации только бактериальным пулом и изменения активности/численности строго определенных полезных популяций микроорганизмов (преимущественно бифидобактерий) – собственно пребиотиками должны считаться фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Другие олигосахариды, не являясь пребиотиками, могут давать дополнительные преимущества, но при этом минимально утилизироваться полезной микрофлорой. По мнению М.В. Roberfroid (2007), в наибольшей степени существующим критериям пребиотиков удовлетворяют инулин, трансгалактоолигосахариды (ТГОС) и лактулоза.

Так, исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали устойчивость инулина к соляной кислоте желудочного сока и пищеварительным ферментам желудочно-кишечного тракта человека [56]. Вместе с тем не вызывает сомнений бактериальная ферментация инулина и стимулирующее влияние на рост бифидофлоры [57, 58, 59].

В меньшей степени критериям пребиотика соответствуют ТГОС. Несмотря на отсутствие достаточных данных об устойчивости ТГОС к пищеварительным ферментам, они достигают толстой кишки в неизменном состоянии в достаточном количестве для достижения пребиотического эффекта [60]. В исследованиях I.R. Rowland и R. Tanaka (1993) на гнотобионтах, которым после инокуляции фекальной микрофлоры человека назначали ТГОС-содержащую диету, показано достоверное увеличение популяции бифидо- и лактобактерий при существенном снижении численности популяции энтеробактерий [61].

Аналогичный стимулирующий эффект был подтвержден в исследованиях на взрослых добровольцах, получавших препараты, содержащие ТГОС [62, 63], и у новорожденных, получавших искусственную питательную смесь, обо-

гащенную комплексом олигосахаридов [64, 65]. Помимо стимулирующего влияния на бифидобактерии и лактобактерии [66], установлено подавляющее действие ТГОС на популяции бактериоидов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Так как во главу угла концепции пребиотической терапии поставлено стимулирующее влияние преимущественно на микрофлору

Лактулоза (Дюфалак) обладает более широким спектром прямых эффектов – оказывает пребиотическое действие, послабляющее, антитоксическое, связанное с изменением метаболизма азота/аммиака.

толстой кишки, а именно популяцию бифидобактерий и в меньшей степени лактобактерий, то основное внимание исследователей уделяется именно оценке видового состава и численности этих популяций микроорганизмов.

Вместе с тем расширенное трактование термина «пребиотик» свойственно не только отечественным исследователям, но и зарубежным. Принципиально важным практикующие специалисты считают не полное соответствие той или иной биологически активной субстанции или конкретного препарата термину, а наличие документированных так называемых пребиотических эффектов.

В связи с этим в качестве не пребиотиков, но веществ, обладающих пребиотической активностью, рассматриваются глюкоолигосахариды, изомальтоолигосахариды, лактосахароза, полидекстроза, соеполигосахариды, ксилоолигосахариды, олигодекстрозы, глюконовая кислота, гентиоолигосахариды, пектиновые олигосахариды, маннаноолигосахариды, лактоза, глютамин, богатые гемицеллюлозой субстраты, неусваиваемая клетчатка и ее дериваты, олигосахари-



ды мелибозы (галактоза + глюкоза), производные лактоферрина и N-ацетилхитоолигосахариды, арабиноксилан, агароолигосахариды, циклодекстрины, рафиноза, стахиоза и др.

Активность ферментации бактериями того или иного пребиотика зависит не только от родовой принадлежности микроорганизма, но и от вида. Спектр «активности» инулина и лактулозы во многом совпадает, но имеются и некоторые различия. Кроме бифидобактерий и лактобацилл оба пребиотика ферментируются рядом видов *Bacteroides*, *Enterococcus* и *Clostridium*. Однако лактулозу способны усваивать еще и *Eubacterium lentum*, *Escherichia coli* с нормаль-

Следует отметить, что даже в рамках имеющихся лекарственных препаратов лактулозы существуют различия. Так, наиболее оптимальным лактулозо-содержащим препаратом является Дюфалак («Аббот-продакс»), который, с одной стороны, содержит максимальное количество активного вещества и, с другой стороны, имеет минимальное количество примесей в виде других сахаров и биологических добавок. Такой состав позволяет использовать Дюфалак как препарат лактулозы у пациентов с метаболическими нарушениями, компенсированным сахарным диабетом и др.

