

# Ятрогенный дисбиоз кишечника у гастроэнтерологических больных

К.м.н. С.Ю. Сереброва

ММА имени И.М. Сеченова

Сегодня на фоне неуклонного роста заболеваемости различными болезнями желудочно-кишечного тракта, изменяющейся экологии, применения новых технологий в пищевой промышленности, расширения показаний к применению антибактериальной терапии уровень обсуждения проблемы изменений микробиоценоза кишечника представляется недостаточным. Между тем количественный и качественный состав микробных ассоциаций подвергается существенным изменениям под действием огромного количества внешних и внутренних факторов. Каковы последствия нарушений динамического равновесия симбиотической микрофлоры?

Известно, что количество кишечных микроорганизмов на порядок превышает число собственных клеток организма хозяина, что дает повод утверждать, что это – особая, весьма сложная и еще недостаточно изученная система [16,4].

Распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте неравномерно: каждому отделу свойственен свой, относительно постоянный состав микробных ассоциаций. В желудке и проксимальных отделах тонкой кишки микроорганизмов содержится относительно мало, чему способствуют бактерицидные свойства слюны и особенно соляной кислоты желудка. Тем не менее в желудке присутствуют устойчивые в кислой среде стафилококки, стрептококки, молочнокислые бактерии, грибы. В норме доминируют стрептококки и лактобактерии при отсутствии облигатно-анаэробных бактерий и энтеробактерий. В последние десятилетия активно обсуждаются проблемы персистенции на слизистой оболочке антрального отдела желудка *Helicobacter pylori*, принимающего участие в патогенезе ряда серьезных гастроэнтерологических заболеваний.

В проксимальных отделах тонкой кишки микроорганизмов еще меньше, чему, кроме барьерной функции кислой среды желудочного содержимого, способствуют бактерицидные свойства желчи, микробный антагонизм кислотофильной флоры илеоцекального отдела к бактериям толстого кишечника. При патологических состояниях, связанных со снижением кислотопродукции в желудке (ахлоргидрия, гипоацидный и анацидный гастриты, состояние после резекции желудка и т.д.), наблюдается заселение различными микроорганизмами проксимальных отделов тонкого кишечника.

В дистальных отделах тонкой кишки увеличивается бактериальная плотность микрофлоры, причем пристеночная микрофлора превалирует над внутрипросветной, а количество аэробных и анаэробных бактерий становится равным. Существенно количество широко распространенных в окружающей среде актиномицет и близких к ним микроорганизмов, роль которых в продукции витаминов и веществ, обеспечивающих колонизационную резистентность, весьма значительна [15].

Наиболее богата микрофлора толстая кишка: 30% от сухой массы фекалий составляют микроорганизмы. Состав микрофлоры толстого кишечника исключительно разнообразен

[1,5]. Известно приблизительно 500 видов микроорганизмов, его населяющих. Однако представления о микробиологическом благополучии обычно строятся на основе изучения нескольких наиболее распространенных представителей микрофлоры. Анаэробами являются бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды, вейонеллы, пептострептококки, клостридии. Аэробы представлены кишечной палочкой, лактозонегативными энтеробактериями (протей, энтеробактер, цитробактер и т.д.), энтерококками, стафилококками, дрожжеподобными грибами. Количество бактериальных клеток к низележащим отделам увеличивается, внутрипросветная флора начинает доминировать над пристеночной [7]. Состав микробных популяций в разных биотопах ЖКТ различен, но все компоненты экосистемы находятся в состоянии симбиоза, поддерживая в ней динамическое равновесие (табл. 1).

Качественные или количественные нарушения нормальной микрофлоры в зарубежной литературе обозначаются как микробиологические нарушения. В нашей стране их принято называть дисбактериозом. Хотя этот термин не очень удачен, адекватного аналога ему пока не найдено. Для российских клиницистов он традиционен и понятен, ассоциируясь именно с микробиологическими нарушениями разных биотопов. Поэтому в отраслевом стандарте по микробной экологии желудочно-кишечного тракта сохранен термин «дисбактериоз», как исторически сложившийся, хотя и спорный [4]. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника – это не только количественное и качественное изменение кишечной микрофлоры. Согласно отраслевому стандарту под **дисбактериозом кишечника** понимают клинко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций и характеризующийся:

- симптомами поражения кишечника;
- изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры;
- транслокацией различных микроорганизмов в несвойственные биотопы;
- избыточным ростом микрофлоры.

