

ЛИТЕРАТУРА

1. *Взаимодействие* церулоплазмينا с рецептором плазматической мембраны CV-1 и его регуляция по типу обратной связи / Л. В. Пучкова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и медицины, 1995. – Т. 119, № 4. – С. 417–420.
2. *Гепатолентикулярная дегенерация* / Д. Н. Емельянов [и др.] // Медлайн Экспресс. – 2004. – № 8–9. – С. 18–19.
3. *Закирова А. Н.* Клинико-гемодинамические эффекты антиоксиданта церулоплазмينا / А. Н. Закирова // Тер. архив. – 1995. – Т. 67, № 4. – С. 33–35.
4. *Мязин П. Г.* Гипохлорит натрия в лечении больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2006.
5. *Санина, О. П.* Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения / О. П. Санина, Н. К. Бердинских // Вопр. мед. химии. – 1986. – № 5. – С. 7–14.
6. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., Гэотар-Медицина, 2002.
7. *10. Miyajima, H.* Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu 431-3192, Japan / H. Miyajima, Y. Takahashi, S. Kono // Biometals. – 2003.
8. *11. Carnosine and related dipeptides protect human ceruloplasmin against peroxy radical-mediated modification.* / J. H. Kang [et al.] // Department of Genetic Engineering, Chongju University, Korea. Mol. Cells. – 2002.
9. *Levin L. A.* Ceruloplasmin detection by SDS-PAGE, immunoblotting, and in situ oxidase activity / L. A. Levin // Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Wisconsin Medical School, Madison, WI, USA. Methods Mol. Biol. – 2002.
10. *Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes* / P. Bie [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44 (11). – P. 673–88.
11. *Wilson's disease* / A. Ala [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369 (9559). – P. 397–408.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА**

В. В. Скворцов, У. А. Халилова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолГМУ

Дисбактериоз кишечника и коррекция его микробного пейзажа продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения. Существуют различные трактовки понятия дисбактериоза кишечника, предложены множества методов восстановления кишечной микрофлоры. По статистике дисбактериозом страдает более 90 % взрослого населения и около 95 % детей. Изучение роли кишечной микрофлоры в последние годы убедительно показало, что она является важнейшей составляющей защитного кишечного барьера, который осуществляет контроль над взаимодействием организма хозяина и внешней среды.

Нарушение состава микрофлоры человека, а следовательно, и ее функции, сопровождается не только развитием кишечных расстройств (диарея, запор, синдромы мальдигестии и мальабсорбции), но и негативным влиянием на общесоматические регуляторные процессы.

Так, дисбиозы кишечника различной локализации могут определять развитие или влиять на течение гиперхолестеринемии, коагулопатий, поражений суставов и системных заболеваний соединительной ткани, злокачественных новообразований желудка, толстой кишки, грудной железы, нарушений водно-солевого, углеводного и

пуринового обмена, острой мезентериальной ишемии, спонтанного бактериального перитонита, печеночной энцефалопатии, синдрома «трансплантат против хозяина».

Наличие дисбиотических нарушений может способствовать появлению нарушений менструального цикла и бесплодия, снижению эффективности гормональных противозачаточных средств, приводить к преждевременным родам, неонатальной анемии и кахексии, а также прогрессированию кариеса. Поэтому дисбиоз кишечника представляет

собой не только общемедицинскую, но и социальную проблему [2, 6].

Классификация

В МКБ-10 рубрика «дисбактериоз» отсутствует. По видимому, дисбактериоз по МКБ-10 можно шифровать как K63 – другие уточненные болезни органов пищеварения или A04 – другие бактериальные кишечные инфекции.

Для ориентировочной оценки степени выраженности дисбактериоза можно использовать классификацию В. Н. Красноголовец (см. табл.)

