

**В.М.Бондаренко, Н.М.Грачева,
Т.В.Мацулевич**

ДИСБАКТЕРИОЗЫ КИШЕЧНИКА У ВЗРОСЛЫХ

**KMK Scientific Press
МОСКВА 2003**

В.М.Бондаренко, Н.М.Грачева, Т.В.Мацулевич. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК. 2003, 224 с.

Рецензенты:

д.м.н. проф. Машилов В.П.

д.б.н. Каверина К.Г.

В книге обобщены материалы по дисбиотическим нарушениям нормофлоры кишечника у взрослых, с которыми в настоящее время часто приходится иметь дело врачам разного профиля. Помимо микробиологического представления о дисбактериозе кишечника, приводятся материалы по возможным клиническим проявлениям последнего и обсуждаются вопросы патогенеза. Приводятся сведения о препаратах пробиотиках, пребиотиках и синбиотиках и подробно освещаются лечебные и профилактические мероприятия.

Для микробиологов, инфекционистов, гастроэнтерологов, терапевтов, а также врачей другого профиля.

ISBN 5-207-00128-0

© ЗАО «ПАРТНЕР», 2003

© ООО «КМК», 2003

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Введение	6
Глава 1. Состав и функции нормальной микрофлоры тонкой и толстой кишки у взрослых (Бондаренко В.М.)	7
1.1. Понятие нормальной микрофлоры.	7
1.2. Состав нормальной микрофлоры тонкой и толстой кишки и ее стабильность ..	8
1.2.1. Облигатная микрофлора.	8
1.2.2. Факультативная и транзиторная микрофлора.	11
1.2.3. Основная нормофлора желудочно-кишечного тракта человека.	12
1.2.4. Функции нормальной микрофлоры кишечника.	14
1.3. Дисбиотические изменения микрофлоры кишечника.	20
Глава 2. Клинические проявления дисбактериоза кишечника (Грачева Н.М., Мацулевич Т.В.)	26
2.1. Факторы, влияющие на микрофлору кишечника (Грачева Н.М., Мацулевич Т.В.)	26
2.2. Классификация дисбактериоза кишечника в клинике (Мацулевич Т.В.) ..	28
2.3. Фазы и стадии клинических проявлений дисбактериоза кишечника (Грачева Н.М.)	39
2.4. Клинико-морфологическая характеристика слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) при дисбактериозе кишечника (Грачева Н.М., Шербаков И.Т.)	44
2.5. Клинические особенности течения эндогенных инфекций, возникающих вследствие дисбактериоза кишечника в зависимости от преобладающей роли различных условнопатогенных микроорганизмов (кандид, аспергилл, стафилококков, клебсиелл, протеев и др.) (Грачева Н.М., Партин О.С.)	55
Глава 3. Лабораторная диагностика дисбактериоза кишечника (Бондаренко В.М.)	71
3.1. Методы лабораторной диагностики дисбактериозов кишечника	71
3.1.1. Микробиологический метод исследования	72
3.1.2. Метод газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ)	88
3.1.3. Определение состава и количества микроорганизмов кишечной стенки методом хромато-масс-спектрометрии по клеточным жирным кислотам (Осипов Г.А.)	89
3.1.4. Биохимический экспресс-метод	98
3.1.5. Биохимические и иммунологические исследования	101
3.1.6. Копрологические исследования	102

Глава 4. Лечебно-профилактические мероприятия у больных с дисбактериозом кишечника (Грачева Н.М., Мацулевич Т.В.)	105
4.1. Принципы назначения лечебных мероприятий у взрослых больных с дисбиотическими нарушениями микрофлоры кишечника (Грачева Н.М.)	105
4.2. Характеристика наиболее применяемых в практике пробиотиков и пребиотиков (Бондаренко В.М., Чуприна Р.П.)	108
4.2.1. Бифидосодержащие препараты.	109
4.2.2. Лактосодержащие препараты.	113
4.2.3. Колисодержащие препараты.	115
4.2.4. Препараты из апатогенных представителей рода <i>Vacillus</i>	116
4.2.5. Пребиотики	118
4.2.6. Синбиотики.	120
4.2.7. Импортные пробиотики и пребиотики, зарегистрированные в РФ	120
4.3. Антиинфекционное и противовоспалительное действие бифидо- и лактобактерий на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (Мацулевич Т.В., Лисицин О.Б., Чуприна Р.П.)	121
4.4. Дифференцированное применение пробиотиков при острых и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника (Грачева Н.М.)	129
4.5. Профилактические мероприятия у больных с дисбактериозом кишечника (Мацулевич Т.В., Дорошенко Е.О.)	131
Заключение	139
ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРОБИОТИКИ И ФАГИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗАХ КИШЕЧНИКА (ДК)	141
Литература	194
Рисунки	196

ГЛАВА 1. СОСТАВ И ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ У ВЗРОСЛЫХ

1.1. Понятие нормальной микрофлоры

Человек и окружающая среда представляют единую экологическую систему, находящуюся в состоянии биологического равновесия между макро- и микроорганизмами, строго адаптированными друг к другу. В процессе эволюции в результате взаимодействия между организмом хозяина и окружающими его микроорганизмами происходил отбор определённых видов микробов, способных к колонизации слизистых соответствующих экологических ниш и использующих организм хозяина как новую среду обитания. Так сформировались симбиотические ассоциации, составляющие нормальную микрофлору человека и животных.