Пребиотики оказывают дозозависимый эффект, рекомендованная пребиотическая доза не одинакова для лактулозы и инулина. Для лактулозы она составляет от 5 до 10 мл раствора, содержащего 66,7% лактулозы (Дюфалака) (т.е. 3–7 г сухого вещества), в сутки; для инулина – минимум 4 г, а обычно рекомендуют не менее 10 г сухого вещества; для олигофруктозы – 5 г. В исследованиях на добровольцах существенный рост численности бифидобактерий был отмечен при назначении инулина или олигофруктозы в дозе 15 г в сутки. Эффекты, связанные со снижением уровня холестерина, изменением соотношения липидных фракций, отчетливо проявляются при назначении инулина и олигофруктозы в дозе более 8–10 г в сутки в течение 2–8 недель.

Инулин практически не ферментируется в желудке и тонкой кишке. В этих отделах расщепляется не более 8–10% принятой дозы инулина. Основной процесс микробного метаболизма этого пребиотика происходит в толстой кишке. Чем длиннее цепочка инулина, тем дистальнее завершается его полное переваривание. Лактулоза (Дюфалак) в норме начинает ферментироваться в терминальном отделе тонкой кишки и обеспечивает нормальную микрофлору энтеросубстратом на всем протяжении толстой кишки.

Прямые эффекты пребиотиков также различаются. Для инулина характерно собственно пребиоти-

ческое действие, а в высоких дозах, особенно при применении длинноцепочечного инулина, – отсроченное антитоксическое. Лактулоза (Дюфалак) обладает более широким спектром прямых эффектов – пребиотическое действие, послабляющее, антиоксическое, связанное с изменением метаболизма азота/аммиака. Каскад вторичных эффектов во многом зависит от дозы препарата, длительности его применения и характера микробиологических изменений, развивающихся в тонкой и толстой кишке.

Таким образом, не вызывает сомнений наличие тесной взаимосвязи между широким спектром инфекционных заболеваний и метаболическими нарушениями, развивающимися как вследствие самой инфекции, так и связанными с применением противомикробных препаратов для их лечения.

При этом как один из перспективных факторов сохранения здоровья человека рассматривается нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта, способная не только предупреждать развитие метаболических нарушений, но и устранять последствия негативного влияния на обменные процессы различных патогенных агентов (от токсинов, лекарственных препаратов до инфекционных агентов). Важнейшим направлением современной профилактической и лечебной медицины является применение пребиотиков, обеспечивающих безопасное и эффективное прямое положительное воздействие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и каскад вторичных благоприятных для человека эффектов (метаболическое действие, антиканцерогенное, иммуностимулирующее, антиоксическое и др.). Доступные для широкого применения пребиотики нельзя напрямую сравнивать с точки зрения «лучший – худший», отличия в свойствах позволяют выбирать оптимальные разовые, суточные и курсовые дозы препаратов, обеспечивая достижение наиболее желательных целевых эффектов. ☺

Важнейшим направлением современной профилактической и лечебной медицины является применение пребиотиков, обеспечивающих безопасное и эффективное прямое положительное воздействие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и каскад вторичных благоприятных для человека эффектов (метаболическое действие, антиканцерогенное, иммуностимулирующее, антиоксическое и др.).

ной ферментативной активностью, а также большее число видов *Clostridium* [67].

Некоторые дрожжеподобные организмы способны расщеплять инулин, но из почти шестисот (590) видов дрожжей клинически значимыми являются только 13, и лишь 5 из них способны утилизировать инулин (*Cryptococcus laurentii*, *Filobasidium neoformans*, *Kluyveromyces marxianus*, *Rhodotroula mucilaginosus*) [68].