В настоящее время как в зарубежной, так и в отечественной литературе широко употребляется термин «**синдром избыточного бактериального роста**» (*bacterial overgrowth syndrome*) по отношению к тонкой кишке. Следует отметить, что он не является полным аналогом понятия «дисбактериоз». Термин обозначает один из его вариантов – транслокацию условно-патогенной микрофлоры в тонкую кишку из других биотопов с последующим ее ростом и развитием и повышением содержания бактерий в тонкой кишке с 104/мл (тощая кишка) до 106/мл и выше [4].

Дисбиоз кишечника всегда является вторичным состоянием и, следовательно, требуется поиск первопричины. Ведущая роль в его формировании принадлежит нарушению популяционного уровня бифидо- и лактобактерий. При развитии микробиологических и иммунных нарушений в организме селективное преимущество приобретают условно-патогенные микробы, среди которых обнаруживаются кло-

ны, несущие гены лекарственной устойчивости и генетические детерминанты так называемых «островов» патогенности, ассоциированные с адгезивными, цитотоксическими и энтеротоксическими свойствами бактерий [5]. Продукты метаболизма условно-патогенной микрофлоры (индол, скатол, сероводород и др.) и токсины снижают детоксикационную способность печени, усугубляют симптомы интоксикации, подавляют регенерацию слизистой оболочки, способствуют образованию опухолей, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспепсического синдрома. Воздействие бактериальных токсинов приводит к увеличению проницаемости слизистого барьера и повреждению эпителия слизистой оболочки кишечника [9]. Проникшие через поврежденные мембраны энтероцитов макромолекулы нерасщепленных белков и сахаров являются причиной аллергических реакций и пищевой непереносимости.

Наблюдаемое в настоящее время увеличение частоты и тяжести острых инфекционных заболеваний, торпидное течение и хронизация воспалительного процесса объясняются некоторыми исследователями сопутствующим дисбактериозом [4].

Значительные качественные и количественные изменения в составе нормальной микрофлоры могут быть вызваны действием различных стрессовых факторов, широким и бесконтрольным применением антибактериальных препаратов, лучевой и гормональной терапией, гнойно-воспалительными процессами и т.д. [4,13]. Существуют и другие факторы, способствующие избыточному росту микрофлоры в тонкой кишке: применение препаратов, блокирующих кислотопродукцию в желудке, атрофический гастрит, дивертикулиты тонкой кишки, кишечная непроходимость, нарушения моторики кишки и т.д. [8].

Развитие собственно кишечных симптомов, ассоциированных с микробиологическими изменениями в толстой

кишке и/или избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, не всегда коррелирует со степенью микробных нарушений и зависит от компенсаторных возможностей организма. Нарушение микробной экологии на уровне только толстой кишки может не иметь никаких клинических проявлений, в то же время повышение содержания бактерий в тонкой кишке до 10<sup>6</sup>/мл и выше имеет четко выраженную клиническую составляющую – диарею с возможным развитием мальабсорбции [4].

Одной из основных причин развития дисбиоза кишечника сегодня справедливо называют антибиотикотерапию, которая широко используется при лечении множества гастроэнтерологических заболеваний.

По своей распространенности, клинической и социальной значимости язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время занимает лидирующие позиции в плане изучения этиологии, патогенеза и возможностей терапевтического и хирургического подходов к лечению. В последние десятилетия активно обсуждается роль инфекционного фактора в развитии данного заболевания, а антихеликобактерная терапия является основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых состояний, что отражено в международных соглашениях (Маастрихтские соглашения 1–3, соответственно 1996, 2000 и 2005 годы) [12]. Хорошо известно, что состав мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны не ограничивается только хеликобактериями, а включает в себя еще до 12–14 различных видов микроорганизмов [20]. При обострении хронического гастрита и рецидиве язвенной болезни из биоптатов слизистой оболочки высевается до 22 видов различных микроорганизмов, обладающих выраженной ферментативной и цитотоксической активностью, что укладывается в избыточный рост мукозной флоры, способствующей развитию воспалительно-некротических и торможению

**Таблица 1. Функции нормальной микрофлоры кишечника [2,4,10,28,32,33]**

Метаболическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Расщепление сложных органических веществ, в том числе, целлюлозы;</li> <li>– индукция ферментов ЖКТ;</li> <li>– регуляция уровня липидов (холестерина);</li> <li>– участие в конъюгации и рециркуляции желчных кислот;</li> <li>– синтез аминокислот (аргинина, триптофана, тирозина, цистеина и др.), витаминов (группы В, К, аскорбиновой кислоты), КЖК, биогенных аминов (гистамина, серотонина, пиперидина, ГАМК), гормонально-активных веществ (норадреналина, стероидов), антиоксидантов (витамина Е, глутатиона);</li> <li>– улучшение всасывания кальция, витамина D и железа (кислая среда);</li> <li>– регуляция гомеостаза (метаболические функции сахаролитической микрофлоры), вместе с КЖК всасываются ионы натрия, калия, хлора и вода.</li> </ul>
Защитная	<ul style="list-style-type: none"> <li>– инактивация энтерокиназы и щелочной фосфатазы;</li> <li>– антитоксическое и сорбционное действие;</li> <li>– колонизационная резистентность: синтез КЖК, других органических кислот (молочной, уксусной, муравьиной, янтарной), регулирующих pH (подавление гнилостной и патогенной флоры), лизоцима (мурамидазы), перекиси водорода и антибиотикоподобных пептидов-микроцинов, индукция синтеза иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона, цитокинов. Пропионовая кислота блокирует адгезию;</li> <li>– иммуномодулирующие свойства;</li> <li>– антимутагенная и антиканцерогенная активность (гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, деконъюгации желчных и гидроксирования жирных кислот, инактивации гистамина, ксе нобиотиков и канцерогенов). Масляная кислота препятствует появлению и росту раковой опухоли прямой кишки;</li> <li>– противовирусное действие (в частности, подавление репликации вирусов герпеса и цитомегаловируса).</li> </ul>
Трофическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>– при распаде КЖК образуется много энергии (автономный источник энергии для кишечного эпителия);</li> <li>– пропионовая кислота регулирует микроциркуляцию в слизистой оболочке, участвует в глюконеогенезе и синтезе биогенных аминов;</li> <li>– КЖК (масляная кислота) – регулятор пролиферации и дифференцировки эпителия толстой кишки.</li> </ul>
<p>КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты: уксусная, пропионовая, масляная, изомаляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая.</p>	

нию репаративных процессов. Эти данные, конечно, свидетельствуют о необходимости ликвидации избыточного роста микрофлоры и восстановления нормального микробиоценоза гастродуоденальной зоны. Изучение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам позволило показать, что ампициллин, амоксициллин, офлоксацин, кларитромицин, гентамицин подавляют рост 16–20 видов микроорганизмов и 100% штаммов *H. pylori*, а норфлоксацин, цiproфлоксацин, хлорамфеникол и тетрациклин – 17–20 видов и 71,4–76,2% *H. pylori*. Однако после проведенного курса антибактериальной терапии названными препаратами определяется требующий коррекции дефицит лактобактерий.

Тем не менее базисная терапия при язвенной болезни включает использование антисекреторного (ингибитора протонного насоса) и антибактериального (макролидов, полусинтетических пенициллинов, нитрофуранов) компонентов [12]. Некоторые схемы предполагают прием вместо антисекреторного средства висмутсодержащего препарата. Согласно итоговому документу Маастрихтского соглашения – **2 язвенная болезнь, независимо от фазы заболевания, является основным показанием к антихеликобактерной терапии**. Кроме того, такими показаниями назывались хронический антральный гастрит, атрофический гастрит, MALT-ома, состояние после резекции желудка по поводу рака. Эрадикация считалась необходимой у ближайших родственников больных раком желудка. Более того, проведение антихеликобактерной терапии допускалось по желанию пациента и при отсутствии клиники заболевания. Причем протоколом в принципе допускалось назначение эрадикационных схем без предварительного эндоскопического лечения. *H. pylori*-позитивным пациентам с функциональной диспепсией также рекомендовано проведение эрадикационной терапии, так как это приводит к длительному улучшению самочувствия и является профилактикой язвенной болезни [21].

Терапия первой линии, согласно этим протоколам, включает 7-дневное применение ингибиторов протонной помпы (или ранитидин висмут цитрата) в стандартной дозе 2 раза в сутки; кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазола 500 мг 2 раза в сутки. При отсутствии эрадикации рекомендовано назначение терапии второй линии: ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в сутки + висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки. В 2005 году были разработаны дальнейшие рекомендации по лечению *H. pylori*-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта, получившие название «Маастрихт-3». Они предполагают увеличение длительности антихеликобактерной терапии до 14 дней, расширение показаний к проведению эрадикации (длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов протонной помпы (ИПП) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), квадротерапия в качестве схемы первой линии может назначаться при наличии в данном регионе резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* более 10% и к метронидазолу более 40%. Одновременное применение двух и более антибактериальных препаратов не может не оказывать влияния на микробиоценоз кишечника, особенно если он исходно нарушен (что

наблюдается у подавляющего большинства больных). Учитывая это, схемы антихеликобактерной терапии при лечении данной патологии необходимо подбирать таким образом, чтобы, помимо достижения необходимого уровня эрадикации *H. pylori*, антибактериальные препараты, входящие в их состав, были активны и в отношении условнопатогенной микрофлоры [24,26].

Антибиотикорезистентность является одной из наиболее важных проблем, возникающих при применении антибактериальных препаратов. Ее развитие наблюдается не только у микроорганизмов, на которые направлено действие препарата, но и у представителей сапрофитной микрофлоры. Показано, что применение наиболее распространенной комбинации препаратов для эрадикации *H. pylori* (кларитромицин, метронидазол и омепразол) способствует появлению высокорезистентных, персистирующих не менее 3 лет, штаммов энтерококков [31]. В исследовании [26], где проводилась 7-дневная эрадикационная терапия с применением 1 г амоксициллина или 250 мг кларитромицина (доза, в 2 раза меньше рекомендуемой), 20 мг омепразола и 400 мг метронидазола 2 раза в сутки, изучался состав микрофлоры до и после эрадикационной терапии. В обоих случаях были выявлены значительные изменения нормальной микрофлоры: обнаруживался резистентный к антибиотикам стрептококк, в группе, где пациенты принимали амоксициллин, выявлен избыточный рост и колонизация желудка резистентными энтеробактериями с повышенной продукцией  $\beta$ -лактамаз. В целом была отмечена выраженная супрессия анаэробной микрофлоры. При применении кларитромицина выявлены кларитромицин-резистентные бактерии. Было обнаружено, что эрадикационная схема, включающая кларитромицин, хотя и эффективнее, но обладает более выраженным подавляющим действием в отношении нормальной микрофлоры.

Известно, что при приеме антисекреторных препаратов (блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы) устраняется барьерная функция кислого желудочного содержимого для патогенной микрофлоры [8,19,27]. На фоне применения омепразола наблюдается избыточный рост в тонкой кишке *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Enterococcus*, *Lactobacillus bifidus*, *Bacteroides vilgatus*, *Bacteroides uniformis*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium parvum*, *Corynebacterium granulosum* [19,34]. Возникновение острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, кроме язвенной болезни, может быть связано с рядом стрессовых факторов и заболеваний: травмой, ожогами, обширным хирургическим вмешательством, сепсисом, сердечной, легочной, печеночной, почечной недостаточностью. Применение НПВП, кортикостероидов, дигиталиса и др. также может вызвать повреждение слизистых оболочек гастродуоденального тракта, при этом лечебная тактика практически всегда будет основана на подавлении кислотной продукции.

Другой частой причиной (порой безосновательной) для назначения антибактериальных препаратов являются **острые кишечные инфекции** (ОКИ). Из-за незнания особенностей патогенеза и клиники заболеваний, относящихся к этой довольно большой группе, имеют место многочисленные случаи бесконтрольного применения антибиотиков, особенно при лечении сальмонеллеза и пищевых токсикоинфекций. При этом чаще применяются антибиотики широ-



кого спектра действия. Часто при нетяжелых формах заболевания наблюдаются случаи самолечения. Однако хорошо известно, что у больных, перенесших острую кишечную инфекцию, клиническое выздоровление может не означать завершения патологического процесса в слизистой оболочке. Более чем у 30% больных развиваются хронические заболевания кишечника, наблюдается рост числа затяжных и хронических форм инфекций, повышается вероятность развития дисбиоза кишечника [14]. Некоторые авторы считают, что применение антибиотиков целесообразно лишь при генерализованной форме сальмонеллеза и при нозокомиальном сальмонеллезе [18,25]. В других случаях сальмонеллеза, а также при неосложненном течении ОКИ нешигеллезной и нехолерной этиологии антибиотики не показаны.

**Иерсиниоз** – острое инфекционное заболевание с первичным поражением кишечника и склонностью к генерализованному течению и системным проявлениям [17]. Иерсиниозный илеит представляет собой значительную проблему для диагностики. Илеоцекальный отдел место формирования патологического процесса при целом ряде воспалительных болезней кишечника. Диагноз иерсиниозного илеита устанавливают на основании клинической картины (боли в правой подвздошной области, понос, повышение температуры тела), морфологических изменений (воспаление слизистой оболочки кишечника и узловой лимфоидной гиперплазии), бактериологического или серологического подтверждения иерсиниозной инфекции. Таким образом, жалобы больных неспецифичны, постановка диагноза требует применения специальных методов исследования. Поэтому больные с иерсиниозным илеитом часто являются пациентами терапевтических отделений, этим больным предварительно проводятся курсы соответственно нерациональной антибиотикотерапии, а правильный диагноз часто устанавливается при лишь затяжном и хроническом течении.

Дисбиоз закономерно развивается при состояниях, сопровождающихся хронической диареей [3]. Она является следствием значительного количества заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (болезнь Менетрие, Крона, Уиппла, язвенный колит, лучевой колит, лимфома кишечника, абдоминальная форма лимфогранулематоза, кишечные инфекции), наследственных ферментопатий. В развитии хронической диареи следует отметить также роль ишемического и радиационного энтеритов, паразитарных инвазий, ятрогенных (лекарственных) энтеритов после применения антибактериальных и слабительных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов [3,9]. Упорная диарея, возникающая при применении ингибиторов протонной помпы, может быть связана с развитием колита (лимфоцитарного и коллагенозного) [19].

Длительный прием слабительных средств (препаратов сенны, коры крушины, ревеня, бисакодила, оксифенизиата) повреждает межклеточные соединения и клеточные мембраны, увеличивает проницаемость слизистой оболочки, десквамацию эпителия. Следствием этого является диарея с дегидратацией, гипокалиемией, гипонатриемией, синдромом мальабсорбции. Описаны необратимые изменения различных отделов слизистой оболочки кишечника [9].

НПВП (индометацин, диклофенак, ибупрофен, пироксикам), глюкокортикостероиды снижают протективные свойства пристеночной слизи кишечника, способствуя потере белка, образованию язв, возникновению перфораций и крово-

течений [9]. Это имеет особое значение при наличии у пациента сочетанной патологии. Например, частота развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, требующей назначения антибиотикотерапии, при бронхиальной астме, по мнению некоторых авторов, составляет 25,4% [21].

Тяжелой, нерешенной проблемой являются неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, в том числе в плане развития дисбиоза кишечника как следствия течения воспалительного процесса, так и проявления нежелательных эффектов лекарственных средств. Известно негативное влияние глюкокортикостероидов на нормальную микрофлору кишечника. Некоторыми исследователями [30] показано, что на фоне приема сульфасалазина наблюдаются серьезные изменения фекальной микрофлоры с сокращением количества *Escherichia coli* и *Bacteroides*. Эффект сульфасалазина на микрофлору тонкой кишки описан как незначительный.

Диарея, ассоциированная с применением антибиотиков, причиной которой является дисбиоз кишечника, развивается у 2,6 – 26% пациентов, получавших клиндамицин, линкомицин, ампициллин, рифампицин и цефалоспорины [29]. Причиной такой диареи являются микроорганизмы, способные усиливать секрецию ионов и воды или повреждать стенку кишки. При этом морфологические изменения в слизистой оболочке кишечника чаще всего отсутствуют. В более тяжелых случаях выявляют три типа изменений: 1) катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки; 2) эрозивно-геморрагическое поражение; 3) псевдомембранозное поражение. Применение антибиотиков широкого спектра действия способствует избыточному росту клостридий, вырабатывающих энтеротоксины А и В. Они вызывают отек слизистой оболочки кишки и изъязвление – псевдомембранозный энтероколит с тяжелыми проявлениями: диареей, иногда кровотечением, интоксикацией, высокой температурой тела, лейкоцитозом [9].

Эндоскопическая картина **псевдомембранозного колита** характеризуется отеком слизистой оболочки, наличием преимущественно в дистальных отделах ободочной и прямой кишок спаянных со слизистой оболочкой «мембран» (бляшковидных, лентовидных и сплошных). При гистологическом исследовании обнаруживают субэпителиальный отек с круглоклеточной инфильтрацией собственной пластинки, капиллярные стазы. При образовании псевдомембран видны экссудативные инфильтраты, «сепарирующие» эпителий от подлежащих тканей. Эпителий местами отсутствует. Протяженность поражения может быть различной.

**Кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения** – яркий пример оппортунистической инфекции, «иммунологическая драма» [22]. В связи с большой распространенностью в природе грибов рода *Candida* транзитное носительство значительно распространено. *Candida spp.* не представляют серьезной угрозы здоровью иммунокомпетентного человека, однако при нарушениях в системе антимикробной защиты наблюдается значительный рост заболеваемости кандидозом. *Candida spp.* способны к адгезии и инвазии с последующим цитолизом ткани, а затем к лимфогематогенной диссеминации. Из факторов агрессии и патогенности микроорганизмов у кандид обнаруживают ферментные (плазмокоагулазы), неферментные белки (эндотоксин), полисахариды, глюкоконыогаты, свободные липиды. *Candida spp.* способны к инвазии слизистых оболочек, представленных, в первую очередь, плоским эпителием,

реже – однослойным цилиндрическим. Парадокс заключается в сложности для *Candida spp.* инвазировать цилиндрический эпителий, хотя он однослойный, поэтому инвазивный микотический процесс, часто наблюдаемый в полости рта, пищевода, гораздо реже наблюдается в желудке и кишечнике. Инвазия связана с трансформацией гриба рода *Candida* в нитчатую (псевдомицелий) форму. При отсутствии подобных изменений говорят о кандидоносительстве.

При неинвазивной форме кандидоза происходит контакт поверхностных, корпускулярных антигенов, первичных метаболитов гриба с иммунокомпетентными клетками с образованием повышенного количества IgE и сенсibilизированных лимфоцитов. Это может привести к развитию бронхиальной астмы, атопического дерматита, крапивницы. При резорбции в кишечнике продуктов метаболизма гриба его плазмокоагулаза, протеазы, липофосфорилазы, гемолизин и эндотоксины могут вызвать специфическую интоксикацию и вторичный иммунодефицит. Наконец, за счет взаимодействия с нормальной и условно-патогенной микрофлорой *Candida spp.* могут индуцировать дисбиоз и микст-инфекцию слизистых оболочек.

Выделяют 3 формы кандидоза кишечника:

- инвазивный,
- фокальный,
- неинвазивный (кандидозный дисбиоз).

Иногда язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и неспецифический язвенный колит могут осложняться кандидозом. При этом инвазия псевдомицелия *Candida spp.* происходит исключительно в участках кишечника, деэпителизированных вследствие основного заболевания (фокальный кандидоз). Во врачебной практике чаще встречается дисбиоз кишечника с избыточным ростом *Candida spp.*

Следует обратить внимание на проблему перианального кандидодерматита. Так как основной жалобой при данной патологии является рецидивирующий анальный зуд, обычно пациенты обращаются именно к гастроэнтерологу.

Часто кандидоз органов пищеварения протекает в виде микст-инфекции: *Candida*-бактериальной, *Candida*-герпетической, *Candida*-протозойной, что делает клиническую картину заболевания довольно вариабельной.

В настоящее время коррекция нарушенного микробиоценоза кишечника состоит из 3 этапов:

- селективная деконтаминация;
- заместительная терапия;
- стимуляция роста нормальной микрофлоры.

Санация кишечника от условно-патогенной микрофлоры с помощью антибиотиков (основных виновников подавления нормальной микрофлоры) должна применяться при дисбиозе кишечника для подавления избыточного бактериального роста микрофлоры по абсолютным и относительным показаниям. Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков являются бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса. Применяют антибиотики широкого спектра действия. Относительные показания к применению антибиотиков: хронические диарейные заболевания с избыточным бактериальным ростом патогенной микрофлоры в тонкой кишке (пострезекционный синдром, спаечная болезнь, общая вариабельная гипогаммаглобулинемия, целиакия с торпидным течением и др.). Лечение следует начинать с применения кишечных антисептиков, которые в меньшей степени подавляют рост симбиотной микробиоты. При дисбиозе толстой кишки антибактериальные препараты не показаны. В любом случае коррекцию дисбиоза следует проводить на фоне патогенетической терапии заболевания, ставшего причиной дисбиоза.

Селективная деконтаминация принципиально направлена на уничтожение патогенной и условнопатогенной флоры и защиту организма хозяина от заражения экзогенными бактериями. С этой целью применяются средства, обладающие селективной антибактериальной активностью: специфические бактериофаги (стафилококковый бактериофаг, коли-протейный бактериофаг, пиобактериофаг поливалентный, бактериофаг клебсиелл поливалентный), пробиотики, содержащие активные антагонисты патогенной и условнопатогенной микрофлоры [6, 23].

Для коррекции дисбиозов кишечника применяют препараты на основе микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры человека, так называемых **эубиотиков (пробиотиков)**. Популярными стали пробиотики, изготовленные на основе бифидобактерий и лактобактерий (би-

**Таблица 2. Состав основных биопрепаратов**

Монокомпонентные препараты	
Бифидумбактерин	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
Лактобактерин	<i>Lactobacillus plantarum</i>
Колибактерин	<i>E. coli</i> штамм М-17
Бактиспорин	<i>B. subtilis</i> штамм №301
Бактисубтил	<i>B. cereu</i> lp583т
Споробактерин	<i>Bacillus subtilis</i> штамм №534
Поликомпонентные препараты	
Бифилонг	<i>B. bifidum, B. longum</i>
Бификол	<i>B. bifidum</i> №1, <i>E. coli</i> М-17
Ацилакт	<i>L. acidophilis</i> 3 штамма 100 АIII, NKI, K3III24
Аципол	<i>L. acidophilis</i> и полисахарид кефирных грибов
Линекс	<i>L. acidophilis, B. infantis, Enterococcus faecalis</i>
Биоспорин	<i>B. subtilis, B. licheniformis</i>
Комбинированные пробиотики	
Бифидумбактерин форте	<i>B. bifidum</i> , адсорбированные на активированном угле
Бифилиз	<i>B. bifidum</i> и лизоцим
Бифидок	<i>B. bifidum</i> и комплекс органических кислот
Хилак форте	Комплекс метаболитов нормальной кишечной микрофлоры, не оказывающий повышенной антигенной нагрузки
Энтерол	<i>Saccharomyces boulardi</i> – дрожжевые грибы

фидумбактерин–форте, бифиформ, бифилиз, бификол, аципол, линекс, биомасса ацидофильных лактобактерий «Наринэ» ацилакт) (табл. 2). Эти препараты содержат культуры живых микроорганизмов, способных восстанавливать нормальный микробиоценоз, угнетать патогенные и условнопатогенные микроорганизмы и создавать благоприятные условия для развития нормальной микрофлоры. В присутствии пробиотиков происходит индукция антител (IgA), активизация фагоцитарной функции лейкоцитов. Важным преимуществом таких биопрепаратов является то, что микроорганизмы, входящие в их состав, непатогенны и нетоксичны. Состав микроорганизмов, входящих в препараты пробиотиков, может быть различным.

Живые бифидобактерии практически не достигают толстой кишки. Уже в желудке большая их часть погибает из-за высокой кислотности. Преодолевшая кислотный барьер часть микроорганизмов подвергается воздействию щелочной среды в двенадцатиперстной кишке, из-за чего может повреждаться их оболочка, утрачивается способность к адгезии.

Лактобациллы более устойчивы в кислой среде. Антибактериальная активность их связана с продукцией молочной кислоты, спирта и лизоцима, веществ, обладающих антибиотической активностью, интерферонов, интерлейкина-1 и др. Для приготовления первого препарата, содержащего лактобактерии – лактобактерина применяли микробную массу живых *L. plantarum*, лиофильно высушенную в защитной сахаро–желатино–молочной среде. Аципол, изготавливаемый на основе микробной массы живых *L. acidophilus*, обладает высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условнопатогенных микроорганизмов. В отличие от лактобактерий вида плантарум используемые для приготовления Аципола ацидофильные лактобактерии являются облигатными для человека микроорганизмами; они выделяют ферменты, витамины, способствуют пищеварению и, улучшая обмен веществ, обладают иммуномодулирующим действием, нор-

мализуя естественную резистентность организма. Основаниями для выбора *L. acidophilus* для производства Аципола стали их активная кислотопродукция, выраженная способность к адгезии и, следовательно, к длительному персистированию в кишечнике, устойчивость к действию соляной кислоты и пищеварительных ферментов. *L. acidophilus* обладают относительно высокой резистентностью к антибактериальным препаратам.

Для селективной стимуляции роста нормальной микрофлоры кишечника используют **пребиотики** – вещества, стимулирующие рост и развитие микроорганизмов нормофлоры кишечника. Полисахариды различного происхождения (пектины, пуллулан, декстрин, инулин, хитозан и др.) могут использоваться в качестве пребиотических соединений. В качестве такого пребиотического компонента в состав Аципола входит полисахарид кефирных грибов.

Аципол применяется для лечения и профилактики дисбиоза кишечника при патологических состояниях, его вызывающих. Аципол используют также для коррекции ятрогенных повреждений состава нормальной микрофлоры. Следует отметить, что назначение Аципола, в который входят *L. acidophilus*, обладающие высокой кислотообразующей активностью, будет оправданным у больных со сниженной желудочной кислотопродукцией и с нарушением моторной функции кишечника. Способность ацидофильных лактобактерий расщеплять лактозу может быть важным преимуществом при лечении пациентов с лактазной недостаточностью.

Препараты, создаваемые на основе бифидо– и лактобактерий, абсолютно безвредны для человека. Зафиксированные в последние два десятилетия единичные случаи заболеваний, вызванные лактобактериями (эндокардит) и бифидобактериями (менингит), отмечены только у больных с выраженным иммунодефицитом и относятся к редчайшей казуистике [35]. Таким образом, Аципол является эффективным и безопасным препаратом для лечения дисбиоза кишечника различного генеза.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>