Степень выраженности дисбактериоза	Оценка степени выраженности дисбактериоза	Характер роста кишечной микрофлоры:	
		кишечной палочки	условно-патогенных микробов в ассоциации или в чистой культуре стафилококка, протей, дрожжеподобных грибов, лактозонегативных эшерихий и др.
Слабо выраженный	+	Уменьшение роста	Колонии занимают 1/4 чашки Петри
Умеренно выраженный	++	Уменьшение роста	Колонии занимают 1/2 чашки Петри
Выраженный	+++	Единичные колонии	Колонии занимают 3/4 чашки Петри
Резко выраженный	++++	Рост отсутствует	Колонии занимают всю чашку Петри
Нормальная микрофлора	-	Обильный рост	Единичные колонии

О степени дисбактериоза позволяет судить классификация В. М. Бондаренко [8]:

1 степень (латентная, компенсированная форма) – характеризуется незначительными изменениями в аэробной части микробиоценоза (увеличение или уменьшение количества эшерихий). Бифидо- и лактофлора не изменена. Как правило, кишечной дисфункции не наблюдается.

2 степень (субкомпенсированная форма) – на фоне незначительного снижения содержания бифидобактерий выявляются количественные и качественные изменения эшерихий и увеличение популяционного уровня группы условно-патогенных бактерий, псевдомонад и грибов рода *Candida*.

3 степень – значительно сниженный уровень бифидофлоры в сочетании со снижением содержания лактофлоры и резким изменением количества эшерихий. Вслед за снижением уровня бифидофлоры нарушается

состав микрофлоры кишечника, создаются условия для проявления агрессивных свойств условно-патогенных микроорганизмов.

4 степень – отсутствие бифидофлоры, значительное уменьшение количества лактофлоры и изменение содержания кишечной палочки (снижение или увеличение), возрастание числа облигатных, факультативных и не характерных для здорового человека видов условно-патогенных микроорганизмов в ассоциациях.

Некоторые авторы классифицируют дисбактериоз кишечника по виду доминирующего возбудителя:

- 1) стафилококковый;
- 2) клебсиеллезный;
- 3) протейный;
- 4) бактериоидный;
- 5) клостридиозный (*Cl. difficile*);
- 6) кандидомикозный;
- 7) смешанный.

Латентные и субкомпенсированные формы течения дисбактериоза более характерны для легких и среднетяжелых форм дизентерии и сальмонеллеза, постдизентерийных колитов. Декомпенсированный дисбактериоз отмечается при тяжелом и затяжном течении острых кишечных инфекций, сопутствующих патологии желудочнокишечного тракта, а также при неспецифическом язвенном колите, протозойных колитах [7].

Дисбактериоз кишечника обычно является **локализованным** патологическим процессом. Однако в ряде случаев возможна **генерализация** дисбактериоза. Генерализованная форма характеризуется бактериемией, возможно развитие сепсиса и септикопиемии [10].

Этиология дисбактериоза

К возникновению дисбактериоза приводят следующие состояния:

– социальные и биологические факторы (новые условия обитания, изменения питания, влияние экологически неблагоприятных факторов, чрезмерные и длительно не купирующиеся стрессы, болезни обмена веществ, наркомания и алкоголизм);

- антибиотикотерапия;
- недостаток в продуктах питания пищевых волокон;
- нарушения нормального продвижения кишечного содержимого, например, при стенозах, слепых петлях, множественных юнальных дивертикулах, или же при условиях, когда нарушается перистальтика кишок (например, при склеродермии);
- желудочная ахлоргидрия, поскольку желудочный сок обладает бактериальными свойствами;
- витаминная недостаточность;
- острые и хронические инфекционные болезни;
- нарушения процессов переваривания и всасывания; при данной патологии питательные вещества не расщепляются и не всасываются и поэтому становятся отличной питательной средой для развития микроорганизмов;
- избыточное употребление в пищу продуктов, способствующих брожению, гниению и развитию патогенной флоры;
- нарушения иммунного статуса различного генеза.



Схема. Патогенез дисбактериоза

Клиника

Клинические проявления дисбактериоза многообразны и неспецифичны. Наиболее часто встречающиеся симптомы можно объединить в следующие синдромы.

1. Диспептический синдром, характеризующийся аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, изжогой, срыгиваниями и рвотой, урчанием в кишечнике, металлическим вкусом во рту и метеоризмом, который в тяжелых

случаях может привести к перебоям в работе сердца [6].