Литература
→ с. 92



Дюфалак® – мягкое слабительное для детей и взрослых

- Мягко устраняет запор и восстанавливает нормальную работу кишечника
- Способствует росту собственной полезной микрофлоры кишечника
- Может применяться у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин



Регистрационное удостоверение
П/Н № 011717/02

Дюфалак® (лактоза)

Регистрационное удостоверение П N011717/02. Сироп, прозрачная вязкая жидкость от бесцветной до светло-желтой с коричневатым оттенком цвета. Показания к применению: Запор; регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки; размягчение стула в медицинских целях, печеночная энцефалопатия; лечение и профилактика печеночной комы или прекомы. Противопоказания: галактоземия, кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к активному компоненту или фруктозе, галактозе, лактозе, с осторожностью при сахарном диабете. Побочное действие: В первые дни приема лактолозы возможно появление метеоризма. Обычно это проходит через два дня. При передозировке могут наблюдаться боли в области живота и диарея, что требует коррекции дозы. В случае применения повышенных доз в течении длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациента вследствие диареи может развиться электролитного баланса. Способ применения и дозы: при лечении запоров, при размягчении стула: взрослые: начальная доза: 15-45 мл, поддерживающая: 10-25 мл, дети 7-14 лет: начальная доза 15 мл, поддерживающая 10 мл, дети 3-6 лет начальная доза: 5-10 мл, поддерживающая 5-10 мл, дети до 3 лет: начальная доза 5 мл, поддерживающая доза 5 мл. При лечении печеночной комы и прекомы: Начальная доза 3 раза в день по 30-45 мл, затем переходят на индивидуально подобранную дозу.

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411 6911, факс: (495) 411 6910

www.gastrosite.ru
www.abbott-products.ru

 **Abbott**
A Promise for Life

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Литература

О.Н. МИНУШКИН, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, М.Д. АРДАТСКАЯ, В.В. БАЛЫКИНА, О.Ф. ШАПОШНИКОВА, Н.В. РЯБИНИНА
Тактика ведения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Роль Месакола в лечении

1. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Дивертикулярная болезнь // Основы клинической гериатрии: Монография. М.: Принт-ателье, 2008. С. 195–201.
2. Дивертикулярная болезнь (дивертикулез) толстой кишки. Методические рекомендации. СПб., 2010. С. 24.
3. Дивертикулез – недооцененная нозологическая единица // Материалы Фальк-симпозиума № 148. 17–18 июня 2005 г.
4. Tursi A. Mesalazine for diverticular disease of the colon // Expert Opin. Pharmacother. 2005. Vol. 6. P. 69–74.
5. Zielke A., Hasse C., Nics C. et al. Prospective evaluation of ultrasonography in acute colonic diverticulitis // *Bz. J. Surg.* 1997. Vol. 84. P. 385–388.
6. Di Mario F., Comparato G., Farigliulo L., Aragone G. et al. Use of mesalazine in diverticular disease // *J. Clin. Gastroenterol.* Vol. 40. 2006. P. 155–159.
7. Gatta L., Vakil N., Vaira D. et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44 (2). P. 113–119.

С.М. ЗАХАРЕНКО, Ю.А. ФОМИНЫХ, С.Н. МЕХТИЕВ
Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром

1. Bibiloni R., Membrez M., Chou C.-J. Gut Microbiota, Obesity and Diabetes // *Ann Nestlé.* 2009. Vol. 67. P. 39–48.
2. Бокова Т.Д., Урсова Н.И., Ардатская М.Д. Нарушения спектра короткоцепочечных жирных кислот у детей с ожирением и их коррекция с помощью нормофлорина-Д // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* 2008. Т. 5. № 2. С. 44–49.
3. Кочергина И.И., Уланова К.А. Пути коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СД 2 типа. Роль Сиофора // *ПМЖ.* 2007. Т. 15. № 28. С. 2160–2166.
4. Nabipour I., Vahdat K., Jafari S.M., Pazoki R. et al. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study // *Cardiovasc Diabetol.* 2006. Vol. 5. P. 25.
5. Ching-Yih L., Shih-Bin S., Chih-Ching C., Tsung-Ming L., Jiunn-Min S., How-Ran G. The Association Between Chlamydia pneumoniae and Metabolic Syndrome in Taiwanese Adults // *Southern Medical Journal.* 2009. Vol. 102. № 12. P. 1203–1208.
6. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. Helicobacter pylori infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103. № 12. P. 3005–3010.
7. Ciortescu I., Sfarti C., Stan M., Graur M., Stanciu C. Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2009. Vol. 113. № 4. P. 1048–1055.
8. Bonfanti P., De Socio G.L.V., Marconi P., Franzetti M. et al. Is metabolic syndrome associated to HIV infection per se? Results from the HERMES Study // *Current HIV Research.* 2010. Vol. 8. № 2. P. 165–171.
9. Sobieszczak M.E., Hoover D.R., Anastos K., Mulligan K., Tan T., Qiuhu S., Wei G., Hyman C., Cohen C., Cole S., Plankey M.W., Levine A.M., Justman J. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the women's interagency HIV Study // *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2008. Vol. 48. № 3. P. 272–280.
10. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E., Csako G. et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. P. 140–146.
11. Lin Y.L., Chiang J.K., Lin S.M., Tseng C.E. Helicobacter pylori infection concomitant with metabolic syndrome further increase risk of colorectal adenomas // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 30. P. 3841–3846.
12. Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B., Hoofnagle J.H. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1091–1098.
13. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology.* 2004. Vol. 40. P. 1387–1395.
14. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? // *Gut.* 2006. Vol. 55. P. 123–130.
15. Blonsky J.J., Harrison S.A. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2008. Vol. 27. № 10. P. 855–865.
16. Leandro G., Mangia A., Hui J. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 1636–1642.
17. Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 3036–3043.
18. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 75–85.
19. Abdel-Aziz M., Abdel-Aziz A., El-Arman M.M. Non alcoholic fatty liver diseases in chronic hepatitis C: impact on end treatment virologic response // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health.* Vol. 1. № 9. P. 215–231.
20. Romero-Gomez M., Castellano-Megias V.M., Grande L., Irls J.A., Cruz M., Nogales M.C. et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. P. 1135–1114.
21. Manolakopoulos S., Bethanis S., Liapi C., Stripeli F. et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study // *BMC Gastroenterology.* 2007. Vol. 7. P. 17.
22. Serfaty L., Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data *Liver International. Special Issue: Metabolic Abnormalities in Chronic Hepatitis C.* 2009. Vol. 29. Suppl s2. P. 13–25.
23. Diamond D.L., Syder A.J., Jacobs J.M., Sorensen C.M. et al. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6. № 1. e000719.
24. Acalovschi M., Buzas C., Radu C., Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis // *Journal of Viral Hepatitis.* 2009. Vol. 16. № 12. P. 860–866.
25. Jiang S., Gavrikova T.A., Pereboev A., Messina J.L. Adenovirus infection results in alterations of insulin signaling and glucose homeostasis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* April 8, 2010.
26. Rasheed S., Yan J.S., Lau A., Chan A.S. HIV replication enhances production of free fatty acids, low density lipoproteins and many key proteins involved in lipid metabolism: a proteomics study // *PLoS One.* 2008. Vol. 3. P. 3003.
27. Gever J. Metabolic syndrome hikes mortality in hepatitis C // *MedPage Today.* April 24, 2009.
28. <http://abbottgrowth.ru/new.aspx?id=33017> 6 декабря 2010.
29. Nagajyothi F., Desruisseaux M.S., Weiss L.M. et al. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2009. Vol. 104. Suppl. I. P. 219–225.
30. Wohl D.A. Metabolic Complications at the XVI International AIDS Conference: Part 2 – Lipids. August 17, 2006.
31. Valenti W.M. The metabolic syndrome: News from the 4th International AIDS Society Conference // *AIDS Reader.* 2007. Vol. 17. P. 435–437.
32. Magkos F., Brennan A., Sweeney L., Kang E.S., Doweiko J., Karchmer A.W., Mantzoros C.S. Leptin replacement improves postprandial glycemia and insulin sensitivity in human immunodeficiency virus-infected lipotrophic men treated with pioglitazone: a pilot study // *Metabolism.* Nov 15, 2010.



