

М. Д. Ардатская, А. В. Дубинин, О. Н. Минушкин

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Кафедра гастроэнтерологии Учебного научного центра Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

Ключевые слова: обзор, дисбактериоз кишечника, микрофлора желудочно-кишечного тракта, микробиота, эубиоз

Key words: review, *intestinal dysbacteriosis, gastrointestinal microflora, microbiota, eubiosis*

Со времени открытия А. Левенгуком микроорганизмов постоянно возникал вопрос о роли микрофлоры в организме человека и механизмах ее воздействия. Воззрения на микрофлору менялись в зависимости от уровня знаний о ней: от антагонистических позиций, положенных в основу теории возникнове-

ния и развития инфекционных болезней И. И. Мечниковым, развитых в работах Н. Ф. Гамалеи, Л. Г. Перетца, Г. Н. Габричевского, до признания той пользы, которую получает человек от симбиоза (Б. А. Шендеров, О. В. Чахава, А. О. Тамм и др.). В настоящее время активно изучаются молекулярные и биохими-

ческие механизмы в условиях нормального сосуществования микрофлоры и макроорганизма и перехода от благополучия к взаимной агрессии (В. Н. Бабин, А. В. Дубинин, И. В. Домарадский и др.).

Расселение микрофлоры и ее инфраструктура широко освещены в литературе [1–8]. Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает 10^{15} , т. е. количество микробных клеток примерно на 2 порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма. Отношения в этом сообществе имеют филогенетически древнее происхождение и жизненно важны для обеих частей системы организм—микрофлора [9–11].

Около 60% микрофлоры заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), примерно 15–16% — ротовую полость; урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%), остальная часть приходится на кожные покровы [2, 3, 5].

В любом микробиоценозе всегда имеются постоянно обитающие виды бактерий (главная, аутотонная, индигенная, резидентная микрофлора) — 90%, а также добавочные (сопутствующая, факультативная) — около 10% и транзиторные (случайные виды, аллохтонная, остаточная микрофлора) — 0,01% [2, 12]. Главная микрофлора толстой кишки включает анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*. Аэробные бактерии, представленные кишечными палочками, лактобациллами, энтерококками и др., составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относятся стафилококки, клостриди, протей, грибы [2]. Однако такое деление очень условно. В толстой кишке человека в различном количестве присутствуют бактерии родов *Actinomyces*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Pectococcus*, *Pectosphaerotilus*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Acidomicrobium*, *Anaerovibrio*, *Butyrovibrio*, *Acetovibrio*, *Campylobacter*, *Disulfotomas*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Spirochete*, *Succinimonas*, *Wolinella*. Помимо указанных групп микроорганизмов, можно обнаружить представителей и других анаэробных бактерий (*Gemiger*, *Anaerobiospirillum*, *Metanobrevibacter*, *Megasphaera*, *Bilophila*), различных представителей непатогенных простейших родов *Chilomastix*, *Endolimax*, *Entamoeba*, *Entomonas*) и более 10 кишечных вирусов [4, 5]. Анализируя видовой, численный состав и инфраструктуру микробиоценоза, можно кратко сформулировать 3 основных положения: 1) общее число видов более 500; 2) 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); 3) отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно — 10:1 (или $10^{2-3}:1$) независимо от локализации [1, 3, 7–9]. Облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше, чем аэробов, как в "анэробных органах" — толстая кишка, так и на кожных покровах. Это достигается благодаря наличию своеобразной зоны в области, непосредственно прилегающей к эпителию. Основная особенность этой зоны состоит в том, что в ней благодаря работе натриевых насосов на плазматических мембранах эпителиоцитов и своеобразию структуры поверхностных гликопротеинов поддерживается отрицательный потенциал [9]. В различных отделах он составляет 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 по вертикали: в непосредственном адгезивном контакте с эпителием находятся строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), далее располагаются факультативные анаэробы, еще выше — аэробы [9, 10, 13–15].

Функции микрофлоры, т. е. всей совокупности живых микроорганизмов — бактерий, вирусов, простейших и др., в организме хозяина следующие [3, 5, 7–9, 13, 14, 16, 17]:

трофические и энергетические функции — тепловое обеспечение организма; энергообеспечение эпителия; регулирование перистальтики кишечника; участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных; поддержание ионного гомеостаза организма; детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений; образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров; стимуляция иммунной системы; стимуляция местного иммунитета, образование иммуноглобулинов; обеспечение цитопротекции; повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам); ингибиция роста патогенов; ингибирование адгезии патогенов к эпителию; перехват и выведение

вирусов; поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны; поставка субстратов глюконеогенеза; поставка субстратов липогенеза; участие в метаболизме белков; участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул; хранилище микробных плазидных и хромосомных генов; регуляция газового состава полостей; синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.

Прежде всего следует сказать о трофической (пищеварительной) функции микрофлоры. В физиологии принято различать дистанционное, просветное, аутолитическое и мембранные пищеварение, осуществляющее собственными ферментами организма, и симбионтное пищеварение, происходящее при действии микрофлоры, которое длительное время считалось прерогативой жвачных. Однако стало ясно, что энергообеспечение клеток эпителиальных тканей человека также базируется на утилизации в рамках цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) низкомолекулярных метаболитов (летучих 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 [1, 9, 10]. Снижение энергообеспечения колоноцитов рассматривается в качестве одной из причин возникновения язвенного колита [18]. Кроме того, при расщеплении полисахаридов и гликопротеинов 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 [3, 9, 10].

Другой важный эффект — стимуляция локального иммунитета, в первую очередь он обусловлен усилением секреции ключевого звена системы местного иммунитета, а именно секреторного IgA [1–3, 5].

Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь летучие жирные кислоты, лактат и др., оказывают заметное бактериостатическое действие [3, 13, 16, 19]. 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 [9, 10, 19]. Этот эффект, с одной стороны, дает возможность нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактероидам [15]), 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 [3, 9, 10].

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 по отношению к чужеродным агентам. Это обеспечивается путем контактных взаимодействий, представленных обычной адгезией бактериальных клеток к эпителию. Определенную роль при этом играют как неспецифические (физико-химические) факторы, так и специфические лигандрецепторные взаимодействия [3, 5, 9, 10].

Обсуждается вопрос о ключевом участии микрофлоры в обеспечении противовирусной защиты хозяина [5, 6, 9, 12, 14, 16]. Благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия хозяина, микрофлора получает способность перехват и выведения вирусов, обладающих соответствующими лигандами [9].

Следует также подчеркнуть, что резидентные виды микрофлоры помогают эпителию поддерживать на необходимом уровне физико-химические параметры гомеостаза — редокс-потенциал, pH, реологические характеристики в контактной зоне [5, 8, 9, 17].

Системные функции микрофлоры осуществляются путем реализации дистанционных и внутриклеточных взаимодействий [3, 8–10]. Дистанционные взаимодействия поддерживаются за счет обмена метаболитами, в основном низкомолекулярными и сигнальными молекулами микробного происхождения: монокарбоновыми и дикарбоновыми кислотами и их солями, циклическими нуклеотидами, оксикислотами, аминокислотами, аминами и др. Например, γ -аминомасляная кислота (ГАМК) —

Таблица 1

Метаболиты кишечной микрофлоры, используемые при лабораторной диагностике дисбактериоза кишечника (А. О. Тамм, 1987)

Метаболит	Исходные вещества	Микроорганизмы, участвующие в расщеплении
Индикан	Триптофан	Индоположительные микроорганизмы
n-Крезол	Тирозин или феналанин	Анаэробные и аэробные микроорганизмы
Фенол	То же	То же
H ₂ , CH ₄ , CO ₂ , C ₂ —C ₆ жирные кислоты	Глюкоза, лактоза, крахмал, растительная клетчатка	Строгие анаэробы
Деконъюгированные желчные кислоты (¹⁴ CO ₂)	Конъюгированные желчные кислоты (¹⁴ C-глицингликохолевая кислота)	Бактероиды, бифидобактерии, клостриди, стрептококки и энтеробактерии (?)
Аммиак (NH ₃)	Пептиды, аминокислоты, мочевина	Грамположительные и грамнегативные анаэробы, энтеробактерии и стрептококки

антистрессорный медиатор, которая продуцируется в больших количествах бактериальной микрофлорой, образует единый пул с эндогенной фракцией ГАМК. Именно этим, по-видимому, объясняется, что пациенты с синдромом раздраженной толстой кишки всегда имеют низкие пороги возбуждения, склонны к повышенной возбудимости и тревожности, имеют пониженный порог болевой чувствительности по сравнению со здоровыми субъектами [11, 18].

Микрофлора является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов [5, 9], обменявшись генетическим материалом с клетками хозяина. Внутриклеточные взаимодействия реализуются путем эндоцитоза, фагоцитоза и др. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микрофлора приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее "своей" для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [7, 9, 13].

Системная стимуляция иммунитета — одна из важнейших функций микрофлоры. Известно, что у безмикробных лабораторных животных иммунитет не просто подавлен, у них происходит инволюция иммунокомпетентных органов [2, 5, 7]. Другая важнейшая функция — участие в поддержании ионного гомеостаза организма, поскольку всасывание эпителием монокарбоновых кислот тесно сопряжено с транспортом натрия [9, 11]. Еще один эффект обусловлен продуцированием вторичных метаболитов, т. е. веществ стероидной природы — конъюгатов желчных кислот с образованием эстрогеноподобных субстанций, которые влияют на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей, изменяя экспрессию генов или характер их действия [3, 5, 8, 9].

Микрофлора выполняет функцию синтеза витаминов (группы В, К), является поставщиком коферментов (токоферолов, β-аланина, необходимого для синтеза пантотеновой кислоты, и т. д.) [2, 5, 7, 8, 14]. Метанообразующие бактерии, использующие водород для своего метаболизма, участвуют в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма хозяина. Известно, что водород создает восстановительную среду в просвете кишечника, а чрезмерное понижение окислительно-восстановительного потенциала приводит к блокированию ферредоксинсодержащих терминальных ферментов редокс-цепей анаэробов [15]. Газы диффундируют в кровоток, образуя нестабильные комплексы с гемоглобином, впоследствии высвобождаются в легких, влияя на регуляцию кислородного обмена [3, 9, 10, 20, 21]. Микрофлора 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 токсичные продукты с кишечным содержимым, с другой стороны, утилизируя их в реакциях метаболизма для своих нужд [5, 9]. Однако при патологии печени происходит чрезмерное накопление низкомолекулярных метаболитов в центральном кровотоке, что делает гематоэнцефалический барьер проницаемым

для токсичных метаболитов [22]. Обсуждается участие микрофлоры в обеспечении и контроле моторной активности кишечника [23].

Итак, взаимоотношения хозяин—микрофлора носят сложный характер и реализуются на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях [3, 9, 10].

Нормальная кишечная микрофлора может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Как только в организме происходят патологические изменения, меняются состав и свойства кишечной микрофлоры, нарушаются ее функции [5, 7, 8, 20].

Изменения в микрофлоре кишечника, наступающие под влиянием всевозможных факторов, обозначают термином "дисбактериоз", впервые введенном А. Nissle (1916), который под дисбактериозом первоначально понимал изменения, касающиеся только кишечной палочки.

До настоящего времени широко использовалось определение дисбактериоза как состояния, характеризующегося нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры, в норме заселяющей нестерильные полости и кожные покровы, возникновением качественных и количественных изменений в микробном пейзаже кишечника [2]. В современных условиях более приемлемо другое определение [3, 20, 25]: дисбактериоз — это нарушения микробиоценозов различных биотопов человеческого организма, выражающиеся в изменении инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробных видов биотопов, в том числе появления нерезидентных для данного биотопа видов (контаминация, транслокация), изменении их метаболической активности, являющиеся причиной и механизмом развития многих патологических состояний.

В зарубежной литературе применяется термин "bacterial overgrowth syndrome" — "синдром избыточного бактериального роста" [7, 8, 14, 26—28], включающий изменение видового состава и метаболической активности микроорганизмов, характерных для биотопа, и феномены контаминации и транслокации [29—33].

К факторам развития дисбактериоза относят стресс, неадекватное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта и других органов, инфекционные болезни, хирургические и медикаментозные вмешательства, иммунные нарушения, влияние факторов окружающей среды и др. [1—3, 5—7, 29, 30]. Результатом этого оказывается развитие иммунного ответа организма хозяина на измененную индигенную микрофлору. Отношения в системе микрофлора—хозяин приобретают агрессивный характер. Возрастает вирулентность микрофлоры, что усугубляет тече-

Таблица 2

Частота выделения и среднее количество основных представителей кишечной микрофлоры в 1 г кала практически здоровых лиц (С. Д. Митрохин, 1997) ($M \pm m$)

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %	Среднее содержание в 1 г кала, Ig
Бифидобактерии	98,0 ± 1,0	9,6 ± 0,6
Бактероиды	90,0 ± 3,0	9,2 ± 0,5
Лактобациллы	96,0 ± 1,0	6,9 ± 0,3
Эшерихии	100	7,7 ± 0,3
лактозоотрицательные	50,0 ± 4,0	6,5 ± 0,4
гемолитические	0	0
Протеи	2,0 ± 0,5	3,4 ± 0,2
Другие цитратассимилирующие энтеробактерии	3,0 ± 0,5	4,3 ± 0,3
Неферментирующие бактерии	2,0 ± 0,5	3,9 ± 0,4
синегнойные палочки	0	0
Энтерококки (фекальные стрептококки)	80,2 ± 2,0	5,6 ± 0,5
гемолитические	0	0
Стафилококки	15,0 ± 3,0	3,2 ± 0,3
коагулазоположительные	0	0
Пептострептококки	55,0 ± 5,0	6,4 ± 0,6
Вейлонеллы	23,0 ± 3,0	4,7 ± 0,7
Клостридии	60,0 ± 4,0	4,8 ± 0,4
Дрожжеподобные грибы (Candida albicans)	0	0

Таблица 3

Микробный метаболический "паспорт" при эубиозе кишечника людей (по С. Д. Митрохину, М. Д. Ардатской, 1997 г.), с изменениями ($M \pm m$)

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

чение основного патологического процесса [3, 9, 10]. Вероятно, этим объясняется рост числа эпидемиологических вспышек, обусловленных проявлением необычных характеристик представителей индигенной флоры (например, синдром стрептококкового токсического шока или некротического фасциита), или заболеваний, обусловленных суперинфекций (например, приобретенная пневмония замкнутых коллективов) [3, 9, 10].

Диагностика дисбактериоза может осуществляться двумя основными способами: с помощью обычного бактериологического исследования кала и исследования микробных метаболитов (табл. 1) [2, 3, 5, 10, 25, 34, 35]. Существуют и другие общие и специфические методы оценки микробной экологии и колонизационной резистентности [5]: микроскопия нативного и убитого биоматериала; электронно-микроскопическое исследование биопленки; гистохимические, морфологические и комбинированные методы исследования биоматериала; микробиологическое определение состава микроорганизмов, присутствующих в биоматериале; селективная изоляция микроорганизмов, характерных для данного эпитопа; биотипирование микроорганизмов; определение состава микробных метаболитов в биоматериале; селективное определение микробных метаболитов, характерных только для данного эпитопа или несвойственных ему; постановка нагрузочных проб с индикаторными микроорганизмами и определение времени их персистирования; постановка нагрузочных проб с индикаторными химическими соединениями и определение продуктов их метаболизма; молекулярно-генетические методы исследования микробной экологии.

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 г кала практически здоровых лиц представлены в табл. 2. Однако данный метод диагностики имеет ряд недостатков: длительность получения результатов, использование дорогостоящих питательных сред, преимущественное определение внутрипросветной флоры и наряду с ней транзитной (пассажной), неоднородность выделения микроорганизмов из разных отделов испражнений, низкая воспроизводимость результатов, что не дает полного представления о населяющей гликокаликс автохтонной микрофлоре. Довольно часто забывают о низкой чувствительности данного метода и возможности получения ложноотрицательных результатов [5, 20, 25].

В последние годы для скрининговой диагностики дисбактериоза используют газожидкостный хроматографический анализ, ионоэксклюзционную хроматографию и высокоеффективную жидкостную хроматографию, позволяющие создать микробный метаболический "паспорт" при эубиозе кишечника

(табл. 3), при патологических состояниях, соотнести выбранные параметры с клинической картиной заболеваний толстой кишки, а также успешно использовать данные методы при оценке эффективности проводимого лечения [20–22, 34, 36]. Сравнительная характеристика различных методов диагностики дисбактериоза кишечника представлена в табл. 4.

Накопленные десятилетиями бактериологические данные позволили создать несколько классификаций дисбактериоза кишечника, используемых в настоящее время клиницистами и

Таблица 4

Сравнительная характеристика методов диагностики дисбактериоза кишечника (А. О. Тамм, 1991)

Метод	Сложность метода	Специфичность, %	Чувствительность, %
Определение индикатора в моче	Простой, неинвазивный	Спорная	?
Определение п-крезола и фенола в моче	Неинвазивный, газохроматографический	100 (?)	100 (?)
Определение выдыхаемого водорода:			
из глюкозы	То же	78–100	75–93
из лактузозы		?	55
Определение выдыхаемого $^{14}\text{CO}_2$:			
при катаболизме ^{14}C -ксилозы	Неинвазивный, специальный отбор проб	54–99	73–95
при деконъюгации ^{14}C -желчных кислот	β-счетчик, радионуклиды	85–90	31–66
Определение $\text{C}_2\text{—C}_6$ жирных кислот в толстой кише	Инвазивный, газохроматографический	85–95	25–90
Микробиологическое исследование тощей кишки	Сложный, инвазивный, трудоемкий, длительный	Высокая	38
Определение $\text{C}_2\text{—C}_6$ жирных кислот в толстой кише	Газохроматографический	85–95	25–90
Микробиологическое исследование толстой кишки	Сложный, трудоемкий, длительный	Высокая	38

микробиологами. Широкое распространение приобрела классификация И. Б. Куваевой, К. С. Ладодо [12]. Предприняты попытки создания принципиально новой классификации, отражающей пусковые молекулярно-биохимические механизмы метаболизма как всей популяции микроорганизмов, так и ее отдельных представителей [25].

Современные принципы лечебной коррекции дисбиотических сдвигов и восстановления эубиоза следующие [3, 5, 17, 25, 37, 38].

1. Селективная деконтинация патогенной и условно-патогенной микрофлоры. С этой целью применяют антибактериальную терапию — кишечные антисептики широкого спектра действия: энтероседив, интетрикс, энцифурил, бактериофаги (coli, коли-протейный, стафилококковый, клебсиеллезный, пибактериофаг, интестибактериофаг и др.), культуры бактерий, обладающих антагонистической активностью (споробактерин, бактисубтил, энтерол).

2. Коррекция аутохтонной микрофлоры — применение препаратов-эубиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин, бифи-кол, аципол, примадофилюс и др.), симбиотиков (нутралин) на фоне приема препаратов-пробиотиков (хилак форте).

3. Коррекция местного и системного иммунитета — комплексные иммунные препараты, рекомбинантные пробиотики (субалин, бифилиз, вигел).

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

Несмотря на довольно широкое использование в гастроэнтерологической клинике, бактериальные препараты-эубиотики оказались малоэффективными. Возможно, это связано с быстрой элиминацией вводимых в агрессивную среду штаммов из-за высокой толерантности иммунной системы к собственной микрофлоре. Высокая себестоимость бактериологических препаратов по сравнению с себестоимостью препаратов-симбиотиков также ограничивает их применение.

Решение проблем лечебной коррекции дисбактериоза может заключаться в разработке новых форм бактериальных препаратов и схем их применения [19], во внедрении в клиническую практику принципиально новых препаратов, представляющих собой оптимизированные наборы метаболитов аутохтонной микрофлоры — пробиотиков метаболитного типа [10, 19], в создании иммунобиологических препаратов, позволяющих осуществлять иммунокоррекцию при дисбиозах [24, 29, 40].

Итак, современные научные данные дают возможность более четко определить место и роль дисбактериоза в возникновении и развитии патологии кишечника, усугублении тяжести заболеваний других органов и систем. Это обуславливает необходимость внедрения более совершенных методов скрининговой диагностики данного патологического состояния и разработки новых лекарственных препаратов и схем их применения для коррекции и профилактики дисбактериоза.

ЛИТЕРАТУРА

- Григорьев П. Я., Коровина В. И., Жуховицкий В. Г. и др. Изменения родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии. Практикующий врач 1999; 16 (3): 14—19.
- Красноголовец В. Н. Дибактериоз кишечника. М.: Медицина; 1989. 51—78.
- Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Бабин В. Н. и др. Дисбактериоз кишечника. Рос. мед. журн. 1999; 3: 40—45.
- Тец В. В. Справочник по клинической микробиологии СПб.; 1994.
- Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М.; 1998; т. 1—3.
- Gibson G. R., Macfarlane G. T. (ed.) Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1995. 1—18.
- Hentges D. J. Human intestinal microflora in health and disease. New York: Academic Press; 1983.
- Tannock G. W. Normal microflora. London: Chapman & Hall; 1995.
- Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. Рос. хим. журн. 1994; 38 (6): 66—78.
- Бабин В. Н., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин—микрофлора. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 6: 76—82.
- Дубинин А. В., Бабин В. Н., Раевский П. М. Трофические и регуляторные связи макроорганизма и микрофлоры. Клин. мед. 1991; 7: 24—28.
- Куваева И. Б., Ладодо К. С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина; 1991.
- Macfarlane G. T., Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. Scand. J. Gastroenterol. 1997; 32 (suppl. 222): 3—9.
- Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disordered states. Chemotherapy 1995; 41 (suppl. 1): 5—15.
- Salyers A. A. Bacteroides of the human lower intestinal tract. Ann. Rev. Microbiol. 1984; 38: 293—313.
- Hill M. J. (ed.) Role of gut bacteria in human toxicology and pharmacology. Basingstoke: Burgess Science Press; 1995.
- Salminen S., Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. Scand. J. Gastroenterol. 1997; 32 (suppl. 222): 45—48.
- Дубинин А. В., Бабин В. Н., Раевский П. М., Шихман А. Р. Механизм патогенеза неспецифического язвенного колита. Клин. мед. 1991; 7: 24—28.
- Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А. Новые подходы к разработке лекарственных средств. Рос. хим. журн. 1996; 40 (2): 125—130.
- Ардатская М. Д. Исследование содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры в норме и патологии: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1996.
- Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Бабин В. Н. и др. Определение содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов в кале у пульмонологических больных до и после проведения антибактериальной терапии. Клин. вестн. Пульмонол. мед. центра РФ 1995; 3: 13—14.
- Ardatskaya M. D., Minushkin O. N., Prikhno N. I. et al. Investigation of short chain acids in liver diseases in different biological substrates. In: Falk symposium N 115 "Liver cirrhosis and its development" XI International congress of liver diseases. Basel; 1999. 4.
- Husebye E., Hellstrom R., Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility. Microbiol. Ther. 1990; 20: 389—394.
- Алешкин В. А., Борисова И. В. Комплексные иммунобиологические препараты (КИП) для орального и ректального применения. Н. Новгород; 1991.
- Минушкин О. Н., Минаев В. И. (ред.) Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней: (Метод. рекомендации) / Сост.: Митрохин С. Д., Ардатская М. Д. и др. М.; 1997.
- Bai J. C. Malabsorption syndromes. Digestion 1998; 59: 530—546.
- Casafont F., Martin L., Pons-Romero F. Bacterial overgrowth in the small intestine in chronic liver disease. In: Proceeding of the Falk symposium, 100. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1998. 332—340.
- Sartor R. B., Lichtman S. N. Hepatic injury and biliary tract diseases associated with small intestinal bacterial overgrowth. Ibid. 241—250.
- Berg R. D. Bacterial translocation. Ibid. 47—60.
- Berg R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Trends Microbiol. 1995; 3: 149—154.
- Ozcelik M. F., Pekmezci S., Altinli E. et al. Lactulose to prevent bacterial translocation in biliary obstruction, Dig. Surg. 1997; 14: 267—271.
- Parks R. W., Clements W. D., Pope C. et al. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. J. Anat. 1996; 189: 561—565.
- Sedman P. C., Macfie J., Sagar P. et al. The prevalence of gut translocation in humans. Gastroenterology 1994; 107: 643—649.
- Митрохин С. Д., Никушкин Е. В. Современная система мониторинга за микробной экологией кишечника человека. Практикующий врач 1998; 13 (2): 42—44.
- Тамм А. О., Вия М. П., Микельсаар М. Э., Сийгер У. Х. Метаболиты кишечной микрофлоры в диагностике дисбиоза кишечника. Антибиотики и мед. биотехнол. 1987; 32 (3): 191—195.
- Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Бабин В. Н., Дубинин А. В. Исследование низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры — метод