2. Диарейный синдром, проявляющийся при усиленном брожении светлым с кислым запахом, кашицеобразным или жидким пенистым стулом; при выделении в высоких титрах протей – пенистым с резко неприятным запахом, желто-зеленым, иногда с прожилками крови стулом, учащенным до 6–8 раз в сутки; при наличии в кишечнике синегнойной палочки стулом со специфическим запахом и прожилками сине-зеленого гноя; при ассоциативном дисбактериозе учащенным до 10–12 раз в сутки водянистым стулом. У детей старшего возраста нередко диарея чередуется с запорами.

3. Болевой синдром, выражающийся монотонными тянущими или распирающими болями в животе, усиливающимися во второй половине дня [11].

4. Аноректальный синдром, развивающийся при длительной антибактериальной терапии и проявляющийся тупой болью в аноректальной области, зудом и жжением в области ануса и промежности, тенезмами. Ему часто предшествует повышение температуры.

5. Интоксикационный синдром, характеризующийся вялостью, снижением аппетита, субфебрилитетом.

6. Синдром нарушенного кишечного всасывания, отражением которого служат медленное нарастание массы тела, клинические признаки дефицита железа, кальция и витаминов; при нарушении всасывания моносахаров – развитие бродильной диспепсии, жиров – стеатореи.

7. Синдром витаминной недостаточности. При дисбактериозах наиболее выражен гиповитаминоз витамина В [13].

Диагностика

С целью диагностики дисбактериоза кишечника выполняются: посев кала на дисбактериоз, копрограмма, дыхательные тесты, бактериологическое исследование тощекишечных биоптатов, соскоба, аспирата.

Верификация дисбактериоза базируется чаще всего на микробиологическом исследовании фекалий. В связи с этим выделяют следующие микробиологические критерии кишечного дисбиоза:

- снижение содержания полноценной кишечной палочки;

- увеличение количества кишечной палочки с измененными биологическими свойствами (сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных, безиндолных);

- появление гемолитической кишечной палочки и стафилококков, отсутствующих в норме;

- изменение соотношения между аэробной и анаэробной микрофлорой;

- снижение содержания или исчезновение бифидобактерий;

- изменение соотношения между облигатными и факультативными микроорганизмами;

- наличие условно патогенных энтеробактерий;

- миграция микрофлоры за границы привычной зоны обитания (синдром избыточной колонизации тонкой кишки) [14].

Лечение

К общим мероприятиям по устранению дисбиоза кишечника различного генеза и характера относят диетические рекомендации, особенности которых определяются ведущим клиническим синдромом (диарея/запор/метеоризм/абдоминальные боли/синдром мальабсорбции). Особую роль в коррекции дисбиотических нарушений I и II степени в последнее десятилетие отводят так называемому функциональному питанию.

Впервые термин «**функциональное питание**» получил официальное признание в 1989 г. в Японии как обозначающий новое научно-прикладное направление, возникшее в результате достижений медицинских и пищевых биотехнологий. В европейской и североамериканской научной литературе в качестве синонимов используются термины

Probiotik food, Functional food, Nutraceuticals, Pharmafoods, обозначающие разнообразные пищевые субстанции, рекомендуемые для употребления как в медицине, так и в повседневной жизни для профилактики и лечения многих заболеваний [7].

Функциональное питание включает, прежде всего, натуральные продукты растительного, животного и микробного происхождения, содержащие бифидо- и лактобактерии, пищевые волокна, естественные антиоксиданты, пектины, протеины, витамины, минеральные вещества (хлеб ржаной и отрубной, овсяная крупа, ячневая крупа, гречневая ядрица, морковь, клюква, грибы, перловая крупа, картофель, соевое молоко, кисломолочные продукты и т. д.) [14].

Фармакологические подходы, направленные на устранение избыточного бактериального роста тонкой кишки и/или восстановление нормальной микрофлоры толстой кишки, включают:

1) дифференцированное применение фармабиотиков – препаратов, способных оказывать положительное влияние на состав кишечной микрофлоры, которые подразделяют на про-, пре- и синбиотики;

2) антибактериальную терапию.

Одним из наиболее распространенных направлений коррекции кишечных дисбиозов различной локализации является использование фармабиотиков, имеющих различный состав и механизмы действия. При этом выделяют фармпрепараты, содержащие [1, 8]:

– отдельных представителей кишечной микрофлоры в живом виде – пробиотики;

– бактериальные компоненты, такие как ДНК, биологически активные метаболиты бактериального – происхождения, пищевые компоненты – пребиотики;

– комбинацию пре- и пробиотиков – синбиотики;

– трансгенные непатогенные бактерии (например, *Lactococcus lactis*) [14].