33. Jover-Sáenz A., Cerezo-Esforzado E., Barcenilla-Gaite F., Garrido-Calvo S., Porcel-Pérez J.M. Leclercia Adecarboxylata Cholecystitis in a Patient with Metabolic Syndrome. *Surgical Infections*. 2008. Vol. 9. № 3. P. 411–412.
34. Miller V., Rodgers G., Charlesworth J., Kirkland B., Severson S., Rasmussen T., Yagubyan M., Rodgers J., Cockerill F., Folk R., Rzewuska-Lech E., Kumar V., Farrell-Baril G., Lieske J. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. № 3. P. H1115–1124.
35. Kumar V., Farrell G., Yu S. et al. Cell biology of pathologic renal calcification: contribution of crystal transcytosis, cell-mediated calcification, and nanoparticles // *J. Investig. Med.* 2006. Vol. 54. № 7. P. 412–424.
36. Kajander E., Ciftçioğlu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. № 14. P. 8274–8279.
37. Raoult D., Drancourt M., Azza S. et al. Nanobacteria are mineralo-fetuin complexes. *PLoS Pathog.* 2008. Vol. 4. № 2. e41.
38. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83. № 4. P. 460–469.
39. Sommer P., Sweeney G. Functional and mechanistic integration of infection and the metabolic syndrome // *Korean Diabetes J.* 2010. Vol. 34. P. 71–76.
40. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // *Lancet*. 2003. Vol. 361. № 9356. P. 512–519.
41. Beaugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 337–352.
42. Vedantam G., Hecht D.W. Antibiotics and anaerobes of gut origin // *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. Vol. 6. № 5. P. 457–461.
43. Salyers A.A. Bacteroides of the human lower intestinal tract // *Annu. Rev. Microbiol.* 1984. Vol. 38. P. 293–313.
44. Hayashi H., Takahashi R., Nishi T., Sakamoto M., Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism // *J. Med. Microbiol.* 2005. Vol. 54. № 11. P. 1093–1101.
45. Gérard P., Lepercq P., Leclerc M., Gavini F., Raibaud P., Juste C. Bacteroides sp. Strain D8, the First Cholesterol-Reducing Bacterium Isolated from Human Feces // *Appl. Environ. Microbiol.* 2007. Vol. 73. № 18. P. 5742–5749.
46. Lee do K., Jang S., Baek E.H. et al. Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content // *BMC Lipids Health Dis.* 2009. Vol. 8. P. 21.
47. Bibiloni R., Schiffrin E.J. Intestinal Host-Microbe Interactions under Physiological and Pathological Conditions // *Int. J. Inflam.* 2010. 386956.
48. Van Neerven J. Probiotics and the immune system: an industrial perspective // International conference on the health impact and future potential of beneficial microbes. 2nd TNO Beneficial Microbes Conference. 15–17 March 2010. Noordwijkerhout, the Netherlands.
49. Chou C.-J. Does the gut microbiota contribute to the development of insulin resistance? // International conference on the health impact and future potential of beneficial microbes. 2nd TNO Beneficial Microbes Conference. 15–17 March 2010. Noordwijkerhout, the Netherlands.
50. Kellermayer R., Dowd S.E., Harris R.A., Balasa A., Schaible T.D., Wolcott R.D., Tatevian N., Szigeti R., Li Z., Versalovic J., Smith C.W. Colonic mucosal DNA methylation, immune response, and microbiome patterns in Toll-like receptor 2-knockout mice // *FASEB Journal*. January 12, 2011. doi: 10.1096/fj.10-172205.fj.10-172205.
51. Rosberg-Cody E., Stanton C., O'Mahony L., Wall R. et al. Recombinant lactobacilli expressing linoleic acid isomerase can modulate the fatty acid composition of host adipose tissue in mice // *Microbiology*. 2011. Vol. 157. P. 609–615.
52. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* 1995. Vol. 125. № 6. P. 1401–1412.