В настоящее время в зарубежной литературе принято обозначать нормальную микрофлору термином микробиота. Вместе с тем как в нашей, так и в зарубежной литературе помимо термина микробиота употребляются такие аналоги этого понятия, как «нормобиоценоз», «нормальная микрофлора, или нормофлора», «эубиоз», «микрoэкология». Нам представляется более целесообразным употреблять термин «нормофлора», поскольку он наиболее понятен и удобен для использования в практике здравоохранения.

В процессе обсуждения Российского стандарта по ведению больных с дисбактериозом кишечника принятое понятие «нормофлора» рассматривается, как «качественное и количественное соотношение разнообразных *популяций микробов* отдельных органов и систем, *поддерживающих* биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека”.

Полагают, что микробы-симбионты, формирующие микрoэкологические системы макроорганизма, определяют стабильность нормальной микрофлоры человека и принимают самое непосредственное участие в регуляции многих физиологических реакций и процессов, происходящих в организме хозяина. Нормальная микрофлора включает в себя сотни разнообразных видов с общим численным составом в дистальном отделе кишечника более 10^{11} клеток (выявляемых путем микроскопии), которые в здоровом организме характеризуются опре-

деленным видовым составом и популяционным уровнем, зависящим от занимаемой экологической ниши, возраста, образа жизни и особенностей питания индивидуумов, а также от экологических и социальных условий.

1.2. Состав нормальной микрофлоры тонкой и толстой кишки и ее стабильность

Изучению состава нормальной микрофлоры и ее нарушений посвящены монографии Перетца Л.Г. (1955), Блохиной И.Н. и Дорофейчук В.Г. (1979), Петровской В.Г. и Марко О.П. (1980), Пинегина Б.В. с соавт. (1984), Куваевой И.Б. и Ладодо К.С. (1991), Соколовой К.Я. и Соловьевой И.В. (1999), Шендерова Б.А. (1998), Калмыковой А.И. (2001), методические пособия Грачевой Н.М. с соавт. (1986), Бондаренко В.М. с соавт. (1995), Коршунова В.М. с соавт. (1999), Воробьева А.А. с соавт. (2000). Внимание клиницистов эта проблема привлекла в связи с широким внедрением в клиническую практику антибактериальной терапии. Было показано, что использование антибиотиков и химиотерапевтических препаратов широкого антимикробного действия приводит к нарушениям нормальной микрофлоры кишечника, которые могут сопровождаться различной клинической симптоматикой (Билибин А.Ф., 1977).

Вся микрофлора кишечника подразделяется на облигатную (главную микрофлору), факультативную (сапрофитную и условнопатогенную микрофлору) и транзиторную (случайные микроорганизмы).

1.2.1. Облигатная микрофлора

Микробный пейзаж слизистой толстой кишки человека формируется 8–9 компонентными ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов: *Bifidobacterium bifidum*, *B. catenulatum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. adolescentis*, *B. longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. lactis*, *L. casei*, *L. helveticus*, *Bacteroides* spp. в концентрации 10^8 - 10^{10} КОЕ/г фекалий; *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. в концентрации 10^7 - 10^8 КОЕ/г.

Основную часть облигатной микрофлоры составляют бифидобактерии, являющиеся наиболее значимыми представителями нормофлоры в кишечнике детей и взрослых. Это анаэробные бактерии, морфологически представляющие собой крупные грамположительные

неспорообразующие палочки ровной или слегка изогнутой формы. Концы палочек у большинства бифидобактерий раздвоены, но могут быть также утонченными или утолщенными в виде шаровидных вздутий. Большая часть бифидобактерий располагается в толстой кишке, являясь ее основной пристеночной и просветной микрофлорой. Бифидобактерии присутствуют в кишечнике на протяжении всей жизни человека, у детей они составляют от 90 до 98% всех микроорганизмов кишечника в зависимости от возраста. Доминирующее положение в микробном пейзаже кишечника у здоровых новорожденных детей, находящихся на естественном вскармливании, бифидофлора занимает к 5-20 дню после рождения. В норме количество бифидобактерий у грудных детей составляет 10^{10} - 10^{11} КОЕ/г фекалий, у детей старшего возраста и у взрослых — 10^9 - 10^{10} КОЕ/г.

Бифидобактерии являются также представителями вагинальной микрофлоры, где обнаруживаются в количестве 10^6 КОЕ/мл вагинального содержимого.

Лактобактерии являются облигатной микрофлорой гастроинтестинального тракта и вульво-вагинальной области. Представляют собой грамположительные палочки с выраженным полиморфизмом, располагающиеся цепочками или поодиночке, неспорообразующие.

Лактобактерии заселяют организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде. Средой обитания лактобацилл являются различные отделы желудочно-кишечного тракта, начиная с полости рта и кончая толстой кишкой, где они поддерживают pH на уровне 5,5-5,6. Присутствуя постоянно в организме, в ряде периодов жизни девочек и женщин репродуктивного возраста, они являются преобладающей флорой вульвы и вагины. Лактобактерии удается обнаружить в молоке человека и животных. В желудке лактобациллы содержатся в количестве 10^2 - 10^3 КОЕ/мл желудочного сока, в тонкой кишке — до 10^3 - 10^4 КОЕ/мл кишечного сока, в толстой (в зависимости от возраста) — 10^6 - 10^7 КОЕ/г фекалий, в вагине — 10^6 - 10^9 КОЕ/мл отделяемого (в зависимости от возраста).

Лактобактерии в процессе жизнедеятельности вступают в сложное взаимодействие с другими микроорганизмами, в результате чего подавляются гнилостные и гноеродные условнопатогенные микроорганизмы, в первую очередь протей, а также возбудители острых кишечных инфекций. В процессе нормального метаболизма они способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим, другие

вещества с антибиотической активностью: реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин. В желудке и тонкой кишке лактобациллы в кооперации с организмом хозяина являются основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности.

Пропионобактерии — анаэробные бактерии, наряду с бифидо- и лактобактериями, составляют группу нормальных кислотообразователей, т. е. бактерий, вырабатывающих органические кислоты. Снижая pH окружающей среды, пропионобактерии проявляют антагонистические свойства в отношении патогенных и условнопатогенных бактерий. Особенностью пропионовокислых бактерий является способность синтезировать витамин В₁₂.

Эшерихии (кишечные палочки) — также представители облигатной микрофлоры кишечника. В кишечнике человека эшерихии появляются в первые дни после рождения в количестве 10^7 - 10^8 КОЕ/г фекалий и сохраняются на протяжении жизни на уровне 10^7 - 10^8 КОЕ/г содержимого кишечника.

Эшерихии осуществляют в организме следующие функции:

— способствуют гидролизу лактозы;

— участвуют в продукции витаминов, в первую очередь витамина К, группы В;

— вырабатывают колицины и микроцины (высокой и низкой молекулярной массы соответственно) — антибиотикоподобные вещества, тормозящие рост шигелл, сальмонелл, энтеропатогенных кишечных палочек и многих видов условнопатогенных энтеробактерий;

— стимулируют антителообразование и оказывают мощное иммуномодулирующее действие;

— способствуют активации системного гуморального и местного иммунитета.

В отличие от тотального расселения лактобацилл, эшерихиям в здоровом организме свойственны определенные экологические ниши — толстая кишка и дистальные отделы тонкой кишки.

Пептострептококки — неферментирующие грамположительные анаэробные стрептококки. В процессе жизнедеятельности они образуют водород, который в кишечнике превращается в перекись водорода, что способствует поддержанию pH 5.5 и ниже, участвуют в протеолизе молочных белков, ферментации углеводов. Не обладают гемолитическими свойствами. Экониша — толстая кишка, где они ведут себя как комменсалы, содержатся в концентрации 10^9 – 10^{10} КОЕ/г.

Энтерококки — встречаются в кишечнике в количествах 10^5 - 10^7 КОЕ/г фекалий и в норме не должны превышать общего количества кишечных палочек. Энтерококки осуществляют метаболизм бродильного типа, ферментируют разнообразные углеводы с образованием в основном молочной кислоты, но не газа, снижая pH до 4.2-4.6. В некоторых случаях восстанавливают нитрат, обычно лактозопозитивные.

1.2.2. Факультативная и транзиторная микрофлора

Бактероиды — анаэробные неспорообразующие микроорганизмы, их уровень в толстом кишечнике колеблется в диапазоне 10^7 - 10^{11} КОЕ/г фекалий в зависимости от возраста пациента. Заселение кишечника бактериоидами происходит постепенно. Они обычно не регистрируются в бактериальных картах фекалий у детей первого полугодия жизни; у детей раннего возраста содержание бактериоидов не превышает 10^8 КОЕ/г. Роль бактериоидов до конца не выяснена, но установлено, что они принимают участие в пищеварении, расщепляют желчные кислоты, участвуют в процессах липидного обмена.

Пептококки — анаэробные кокки, содержатся в количестве 10^5 - 10^6 КОЕ/г кишечного содержимого, метаболизируют пептон и аминокислоты с образованием жирных кислот, вырабатывают сероводород, уксусную, молочную, лимонную, изовалериановую и другие кислоты.

Стафилококки — негемолитические (эпидермальные, сапрофитные и др.) входят в группу факультативной микрофлоры, многие виды которых попадают в организм из объектов окружающей среды. Обычно восстанавливают нитрат до нитрита.

Стрептококки — выявляются в кишечнике здорового человека в количестве 10^6 - 10^7 КОЕ/г фекалий. Среди них выделяются такие непатогенные штаммы, как молочнокислый стрептококк.

Непатогенные кишечные стрептококки обладают антагонистической активностью по отношению к болезнетворным микроорганизмам, стимулируют выработку иммуноглобулинов. Стрептококки образуют в основном лактат, но не газ.

Бациллы могут быть представлены аэробными и анаэробными видами микроорганизмов: *Bacillus subtilis*, *B. pumilis*, *B. cereus* — аэробные спорообразующие бактерии; *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. tetanus* — анаэробные.

Наибольший интерес представляют *Clostridium difficile* — анаэробные спорообразующие бактерии, которые могут обнаруживаться в кишечнике здоровых детей и взрослых. Если они присутствуют в кишечнике здорового ребенка, то их количество обычно не превышает 10^5 КОЕ/г фекалий.

Из углеводов или пептона они образуют смесь органических кислот и спиртов.

Представители семейства *Enterobacteriaceae*, относящиеся к группе условнопатогенных бактерий, как правило, входят в состав родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др. Условнопатогенные энтеробактерии встречаются довольно часто, могут присутствовать в ассоциации, их количество не должно превышать 10^4 КОЕ/г фекалий.

Фузобактерии – грамотрицательные, неспорообразующие, полиморфные палочковидные бактерии, представители анаэробной микрофлоры толстой кишки. Их значение в микробиоценозе изучено недостаточно.

Неферментирующие бактерии (псевдомонады, ацинетобактер) могут встречаться в кишечнике здорового человека в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/г.

Дрожжеподобные грибы, с нашей точки зрения, можно относить и к факультативной, и к случайной (условнопатогенной) микрофлоре. Грибы рода *Candida*, чаще всего *C.albicans* и *C.steleatoidea* являются условнопатогенными микроорганизмами. Они могут встречаться во всех полостных органах пищеварительной системы и вульво-вагинальной области. Содержание их и плесневых грибов в толстой кишке у здоровых людей не должно превышать 10^4 КОЕ/г фекалий.

Бациллы, псевдомонады так же, как и дрожжеподобные и плесневые грибы, относятся к случайной или транзиторной микрофлоре, т.к. они входят в состав сапронозной группы свободно живущих микроорганизмов, легко попадающих в кишечник из окружающей среды.

1.2.3. Основная нормофлора желудочно-кишечного тракта человека.

Популяционный уровень микробных клеток и их состав в значительной мере зависят от отдела желудочно-кишечного тракта. Микрофлора верхних отделов желудочно-кишечного тракта у людей, особенно у детей, не бывает стабильной и постоянной, поскольку тесным образом связана с характером принимаемой пищи.

В желудке обнаруживают в основном представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus* и *Sarcina*. В небольшом количестве встречаются стафилококки, стрептококки, дрожжеподобные грибы и др. С приемом пищи количество бактерий может значительно увеличиваться, но в короткий срок их количество возвращается к исходному уровню. У здоровых людей в 12-перстной кишке количество бактерий составляет не более 10^4 - 10^5 микробных клеток в 1 мл содержимого. Видовой состав бактерий: лактобактерии, бифидобактерии, бактероиды, энтерококки, дрожжеподобные грибы.

В верхних отделах тонкой кишки микроорганизмы определяются в небольшом количестве – не более 10^4 КОЕ в 1 мл жидкого содержимого, в подвздошной кишке совокупное количество микроорганизмов составляет 10^8 КОЕ в 1 мл химуса. Основными механизмами, препятствующими их росту в тонкой кишке, являются: действие желудочной соляной кислоты, желчи; перистальтика кишечника, обеспечивающая быстрое удаление микроорганизмов в дистальный отдел кишечника; секреция в просвет кишки иммуноглобулинов; ферментная активность; состояние кишечного эпителия и слизи, выделяемой бокаловидными клетками кишечника, содержащей ингибиторы роста микроорганизмов. При нарушении указанных механизмов нарастает микробное обсеменение тонкой кишки.

Популяционный уровень основных представителей микрофлоры тощей и подвздошной кишки представлен в табл. 1.

Количество микроорганизмов толстой кишки составляет 10^{10} - 10^{11} КОЕ в 1 г фекалий. На протяжении всей жизни у здорового человека преобладают анаэробные виды бактерий (90-95% всего состава): бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, вейллонеллы, пептострептококки, клостридии. От 5 до 10% микрофлоры толстой кишки составляют аэробные микроорганизмы: эшерихии, различные виды условнопатогенных энтеробактерий (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), энтерококки (фекальные стрептококки), стафилококки, дрожжеподобные грибки и др. Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстой кишки у здоровых людей (КОЕ/1 г фекалий) представлен в табл.2.

Недавно с помощью метода (Гх-МС) показано, что по данным концентрации молекулярных маркеров 50% пристеночной микрофлоры тонкого кишечника составляют актиномицеты (стрептомицеты, родококки, нокардиоформы), бифидобактерии, около 25% — аэроб-

Таблица 1. Популяционный уровень основных представителей микрофлоры тощей и подвздошной кишки.

Состав микрофлоры	Тощая кишка	Подвздошная кишка
Аэробные, факультативно анаэробные бактерии		
Энтеробактерии	$0-10^3$	10^2-10^6
Стрептококки	$0-10^4$	10^2-10^6
Стафилококки	$0-10^3$	10^2-10^5
Лактобактерии	$0-10^4$	10^2-10^5
Грибы	$0-10^2$	10^2-10^3
Анаэробные бактерии		
Бактероиды	$0-10^2$	10^3-10^7
Бифидобактерии	$0-10^3$	10^3-10^5
Пептококки, пептострептококки	$0-10^3$	10^2-10^5
Клостридии	Редко	10^2-10^4
Эубактерии	Редко	Редко
Общая обсемененность	$0-10^5$	10^3-10^7

ные кокки (стафилококки, стрептококки, энтерококки) и коринеформные бактерии, что составляет неизвестную ранее группу кишечной микрофлоры (Парфенов А.И., 1998; Осипов Г.А. с соавт., 2001). Состав микрофлоры существенно и специфически меняется при заболеваниях. Возможность его количественного и экспрессного мониторинга методом ГХ-МС (в том числе — по крови) дает возможность выбора адекватного лечения и контроля его эффективности. Концентрация стрептомицетов, родококков и других представителей порядка Actinomycetales в десятки раз увеличивается и/или уменьшается при патологических состояниях. Представляется перспективной разработка и использование для нормализации микробиоценоза кишечника пробиотиков и пребиотиков на основе этой группы бактерий.

1.2.4. Функции нормальной микрофлоры кишечника

Основные функции нормальной микрофлоры весьма разнообразны и их можно подразделить на четыре группы – это обеспечение

Таблица 2. Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у здоровых людей.

Наименование микроорганизмов	Взрослые	Люди пожилого возраста
Бифидобактерии	10^9-10^{10}	10^8-10^9
Лактобактерии	10^7-10^8	10^6-10^7
Бактероиды	10^7-10^{10}	$10^{10}-10^{11}$
Фузобактерии	10^8-10^9	10^8-10^9
Вейллонеллы	10^5-10^6	10^5-10^6
Эубактерии	10^9-10^{10}	10^9-10^{10}
Пептострептококки	10^9-10^{10}	10^{10}
Клостридии (лецитиназопозитивные)	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
Клостридии (лецитиназонегативные)	10^7-10^8	10^8-10^9
Энтеробактерии:		
E.coli (с типичными свойствами)	10^7-10^8	10^7-10^8
E.coli гемолитические	0	0
E.coli лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$
Условнопатогенные энтеробактерии*	$<10^4$	$<10^4$
Энтерококки	10^7-10^8	10^6-10^7
Стафилококки:		
S.epidermidis	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
S. aureus	0	0
Аэробные бациллы	$\leq 10^5$	$\leq 10^5$
Неферментирующие бактерии (Pseudomonas, Acinetobacter и др.)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода Candida	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

* Представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter*, и др.

колонизационной резистентности открытых полостей организма, включая иммуномодулирующее действие; детоксикационная, синтетическая и пищеварительная функции.

Положительные функции нормальной микрофлоры кишечника представлены в табл. 3.

Представители родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* выполняют следующие функции:

Таблица 3. Положительные функции нормальной микрофлоры.

Функция	Механизм реализации
Колонизационная резистентность	межмикробный антагонизм активация иммунной системы
Детоксикационная	гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов и т.д.
Синтетическая	синтез витаминов, гормонов, антибиотических и других веществ
Пищеварительная	усиление физиологической активности ЖКТ

– осуществляют путем ассоциации со слизистой оболочкой кишечника защиту кишечного барьера от проникновения микробов и токсинов во внутреннюю среду организма;

– вырабатывают органические жирные кислоты, что определяет высокую антагонистическую активность этих бактерий по отношению к патогенным и условнопатогенным микроорганизмам;

– участвуют в утилизации пищевых субстратов и активизации пристеночного пищеварения;

– синтезируют аминокислоты и белки, витамин К, пантотеновую и фолиевую кислоты, витамины группы В: В₁ - тиамин, В₂ - рибофлавин, В₃ - никотиновая кислота, В₆ - пиридоксин и В₁₂ - цианкобаламин;

– способствуют усилению процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина Д;

– обладают иммуномодулирующим действием: регулируют функции гуморального и клеточного иммунитета, стимулируют синтез иммуноглобулинов, б-интерферона, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли (TNFб).

Колонизационная резистентность. Нормальная микрофлора кишечника в процессе эволюции приобрела исключительно важную роль в формировании колонизационной резистентности организма. Под колонизационной резистентностью понимают механизмы, обеспечивающие постоянство и стабильность нормофлоры в определенных биотопах, защищающие этот биотоп от заселения несвойственной ему

условнопатогенной или патогенной флорой. Установлено, что одним из главных механизмов защиты от колонизации условнопатогенными микроорганизмами является присутствие в биотопе индигенной, ее называют также собственной (прежде всего грамположительной анаэробной), флоры. Очень важным фактором защиты является и то, что представители нормофлоры продуцируют органические кислоты, перекись водорода, бактериоцины, лизоцим и другие биологически активные и антибиотикоподобные вещества, обуславливающие антагонистическую активность этих бактерий. Так, антибиотикоподобные субстанции, выделяемые бифидобактериями, ингибируют рост условнопатогенных и патогенных энтеробактерий, клостридий и других микроорганизмов. Бактериоцины, продуцируемые лактобактериями, способны подавлять рост и развитие ряда патогенных и многих условнопатогенных микроорганизмов, в том числе клостридий, стрептококков, стафилококков, листерий, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, грибов рода *Candida* и др.

Учитывая ту роль, которую выполняет пищеварительный тракт, нормофлора кишечника является первичным барьером на пути проникновения в организм чужеродных субстанций, поступающих через желудочно-кишечный тракт. Микрофлора кишечника совместно с ферментной и иммунной системами участвует в активации или инактивации лекарственных препаратов.

Важнейшим механизмом колонизационной резистентности является конкурентоспособность микроорганизмов в борьбе за место обитания — экологическую нишу. Так хорошо известно, что бифидобактерии подавляют токсинообразование, рост и размножение клостридий за счет использования в качестве источника энергии низкомолекулярных гликопротеинов. Представители нормальной микрофлоры конкурируют с условнопатогенной и патогенной флорой за аргинин, треонин, аспарагиновую кислоту, серин.

Иммуностимулирующий эффект под воздействием нормофлоры кишечника проявляется в:

- усиления фагоцитарной активности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов;
- стимуляции пролиферации плазматических клеток;
- увеличении уровня специфического IgA;
- индукции синтеза цитокинов;
- стимуляции клеточных иммунных механизмов защиты.

Хорошо известно участие индигенной микрофлоры в продукции стимуляторов и активаторов фагоцитарной (поглотительной и переваривающей) активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Установлена способность мурамилдипептидов грамположительных анаэробных и микроаэрофильных бактерий стимулировать иммуногенез и активировать систему мононуклеарных фагоцитов.

Клеточная стенка лакто- и бифидобактерий содержит мурамилдипептид, который активирует лимфопрлиферативный ответ на Т и В клеточные митогены, стимулируя генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов. Мурамилдипептид усиливает также цитотоксичность естественных киллеров, цитотоксическую функцию макрофагов, стимулирует синтез интерферонов и интерлейкинов (IL-1, IL-6), фактора некроза опухоли (TNF-α) и оказывает иммуномодулирующее действие. В настоящее время выделяют три типа интерферонов – ИФН-β, ИФН-γ, ИФН-α. Эти интерфероны относятся к полифункциональным цитокинам, описано более 100 оказываемых ими эффектов (Ершов Ф.И., 2002). Важно, что каждый цитокин, к которым относятся и интерлейкины, имеют свои “мишени” воздействия. Например, IL-1, IL-2 и IL-3, ассоциируются с активизацией и функцией Т-лимфоцитов, IL-4, IL-5 и IL-6 действуют на рост и дифференцировку В-лимфоцитов. Мы приводим только основные биологические эффекты IL-1 (табл. 4).

Недавно показано, что лактобактерии (*L.rhamnosus*) индуцируют синтез не только ИФНγ и IL-1, но и IL-12, IL-18 мононуклеарами крови человека и усиливают продукцию Th1 и Th2-зависимых цитокинов у мышей (Miettinen M. et al., 1998; Cross M.L. et al., 2002). Хорошо известно также участие липополисахаридов грамотрицательных бактерий в регуляции синтеза иммунокомпетентными клетками секреторных антител, цитокинов и интерферона.

Детоксикационная и пищеварительная функции. Большое значение придается нормофлоре кишечника в защите организма от токсических эффектов экзогенного происхождения и эндогенных субстратов и метаболитов. Микрофлора кишечника принимает активное участие в метаболизации разнообразных субстратов растительного, животного и микробного происхождения. Прежде всего это ферментация (метаболизм) глюкозы, фруктозы, лактозы и других углеводов, а также более сложных соединений, содержащих углеводы (крахмал, пектины, целлюлоза и др.). Например, известно, что при гидролитическом расщеплении

Таблица 4. Биологические эффекты IL-1.

Биологические свойства	Основные эффекты
Иммунологические	Активация Т- и В –лимфоцитов Стимуляция антителообразования Индукция синтеза лимфокинов Стимуляция фагоцитоза
Метаболические	Индукция продукции острофазных белков Активация метаболизма лейкоцитов Увеличение окислительного метаболизма Стимуляция продукции простагландинов
Физиологические	Воспаление Пирогенный эффект
Гематологические	Стимуляция синтеза тканевых факторов коагуляции, факторов активации тромбоцитов и ингибитора активации плазминогена

Примечание: при избыточном количестве IL-6 может развиваться шоковое состояние.

лактозы *Bifidobacterium bifidum* образуется до 10 различных галактозидов. Многие бактерии (бактероиды, бифидобактерии, пептострептококки и др.) обладают муциндеградирующей активностью.

Важную роль играет микрофлора кишечника в метаболизме белков. Бактериальные протеазы гидролизуют белки до пептидов, а последние под воздействием пептидаз, синтезируемых бактероидами и фузобактериями, гидролизуются до аминокислот и пептидных остатков. Одной из функций нормофлоры является метаболизм азот- и углеродсодержащих соединений за счет микробных ферментов. Так, метаболизм мочевины в кишечнике происходит примерно на 50% за счет бактериальных уреаз. Уреазная активность ассоциируется со способностью микробных клеток к синтезу пиримидинов и выживанию в толстой кишке при низких рН. Микрофлора кишечника участвует не только в деградации липидов, но и в их синтезе, например, пальмитиновой кислоты.

Необходимо отметить также, что бактерии нормофлоры кишечника принимают участие в рециркуляции желчных кислот и активно влияют на метаболизм билирубина и холестерина. Известна способность молочнокислых бактерий продуцировать гистаминазу, инактивирующую гистамин, играющий важную роль в проявлении аллергии.

Синтетическая функция. Важное значение придается продуцированию анаэробными микроорганизмами биологически активных органических соединений – летучих жирных кислот (ЛЖК), которые прини-

мают участие в регуляции абсорбции ионов натрия, калия, хлора и воды, а также кальция, магния и цинка, контролируют содержание бикарбоната натрия и уровень рН, т.е. поддерживают водный, электролитный и кислотно-щелочной балансы в организме.

Известно, что бактерии кишечной флоры синтезируют витамины, необходимые для метаболических реакций, в количествах, которых достаточно не только для обеспечения собственных потребностей, но и для организма человека. Это относится прежде всего к основным витаминам группы В, никотиновой кислоте, биотину, витамину К.

1.3. Дисбиотические изменения микрофлоры кишечника

Биологическое равновесие нормофлоры легко нарушается самыми различными факторами экзогенной и эндогенной природы:

— социальные, климато-географические и экологические условия, такие как химические загрязнения, всевозможные формы радиационных воздействий, характер и качество питания, профессионально-бытовые особенности жизнедеятельности человека, санитарно-гигиенические условия и многие другие;

— ослабление резистентности макроорганизма, вызванное инфекционными и соматическими болезнями, медикаментозной, антибактериальной, гормональной и лучевой терапией, несбалансированным питанием, а также врожденным и приобретенным иммунодефицитным состоянием;

— стрессовые ситуации, ранения, травмы, оперативные вмешательства и другие повреждения кожных покровов и слизистых оболочек с нарушением тканевой микроциркуляции.

Все вышеперечисленные факторы могут приводить к нарушению не только количественного и качественного состава нормофлоры, но и к усилению генетического внутривидового и межродового обмена между представителями нормальной микрофлоры и в основном, по-видимому, условнопатогенными микроорганизмами, обладающими так называемыми «островами» патогенности. Под «островами» патогенности принято понимать оригинальные генетические блоки, включающие в свой состав гены, контролирующие факторы патогенности, ассоциированные с адгезивными, цитолитическими и энтеротоксическими свойствами бактерий, нередко включающие генетические детерминанты множественной лекарственной устойчивости и гены системы

секреции III типа, ответственной за одноэтапный транспорт биологически активных молекул непосредственно от прикрепившегося к эпителиоциту возбудителя в цитозоль поражаемой клетки-мишени организма хозяина (Бондаренко В.М., 2001).

Функцию микробной экологической системы желудочно-кишечного тракта можно уподобить работе крупной биохимической лаборатории, осуществляющей многие сотни биохимических процессов. Показано, что биомасса микробов, заселяющих кишечник взрослого человека, составляет 2,5-3 кг и включает до 600 видов бактерий (Tannock G., 1999).

Нарушение нормальной микрофлоры кишечника характеризуется исчезновением или снижением числа облигатных ее представителей, с одной стороны, и увеличением популяционного уровня условнопатогенных микробов (энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida* и др.), отсутствующих или встречающихся в ничтожных количествах в норме, с другой. В итоге такие дисбиозные микробные ассоциации не в состоянии выполнить защитные и физиологические функции кишечника, которые они осуществляют в условиях нормобиоценоза.

В разработанном отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» коллектив авторов при широком участии микробиологов и врачей, занимающихся данной проблемой, принял решение определять возникающие у человека микроэкологические нарушения термином «**дисбактериоз**»:

Под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств (ОСТ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»).

Дисбактериоз кишечника возникает при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризуется изменением состава нормальной микрофлоры, а также транслокацией ее различных видов в несвойственные биотопы и их избыточным ростом.

Отрицательные функции факультативной (дисбиозной) микрофлоры

Микрофлора желудочно-кишечного тракта может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на жизнедеятельность и состояние организма. Установлено ее участие во многих физиологи-

Таблица 5. Отрицательные проявления факультативной микрофлоры.

Функция	Механизм реализации
Источник инфекции	Гнойно-септические и др. болезни
Сенсибилизирующая	Аллергические проявления
Банк генов, часто ассоциированных с «островами» патогенности	Формирование патогенных клонов путем конъюгации, трансдукции и трансформации
Мутагенная и канцерогенная активность	Возникновение и развитие опухолей

ческих реакциях организма, включая процессы пищеварения, обмен веществ, детоксикацию ксенобиотиков, иммунные реакции и др. Отрицательные функции дисбиозной микрофлоры отражены в табл.5.

В настоящее время признано, что некоторые представители нормальной микрофлоры, особенно ее факультативной части (условнопатогенная микрофлора), обладая определёнными механизмами приживания, способны вызывать воспалительный процесс. Причины того, что, в отличие от официально признанных патогенных микроорганизмов, условнопатогенные бактерии нормальной микрофлоры вызывают инфекционный процесс, остаются до конца не ясными. В настоящее время установлено, что многие условнопатогенные бактерии, такие как *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др., рассматриваемые в качестве возбудителей гнойно-воспалительных инфекций, обладают рядом различных факторов патогенности. Вероятно, с множественностью факторов патогенности связано отсутствие нозологической специфичности вызываемых условнопатогенными микроорганизмами инфекций, отличающее их от большинства патогенных бактерий (возбудителей брюшного тифа, дизентерии, коклюша и др.).

Известно, что открытые полости организма-хозяина заселяются микрофлорой в первые часы жизни новорождённого. Для представителей нормальной микрофлоры, так же как и для патогенных микроорганизмов, абсолютно необходимыми являются адгезия и колонизация характерных для них областей организма хозяина. Эти механизмы аналогичны и достаточно специфичны. Однако до настоящего времени остается не совсем ясным, как патогенные и условнопатогенные бактерии преодолевают на начальном этапе естественные барьеры организма – механические (кожа, слизистые, перистальтика кишечника, движе-

ние ресничек эпителия), химические (бактерицидное действие желудочного сока, желчных кислот, секретов слизистых оболочек), биологические (местные секреторные антитела и др.). Полагают, что в преодолении механических барьеров подвижные бактерии могут использовать свой двигательный аппарат (эшерихии, *Helicobacter pylori*, сальмонеллы, клостридии, некоторые виды энтерококков, зубактерий, бактероидов и др.). Одним из барьеров, препятствующих достижению эпителиальных рецепторов, служит слой слизи. Интересны наблюдения о специфичности первичного прилипания, например, *P. aeruginosa* к слизи, содержащей гликопротеин-муцин. Рецепторами для прилипания к слизи являются N-ацетилглюкозамин и N-ацетилнейраминавая кислота, которые способны подавлять этот процесс. Снижает прилипание обработка муцина нейраминидазой. Проникновение сквозь мукоидный слой могут обеспечить ферменты — гиалуронидаза, нейраминидаза, б-галактозидаза и др. В наших экспериментах показана способность представителей рода *Lactobacillus* к связыванию иммобилизованного фибронектина и конканавалина А и низкий уровень их адгезии к муцину. Ранее было выявлено, что лактобациллы активно колонизируют кератонизированный эпителий несекретируемой части желудка, что связано с наличием у бактерий специфического мукополисахарида.

Полагают, что резистентность к желчным кислотам энтеробактерий, и в первую очередь индигенных эшерихий, определяется присутствием фосфолипидных молекул в наружной мембране этих бактерий, а также действием протеолитических и липолитических ферментов. Интересно, что степень бактерицидного действия желудочного сока может изменяться под влиянием диеты, так же как меняется рН стула у лиц, принимающих лактулозу. Известно, что лактулоза транзитом проходит через желудочно-кишечный тракт и, попадая в толстую кишку, метаболизируется микрофлорой последней до жирных кислот. Вследствие снижения рН подавляется рост гнилостных бактерий и что весьма важно, снижается метаболическая активность образования аммиака как из мочевины, так и из аминокислот. При этом наблюдается переход неионизированной формы аммиака в ионизированную, аммонийную форму, лишенную способности проникать через слизистую в кровоток.

Как известно, важной стадией процесса “приживления” как патогенных, так и условнопатогенных бактерий является взаимодействие с эпителием мембран — адгезия. Именно адгезия защищает бактерии от механического удаления, хотя десквамация может способствовать уда-

лению уже прикрепившихся бактерий. В связи с этим возможность выживания бактерий зависит от степени их распространения на поверхности (колонизация эпителия) или проникновения в клетку. В основе процесса адгезии лежит способность специфических структур адгезинов к узнаванию комплементарных структур макроорганизма — специфических рецепторов, связыванию с ними с последующим воздействием на различные мишени в клетках и тканях.

В последнее время появляется всё больше работ, свидетельствующих о способности отдельных представителей нормальной микрофлоры вызывать у иммунодефицитных лиц различные патологические процессы. Так, представители рода *Lactobacillus* могут обусловить развитие кариеса, гнойно-воспалительных процессов, эндокардитов, септицемии, пневмонии, менингита и др. Известна бессимптомная бактериурия беременных женщин, наблюдаемая в 16% случаев, что обусловлено наличием в моче лактобацилл. В качестве этиологических факторов отмечены *L. casei*, *L. brevis*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, изолированные при различных патологических состояниях, часто локальных.

Есть единичные наблюдения о развитии бактериемии, вызванной бифидобактериями у новорождённых, описан случай менингита, обусловленный *B. adolescentis*. Настораживающим является сообщение о β -глюкозидазной активности бифидобактерий, способствующей при изменении диеты развитию опухоли толстой кишки. Такие метаболиты микробного происхождения, как нитрозамин, фенол, крезол, индол, скатол, вторичные желчные кислоты, агликоны и др., являются или канцерогенами, или предполагаемыми канцерогенами. Количество в толстой кишке нитрозамина в норме всего в 10 и более раз меньше его минимальной канцерогенной дозы. При изменении метаболической активности в случае перехода от растительной к мясной диете наблюдается увеличение β -глюкозидазной, β -глюкуронидазной и азоредуктазной активностей в фекалиях в 1,5–2,5 раза. Продукция указанных ферментов представителями нормальной микрофлоры, в частности бифидобактериями, индуцируется щелочной реакцией (высокими значениями pH) среды. В процессе гидролиза в кишечнике таких субстратов как β -глюкозиды, β -глюкорониды, пираны и др. соответствующими ферментами бактериального происхождения происходит трансформация указанных проканцерогенов в канцерогены. Данный процесс осуществляется при повышенных значениях pH. В связи с этим, назначение экспериментальным животным *L. acidophilus* или лактулозы, вызываю-