Классическим пребиотиком, широко используемым в клинической практике, является лактулоза, которая представляет со-

бой дисахарид, синтезированный из лактозы (молочного сахара).

Лактулоза, являясь для сахаролитических лакто- и бифидобактерий идеальным питательным субстратом, избирательно стимулирует их рост и функциональную активность, благоприятно влияет на бактериальный состав и микроэкологию толстой кишки, а также подавляет рост условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida* [5, 8].

Пробиотики. Наиболее часто в качестве пробиотиков используют некоторые виды молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium*), сахаромецетов (*Saccharomyces cerevisiae*), кишечной палочки (*E. coli*), а также отдельные разновидности бацилл (*Bacillus*). Указанные микроорганизмы не только могут быть представлены в виде лекарственных бактериальных препаратов (истинные пробиотики), но и часто используются в виде биологически активных добавок. Предпочтение, отдаваемое пробиотикам, содержащим молочнокислые бактерии *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, обусловлено их резистентностью к действию желудочного сока, желчи и ферментам поджелудочной железы, а также легкостью, с которой они колонизируют слизистую оболочку кишечника [10].

Спорообразующие бактерии Bacillus clausii относят к категории пробиотиков-биоэнттеросептиков, и они широко используются для восстановления качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [12, 14]. *Bacillus clausii* относятся к роду строго аэробных или факультативно анаэробных грамположительных палочковидных бактерий (бацилл), образующих термоустойчивые эндоспоры. Типичными представителями этой группы также являются *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus cereus*.

Bacillus clausii (в частности, препарат *энтерожермина*) назначается внутрь натошак в следующих дозировках: дети от 28 дней до 16 лет – по 1 флакону 1–2 раза в день; дети старше 16 лет и взрослые – по 1 флакону или

1 капсуле 2–3 раза в день. Продолжительность лечения осуществляется до наступления отчетливого клинического эффекта [10].

Синбиотики – комплексные фармабиотики, содержащие как пробиотики, так и пребиотики. В основу классификации синбиотиков положен принцип композиционного набора, согласно которому выделяют двухкомпонентные (содержат один вид микроорганизмов + пребиотик/и), поликомпонентные (содержат 2 и более штамма одного вида микроорганизмов + пребиотик/и) и комбинированные (содержат микробы разных видов и штаммов + пребиотик/и) фармпрепараты.

Антибактериальная терапия

Антибактериальные препараты, занимающие первостепенное место в лечении дисбиоза кишечника, относятся к разряду кишечных антисептиков, отличающихся от системных антибиотиков отсутствием всасывания в пищеварительном канале. Это свойство составляет преимущество по сравнению с системно действующими антибактериальными препаратами благодаря: 1) возможности непосредственного воздействия на микрофлору тонкого кишечника как очага инфекции; 2) низкой частоте системных побочных эффектов; 3) отсутствию лекарственного взаимодействия; 4) низкому риску формирования резистентных к ним штаммов патогенных микроорганизмов [1, 13].

К современным кишечным антисептикам относят рифаксимин, нифуроксазид и др. Считают также возможным при дисбиозе кишечника назначение системных антибактериальных препаратов широкого спектра (тетрациклин, доксициклин, амоксициллин, метронидазол, ципрофлоксацин, кларитромицин и др.). Все эти антибактериальные препараты назначаются перорально. Продолжительность приема препарата – 7 дней. Возможно проведение 2 или 3 курсов антибактериальной терапии.

Показаниями к назначению кишечных антисептиков являются синдромы тонкокишечного дисбиоза и дисбиоз толстой кишки

III–IV степени. Предпочтительнее антибактериальные препараты, которые оказывают минимальное влияние на облигатную флору, но подавляют рост протей, стафилококков, дрожжевых грибов и других агрессивных микробов [13].