53. Roberfroid M. Prebiotics: The Concept Revisited // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. № 3. P. 830S–837S.
54. Simmering R., Blaut M. Pro- and prebiotics – the tasty guardian angels? // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2001. Vol. 55. P. 19–28.
55. Gibson G.R., Probert H.M., Van Loo J.A.E., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics // *Nutr. Res. Rev.* 2004. Vol. 17. P. 257–259.
56. Cherbut C. Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept // *Br. J. Nutr.* 2002. Vol. 87. Suppl. 2. P. s159–s162.
57. Roberfroid M.B., Van Loo J.A.E., Gibson G.R. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products // *J. Nutr.* 1998. Vol. 128. P. 11–19.
58. Mitsuoka T., Hidaka H., Eida T. Effect of fructo-oligosaccharides on intestinal microflora // *Nahrung*. 1987. Vol. 31. P. 427–436.
59. Hidaka H., Tashiro Y., Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health // *Bifidobacteria Microflora*. 1991. Vol. 10. P. 65–79.
60. Tanaka R., Takayama H., Morotomi M., Kuroshima T., Ueyama S., Matsumoto K., Kuroda A., Mutai M. Effects of administration of TOS and Bifidobacterium breve 4006 on the human fecal flora // *Bifidobacteria Microflora*. 1983. Vol. 2. P. 17–24.
61. Rowland I.R., Tanaka R. The effects of transgalactosylated oligosaccharides on gut flora metabolism in rats associated with a human faecal microflora // *J. Appl. Bacteriol.* 1993. Vol. 74. P. 667–674.
62. Ito M., Deguchi Y., Miyamori A., Kikuchi H., Matsumoto K., Koyabashi Y., Yajima T., Kan T. Effect of administration of galacto-oligosaccharides on the human faecal flora, stool weight and abdominal sensation // *Microb. Ecol. Health Dis.* 1990. Vol. 3. P. 285–292.
63. Bouhnik Y., Flourie B., D'Agay-Abensour L., Pochart P., Gramet G., Durand M., Rambaud J.C. Administration of transgalacto-oligosaccharides increases fecal bifidobacteria and modifies colonic fermentation metabolism in healthy humans // *J. Nutr.* 1997. Vol. 127. P. 444–448.
64. Boehm G., Lidestri M., Casetta P., Jelinek J., Negretti F., Stahl B., Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. Ed. 2002. Vol. 86. P. F178–F181.
65. Moro G., Minoli L., Mosca M., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 34. P. 291–295.
66. Ito M., Kimura M., Deguchi Y., Miyamori-Watabe A., Yajima T., Kan T. Effects of transgalactosylated disaccharides on the human intestinal microflora and their metabolism // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 1993. Vol. 39. P. 279–288.
67. Tungland B.C. Inulin: A Comprehensive Scientific Review. 2000.
68. Barnett J.A., Payne R.W., Yarrow D. Summary of specific characterization // *Yeasts: characteristics and identification*. Chapter 6. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1990. P. 49–77.

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, О.Ю. ТЕПЛУХИНА
Поддерживающая терапия ГЭРБ: решенные, нерешенные, спорные вопросы

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2003. № 6. С. 18–26.
2. Масловский Л.В. Эпидемиологические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощинина Ю.Н. и др. Оценка эффективности Маалокса в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008. № 4. С. 18–27.
4. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю., Сафонов А.М., Шулепова А.Г. Оценка влияния продолжительности курсовой терапии омега-празолом на эффективность поддерживающего лечения больных ГЭРБ 0–1-й степени // *Эффективная фармакотерапия*. 2010. № 1. С. 24–28.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощинина Ю.Н., Аникина Н.Ю. Омепразол в лечении больных гастроэзофагеальной