Одним из высокоэффективных и безопасных невсасывающихся антибиотиков, отвечающих вышеуказанным требованиям, нашедшим широкое применение при лечении инфекционных поражений тонкого кишечника, является альфа нормикс (**рифаксимин**), который оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез РНК бактерий в результате связывания 3-й единицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий. Спектр антибактериальной активности препарата отличается значительной широтой и включает грамположительные аэробные бактерии: *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* (включая *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus spp.*; грамотрицательные аэробные бактерии: энтеропатогенные штаммы *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*, *Helicobacter pylori spp.*; грамположительные анаэробные бактерии: *Clostridium spp.* (включая *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*), *Peptostreptococcus spp.*; грамотрицательные анаэробные бактерии *Bacteroides spp.* (включая *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium nucleatum* [13].

Показаниями к применению **рифаксимины** служат:

- инфекционная диарея (включая диарею путешественника, при которой с 2004 г. рифаксимин зарегистрирован FDA США как препарат первой линии);
- синдром избыточного бактериального роста в кишечнике;
- дивертикулез толстого кишечника;
- воспалительные заболевания кишечника;
- печеночная энцефалопатия;
- профилактика инфекционных осложнений после колоректальных хирургических вмешательств.

Альфа нормикс может быть эффективным (необходимы дополнительные исследо-

вания) также при инфекции *Helicobacter pylori*; колите, вызванном *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит); острым панкреатите, ряде экстрадигестивных заболеваний (инфекции кожи, бактериальный вагиноз, болезни пародонтита); в качестве средства профилактики спонтанного бактериального перитонита у больных с асцитом на фоне цирроза печени; энтеропатиях, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Эффективность альфа нормикс при синдроме избыточного бактериального роста в тонком кишечнике достигается в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Безопасность применения альфа нормикс подтверждена для всех категорий пациентов, в том числе для детей. В связи с низкой биодоступностью препарата и отсутствием генотоксического воздействия в исследованиях как *in vitro*, так *in vivo* альфа нормикс (**рифаксимин**) был разрешен FDA США к применению у беременных с негенерализованной инфекцией. Альфа нормикс (**рифаксимин**) не абсорбируется и не метаболизируется в кишечном тракте, риск гепатотоксичности или системной кумуляции при его применении отсутствует, что позволяет назначать препарат пациентам с печеночной или почечной недостаточностью [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова Н. А. Невсасывающиеся (кишечные) антибактериальные препараты в гастроэнтерологии: спектр применения рифаксимины / Н. А. Агафонова // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 61–66.
2. Барышников, Н. В. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки / Н. В. Барышников, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // Вестник Клуба панкреатологов. – 2009. – № 1 (2). – С. 86–90.
3. Бондаренко, В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / Под ред. А. В. Калинина и А. И. Хазанова. – М.: Миклош, 2009. – 600 с.
5. Зрячкин Н. И. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков / Н. И. Зрячкин // Фарматека. – 2007. – № 2 (137). – С. 58–61.
6. Калинин, А. В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей / А. В. Калинин, А. И. Хазанов. – М.: Миклош, 2007. – С. 256–268.
7. Ливзан, М. А. Пробиотики в практике врача-терапевта / М. А. Ливзан, М. Б. Костенко // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 50–52.
8. Можина Т. Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) / Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1(45). – С. 1–13.
9. Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении): Лекция для врачей / Г. В. Римарчук [и др.]. – М., 2009. – 32 с.
10. Передерий, В. Г. Синдром раздраженной кишки как самостоятельный диагноз и одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, С. В. Скопиченко. – К., 2007. – С. 114–132.
11. Скрипник И. Н. Функциональная роль микробиоты кишечника и дифференцированные подходы к коррекции нарушений микробиоценоза / И. Н. Скрипник // Здоров'я України. – 2009. – № 6(1). – С. 51–53.
12. Христич Т. Н. Значение микрофлоры кишечника и новые возможности коррекции микробиоценоза / Т. Н. Христич // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 16 (290). – С. 10–11.
13. Шептулин, А. А. Современные возможности применения рифаксимины в гастроэнтерологии / А. А. Шептулин, Э. А. Торрес // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 5. – С. 17–22.
14. Probiotics and prebiotics / Guarner F. [et al.] // World Gastroenterol. Organisation Practice Guideline. – 2008. – http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf.