

ЭУБИОЗ И ДИСБИОЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: МИФЫ И РЕАЛИИ

Я. С. Циммерман

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России

Приведены современные данные об эубиозе и дисбиозе желудочно-кишечного тракта, о роли микрофлоры кишечника в жизнедеятельности организма человека в норме и при патологии, а также спорные терминологические проблемы. Представлена классификация дисбиоза толстой кишки, рассмотрены его стадии, основные функции нормофлоры, перечислены основные мифы, связанные с учением об эубиозе и дисбиозе кишечника, и документирована позиция автора по этим вопросам.

Приведены методы диагностики дисбиоза кишечника и обоснована их информативность. Обсуждаются основные заболевания и клинические синдромы, в основе которых лежит дисбиоз кишечника, и методы коррекции дисбиоза.

К л ю ч е в ы е с л о в а: эубиоз, дисбиоз кишечника, диагностика, лечение, терминология, дискуссионные вопросы

EUBIOSIS AND DYSBIOSIS OF GASTROINTESTINAL TRACT: MYTHS AND REALITY

Ya.S. Tsimmerman

E.A. Vagner Perm State Medical Academy

Current data on eubiosis and dysbiosis of gastrointestinal tract are discussed along with the role of its microflora in human body under normal and pathological conditions. Certain debatable problems are discussed. Classification of colonic dysbiosis is presented with reference to its stages, functions of normal flora, «myths» related to the science of eubiosis and dysbiosis, the authors views of the problem. Diagnostic methods and their informative value are described. The main diseases and syndromes associated with intestinal dysbiosis are discussed. In conjunction with approaches to its correction.

Key words: eubiosis and dysbiosis of gastrointestinal tract, diagnostics, treatment, terminology, debatable problems

В процессе длительного эволюционного развития и естественного отбора на протяжении многих тысячелетий сформировалась эволюционно-экологическая функциональная система макроорганизм — эндосимбионтные бактерии [1]. В своем развитии и становлении она прошла (схематически) несколько исторических этапов.

На первом этапе это были отношения взаимного антагонизма, противоборства, противостояния: организм человека яростно сопротивлялся вторжению чужеродных микроорганизмов. В этом противостоянии, как полагают, погибла не одна человеческая линия [2].

На втором этапе, когда элиминация бактерий по тем или иным причинам не удавалась, макроорганизм и проникающая в него микрофлора вступили в компромиссные взаимоотношения путем сглаживания взаимного антагонизма и сосуществования, основанных на принципах комменсализма (фр. commensal — сотрапезник).

На третьем этапе путем преодоления комменсализма сформировался взаимовыгодный симбиоз по принципу взаимных услуг — мутуализм (лат. mutuus — взаимный), когда макроорганизм и проникающая в него микрофлора извлекают определенные преимущества от совместного существования. Эндосимбионтные бактерии занимают свою экологическую нишу с благоприятными (комфортными) и стабильными условиями, обеспечивающими сохранность микробной популяции, а макроорганизм получает надежную защиту от проникновения условно-патогенных и патогенных бактерий и вирусов, угрожающих его здоровью, и использует соучастие бактерий, колонизирующих его желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в обмене веществ, синтезе витаминов, энзимов, медиаторов и т. п. [4, 5, 26].

Четвертый этап возник с началом эры антибиотиков (середина XX века), когда произошла постепенная

утрата многих полезных для человека эндосимбионтных бактерий, исторически адаптированных к макроорганизму, а на их месте появились резистентные к антибиотикам штаммы-мутанты с вирулентными свойствами, в том числе L-формы бактерий, а также хламидии и вирусы, угрожающие здоровью и самой жизни человека [2—5].

Следует напомнить, что между бактериями и вирусами существует эволюционно-экологический антагонизм, являющийся важнейшим механизмом защиты организма человека от длительной персистенции вирусов. При наличии эндосимбионтных бактерий в ЖКТ между макроорганизмом и вирусами сохраняется «буферное звено» (бактерии), которое сдерживает экспансию вирусов за счет вырабатываемых ими нуклеолитических энзимов (ДНКазы и РНКазы), способных растворять вирусную нуклеиновую кислоту независимо от вида вируса [2]. При разрушении этого биологического барьера вирусы приобретают возможность непосредственно воздействовать на организм человека, вызывая опасные для его жизни вирусные инфекции [2, 3].

Терминологические проблемы. Эубиоз (нормобиоз, нормофлора) — это эволюционно-филогенетически сложившаяся совокупность сообществ микроорганизмов, колонизирующих ЖКТ здорового человека и характеризующихся определенным количественным и качественным (видовым) составом в различных местах ее обитания (биотопах), которые способны поддерживать биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека [4, 6—10].

Эубиоз ЖКТ здорового человека отличается относительным постоянством и сохранением динамического равновесия между макроорганизмом и ассоциацией

микроорганизмов, колонизирующих его ЖКТ. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с ЖКТ здорового человека, достигает 2,5—3 кг, что составляет примерно 5% массы его тела. Эндосимбионтная микрофлора наиболее многочисленна в толстой кишке, где она представлена 17 семействами, 45 родами и 500 видами бактерий. Согласно новейшим данным, полученным путем анализа на гомологию секвенированных генов 16 S рНК, микрофлора ЖКТ включает 395 филогенетически обособленных групп (филотипов) микроорганизмов [6, 11].

В нашей стране для обозначения различных нарушений в микробиоценозе толстой кишки чаще всего пользуются термином «дисбиоз» [6, 12—15], или «дисбактериоз» [6, 16, 22—24], который впервые употребил А. Nissle еще в 1916 г. [23].

Мы считаем более точным термин «дисбиоз», и для этого имеются веские основания. Во-первых, термин «дисбиоз» отражает качественные и количественные изменения в микробиоценозе кишечника и является альтернативой термину «зубиоз», обозначающему нормобиоценоз. Во-вторых (и это главное), состав микроорганизмов, колонизирующих толстую кишку, не ограничивается бактериями, в ней обитают и дрожжеподобные грибы, включая грибы рода *Candida*, и несколько видов энтеровирусов (ротавирус, астровирус и др.), что никак «не вписывается» в термин «дисбактериоз» [4, 6, 15, 25, 26, 44].

В более широком смысле слова мы рассматриваем дисбиоз как определенное состояние экосистемы кишечника, когда нарушены функции всех составляющих ее компонентов: макроорганизма, его резидентной микрофлоры и среды ее обитания, а также механизмов их взаимодействия [4].

На важную роль микрофлоры, колонизирующей ЖКТ человека в норме и при патологии, впервые указал выдающийся отечественный микробиолог И. И. Мечников (1845—1916), удостоенный Нобелевской премии по медицине (1908) [6, 15, 27]. Он считал, что «многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье». Еще в 1907 г. И. И. Мечников высказал суждение о защитной роли микрофлоры, колонизирующей толстую кишку здоровых людей, а также о возможности возникновения различных болезней под влиянием эндотоксинов и микробных метаболитов, образующихся в процессе жизнедеятельности проникших в кишечник условно-патогенных и патогенных бактерий.

Полагаем, что учением об зубиозе и дисбиозе толстой кишки, созданным отечественными учеными, мы вправе гордиться.

Вместе с тем некоторые гастроэнтерологи в нашей стране не признают учения о дисбиозе (дисбактериозе) толстой кишки и старательно избегают этого термина [32], а если и упоминают о нем, то с уничижительным эпитетом «пресловутый» [28, 29]. Вместо термина «дисбиоз (дисбактериоз)» они настоятельно рекомендуют использовать заимствованный из зарубежной медицинской литературы термин «синдром избыточного бактериального роста» (bacterial overgrowth syndrome — у английских авторов) или «ошибочное заселение бактерий» (bacterielle Fehlbesiedlung — у немецких) [4, 26, 30, 31].

Пытаясь обосновать свою позицию, эти авторы обычно приводят 2 аргумента:

1. Термин «дисбиоз (дисбактериоз)» отсутствует в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10, 1995). Но этот термин и не должен фигурировать в МКБ-10, так как дисбиоз толстой кишки — это не заболевание, а клиничко-лабораторный синдром, развивающийся вторично при применении антибиотиков

широкого спектра действия, при различных гастроэнтерологических заболеваниях (и не только), при острых кишечных инфекциях и др. [4, 6, 10, 17, 19, 32]. Кстати, термина «синдром избыточного бактериального роста» также нет в МКБ-10.

2. Термин «дисбиоз (дисбактериоз)», за редким исключением [33], не упоминается в медицинской зарубежной литературе, — это верно [7, 9, 34, 35], однако многие публикации зарубежных авторов посвящены нарушениям микробиоценоза толстой кишки при различных заболеваниях и его коррекции с помощью про- и синбиотиков, содержащих представителей нормальной (облигатной) толстокишечной микробиоты (бифидо- и лактобактерий). Возникает закономерный вопрос: если проблемы дисбиоза (дисбактериоза) толстой кишки не существует, зачем проводить его коррекцию [4, 35—37]?

Распределение различных представителей микробиоты в толстой кишке неравномерно. Бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку, лактобактерии — все отделы толстой кишки, за исключением прямой, кишечная палочка — все ее отделы, а условно-патогенные штаммы — нисходящую ободочную и сигмовидную кишку; стрептококки обнаружены во всех отделах толстой кишки, но их особенно много в поперечной ободочной и прямой кишке [6, 20].

Термин «синдром избыточного микробного роста» трудно причислить к медицинским терминам. Это, скорее, многословное описание, а не термин, который должен отличаться краткостью и точностью. Кроме того, он указывает только на количественные, но не на качественные изменения микрофлоры. Однако главное возражение заключается в том, что этот термин предложен и используется зарубежными исследователями для обозначения нарушений в микробиоценозе тонкой, а не толстой кишки, на что недвусмысленно указывает его полное название: «small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS)» [25, 38, 39].

Таким образом, термин «синдром избыточного роста бактерий» не является синонимом термина «дисбиоз» и не может служить ему альтернативой, поскольку эти термины отражают разные процессы в различных биотопах кишечника (в тонкой и толстой кишке).

В то время как микрофлора толстой кишки выполняет многообразные полезные функции в организме здорового человека (зубиоз), избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, особенно в ее проксимальных отделах, почти всегда чреват негативными последствиями (синдром нарушенного пищеварения и всасывания, хроническая диарея и др.) [39—43]. Кроме того, это более узкое понятие, чем дисбиоз [26].

Количество микрофлоры в двенадцатиперстной и тощей кишке здорового человека не превышает 10^4 /мл (стрептококки, стафилококки, микрококки, пептострептококки, лактобациллы, дрожжеподобные грибы); *Helicobacter pylori* (Hр) отсутствуют. В подвздошной кишке, прилегающей к илеоцекальному клапану (сфинктеру Воронлиуса, баугиниевой заслонке), количество микробиоты, как и ее видовой состав, существенно увеличивается, в том числе за счет анаэробов, до 10^5 — 10^8 /мл (энтерококки, кишечная палочка, бактероиды, бифидобактерии) [6, 19, 26, 39—46].

Следует признать, что между дисбиозом толстой кишки и развитием так называемого синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке существует определенная патогенетическая связь, поскольку повышенная микробная контаминация тонкой кишки развивается в значительной части случаев за счет проникновения в нее микробиоты из толстой кишки, особенно при нарушении (по разным причинам) функции и/или

структуры илеоцекального клапана. Другой возможный путь поступления микрофлоры в тонкую кишку — из желудка при развитии в нем распространенного атрофического процесса, протекающего с ахлоргидрией и желудочной ахилией, когда исчезает естественный барьер — бактерицидное действие активного желудочного сока.

С целью унификации терминологии мы еще в 2000 г. предложили новые термины: «толстокишечный дисбиоз» и «тонкокишечный дисбиоз», которые отражают количественные и качественные нарушения в микробиоценозе толстой и тонкой кишки и их локализацию [25].

Классификация толстокишечного дисбиоза. Предлагается различать следующие виды микрофлоры: I. По составу микробных ассоциаций, колонизирующих толстую кишку различают: 1) облигатную (индигенную, автохтонную) микрофлору, которая является наиболее многочисленной: более 90% всех микроорганизмов, колонизирующих толстую кишку здорового человека (бифидо- и лактобактерии, бактероиды, полноценная кишечная палочка); 2) факультативную микрофлору: 9,5% (микрострептококки, стрептококки, пептострептококки, стафилококки, протей); 3) транзитную (случайную, остаточную, аллохтонную) микрофлору: 0,5% (клубки, синегнойная палочка, грибы рода *Candida*).

II. По локализации различают: 1) пристеночную (мукозную) микрофлору (М-микрофлору), фиксированную (адгезия) на эпителиоцитах (колоноцитах) толстой кишки с образованием микроколоний. Адгезия происходит за счет наличия на поверхности бактерий белковых соединений, именуемых лектинами, которые содержат гликопротеины и комплементарны специфическим рецепторам, расположенным на колоноцитах. Микроколонии, образуемые бактериями, защищены от внешних воздействий особой биопленкой, в состав которой входят экзополисахариды микробного происхождения и муцины — секрет бокаловидных клеток. Образованный таким образом экзополисахаридно-муциновый матрикс выполняет функцию «плаценты», через которую осуществляется обмен веществ между микроорганизмами, расположенными пристеночно, и содержимым толстой кишки [27, 47, 48]; 2) внутрипросветную микрофлору, менее многочисленную, которая находится в полости толстой кишки (в «свободном плавании»). Пристеночной микрофлоры примерно в 6 раз больше, чем полостной.

III. По отношению к молекулярному кислороду выделяют: 1) строгие аэробы, жизнедеятельность которых невозможна без доступа кислорода (большинство прокарриотических микроорганизмов); 2) строгие анаэробы, для которых, напротив, кислород токсичен (бактероиды, клубки, бифидобактерии, зубактерии) и 3) факультативные аэробы (лактобактерии, энтерококки). В толстой кишке существенно преобладают анаэробы (в 10 раз).

IV. По доминирующему виду условно-патогенных микроорганизмов различают: 1) стафилококковый; 2) стрептококковый; 3) клебсиеллезный; 4) протейный; 5) бактероидный; 6) клубки (*Clostr. difficile*); 7) кандидамикозный; 8) смешанный дисбиоз [22].

V. По выраженности количественных и качественных нарушений нормофлоры толстой кишки различают 4 стадии (степени):

1) компенсированную, при которой наблюдается изменение (снижение или увеличение) популяции кишечной палочки; нарушение пула короткоцепочечных (летучих) жирных кислот (КЖК); повышение содержания фенилуксусной кислоты и метиламина;

2) субкомпенсированную, которая характеризуется умеренным уменьшением количества основных представителей облигатной микрофлоры толстой кишки (бифидо- и лактобактерий), количественными и каче-

ственными изменениями кишечной палочки, ростом популяции условно-патогенной микрофлоры (протей, клебсиелл, стафилококков и др.), появлением псевдомонад, карбоновых и ароматических аминокислот, изменением содержания серотонина и гистамина;

3) декомпенсированную неосложненную, отличающуюся существенным уменьшением (до 10^5 — 10^6 /г фекалий) бифидо- и лактобактерий в содержимом толстой кишки, выраженными качественными изменениями кишечной палочки, значительным ростом условно-патогенных и патогенных микроорганизмов с проявлением их вирулентных свойств; метаболическими нарушениями (уменьшением содержания фенольных соединений, повышением уровня фенилпропионовой кислоты и др.);

4) декомпенсированную осложненную, которая отличается резким уменьшением или полным отсутствием бифидо- и лактобактерий, существенным уменьшением содержания кишечной палочки, доминированием условно-патогенных и патогенных бактерий и грибов рода *Candida*, глубокой разбалансированностью биохимических регуляторных механизмов микробной экосистемы толстой кишки с накоплением в ней энтеро- и цитотоксинов с признаками эндотоксемии, дисфункцией ЖКТ, иногда с деструкцией кишечной стенки; возможны бактериемия и сепсис, развивающиеся на фоне снижения резистентности макроорганизма и его иммунной защиты [4, 13, 24, 44, 48, 71].

В начальных (I—II) стадиях дисбиоза толстой кишки явная клиническая симптоматика отсутствует, но уже наблюдаются различные метаболические расстройства. При декомпенсации (III—IV стадии) появляется целый спектр клинических симптомов (метеоризм, запор, диарея, абдоминальный болевой синдром, пищевая аллергия, нарушения водно-электролитного обмена, признаки эндотоксемии, протекающие с повреждением печени и др.), в результате чего толстокишечный дисбиоз трансформируется из лабораторного (микробиологического) синдрома в клинико-микробиологический [4].

Основные функции микробиоты толстой кишки.

В настоящее время микробиоценоз ЖКТ человека уже изучен на генетическом и молекулярном уровнях [6, 22]. Установлено, что микрофлора толстой кишки здорового человека (эубиоз) выполняет ряд жизненно важных функций, обеспечивающих его гомеостаз. Среди них необходимо назвать:

- обеспечение колонизационной резистентности макроорганизма за счет феномена микробного антагонизма между облигатной микрофлорой толстой кишки (в основном бифидо- и лактобактериями) и условно-патогенными микроорганизмами [2, 3, 49];

- образование веществ с антибиотическими свойствами (бактериоцины, микроцины), а также органических кислот, смещающих значение pH до 5,3—5,8, что препятствует росту газообразующей и гнилостной микрофлоры;

- детоксикацию эндо- и экзогенных токсичных веществ за счет их абсорбции (естественный сорбент) и выведения из организма человека (металлы, фенолы, различные яды животного, растительного и микробного происхождения);

- синтез витаминов (комплекса витаминов группы B, витамина K, фолиевой и никотиновой кислот), усвоение витамина D и солей кальция, синтез аминокислот, продукцию цитокинов;

- укрепление иммунной защиты макроорганизма за счет стимуляции лимфатического аппарата толстой кишки, синтеза иммуноглобулинов и интерферона и поддержания неспецифических факторов защиты (лизоцим, пропердин, комплемент);

- синтез биологически активных веществ, стимулирующих метаболические процессы в макроорганиз-

ме (медиаторы, ферменты, β-аланин, γ-аминоасляная кислота и др.); участие в рециркуляции желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов;

- ферментативное расщепление пищевых веществ, не гидролизованных в тонкой кишке, в том числе пищевых волокон, с образованием аминов, фенолов, КЖК, которые служат энергетическим ресурсом для колоноцитов и влияют на синтез ДНК (бутират), участвуют в липогенезе, глюконеогенезе, синтезе аминокислот, метаболизме холестерина (пропионат);

- морфокинети́ческое (трофическое) действие, обеспечивающее физиологическую активность пищеварительного тракта [13, 15, 22, 47, 50—59].

Все изложенное обосновывает признание того факта, что микробиота толстой кишки представляет собой своеобразный экстракорпоральный орган, обеспечивающий жизненно важные аспекты жизнедеятельности человека [25, 27, 54, 55].

Выдающийся физиолог А.М. Уголев утверждал: «Микрофлора — обязательный компонент нормальной жизнедеятельности организма человека» [1, 64].

Зубиоз и дисбиоз кишечника: мифы и реалии. В процессе изучения микробиоценоза кишечника сложились многочисленные мифы, не имеющие никакой связи с реальностью, которые «перекочевывают» из одной публикации в другую. При этом их авторы, по-видимому, серьезно не задумываются над своими порой безапелляционными утверждениями.

Мы попытались по возможности разобраться в обоснованности некоторых из наиболее устойчивых мифов, касающихся зубиоза и дисбиоза ЖКТ, и аргументировать нашу позицию, опираясь на существующие реалии.

Миф первый: «В желудке здорового человека микробов практически нет» [24, 32]. Сложившееся мнение о невозможности длительного (более 30 мин) существования микрофлоры в резко кислой среде желудка с высокой протеолитической активностью оказалось ошибочным. Ранее утверждали, что только Нр благодаря генетическому полиморфизму и уникальной способности к рекомбинантным мутациям и образованию уреазы сумели приспособиться к существованию в кислой среде желудка и занять до этого свободную экологическую нишу. В случае обнаружения в желудке другой микрофлоры ее объявляли транзитной, неспособной к адгезии и колонизации его слизистой оболочки.

Исследованиями клиницистов и микробиологов с использованием современных методов микробиологического обследования, однако, было доказано, что это не так. Выяснилось, что, помимо Нр, в желудке здоровых людей обитает и другая мукозная микрофлора (М-микрофлора), обладающая адгезивностью и уреазной активностью; значительная часть из них характеризуется инвазивностью (в отличие от Нр) и вирулентностью. Количество М-микрофлоры в желудке у здоровых людей достигает 10^3 — 10^4 /мл. Только в 10% случаев среда в желудке оказалась стерильной [6, 60].

По происхождению микрофлору желудка подразделяют на 2 типа: орально-респираторную (тип 1) и фекальную (тип 2) [6, 56].

Общее число видов микроорганизмов, колонизирующих желудок здоровых людей, составляет 10—14. Так, в желудке у здоровых лиц были обнаружены: стафилококки — в 61,1% (3,6 lg КОЕ/г), стрептококки — в 55,5% (4 lg КОЕ/г), Нр — в 44,4% (5,3 lg КОЕ/г), *Lactobacillus* — в 50% (3,2 lg КОЕ/г), *Bacillus* — в 22,2% (2,9 lg КОЕ/г), грибы рода *Candida* — в 22,2% (3,5 lg КОЕ/г) [6, 19]. Нам представляется важным подчеркнуть, что у здоровых людей Нр обнаруживают в желудке только в сочетании с другими видами бактерий — в монокультуре их нет [6]. S. Roos и соавт. [63] установили важный факт: им удалось идентифицировать новые виды

Lactobacillus, колонизирующих желудок здорового человека (*L. gastricus*, *L. antri*, *L. kalixensis* и *L. ultenensis*), приспособившихся (подобно Нр) к существованию в кислой среде желудка. По новейшим данным, микрофлора слизистой оболочки желудка здоровых лиц представлена 128 флотипами [61, 62].

Миф второй: «К сожалению, в отечественной практике продолжает применяться метод посева кала, в котором преобладает внутрипросветная микрофлора» [10, 22, 32]. Этот классический метод идентификации микрофлоры толстой кишки, действительно, по-прежнему доминирует в исследованиях российских ученых, изучающих проблему толстокишечного зубиоза и дисбиоза [14, 20, 24, 48]. Противники этого метода исследования утверждают, кроме того, что он отражает только состояние микробиоценоза дистальных отделов толстой кишки и критикуют его за то, что при исследовании фекалий определяют не более 25 видов бактерий из 400—500 видов, колонизирующих толстую кишку [10, 22, 24, 66], однако эти возражения при объективном рассмотрении оказываются несостоятельными. Из физиологии толстой кишки известно, что каловые массы формируются на всем ее протяжении. Эпителий толстой кишки непрерывно обновляется (полная его замена происходит каждые 2—4 сут). Отторгнутые колоноциты вместе с фиксированными на их поверхности микроколонирами пристеночных бактерий «сбрасываются» в полость кишки (до 220—250 г/сут) и выделяются с каловыми массами, которые на 35—55% состоят из микробных тел [4, 30, 65]. Таким образом, микрофлора, определяемая в фекалиях, представляет собой интегральное отображение всей пристеночной и внутрипросветной микрофлоры толстой кишки, а не только ее дистальных отделов, как утверждают некоторые авторы [4, 25, 44, 65].

Основной микробный пейзаж толстой кишки здоровых людей формирует 15—20 ассоциаций доминирующих анаэробных, аэробных и факультативно-аэробных видов бактерий — представителей родов бактероидов, бифидобактерий, зубактерий, фузобактерий, протей, клостридий, лактобактерий, бацилл, пептострептококков, стафилококков, стрептококков, энтерококков и др. Остальные виды бактерий встречаются редко и в небольшом количестве. В связи с этим нет никаких оснований каждый раз определять сотни видов бактерий, а достаточно установить присутствие 18—20 доминирующих видов. Кроме того, многие из них вообще не культивируются [6, 55].

Вместе с тем все исследователи, изучающие микробный состав фекалий, для получения объективных результатов должны строго соблюдать правила микробиологического исследования. Основные из этих правил: при помощи стерильного инструмента 0,2—1 г фекалий помещают в стерильную, герметично закрывающуюся посуду; для выделения анаэробов кал собирают в пробирки с хорошо притертыми резиновыми пробками, которые заполняют газовой смесью определенного состава (углекислый газ, пропан, водород, азот); пробу для исследования собирают из средней или последней порции кала; материал тщательно гомогенизируют, используя стерильную стеклянную палочку, бактериологическую петлю или стеклянные бусинки; затем делают многократные разведения (в 10 раз и более) и стерильной пипеткой переносят 0,5 мл в пробирку; осуществляют посев на специальные питательные среды (Эндо, Симмондса, Сабуру, 5% кровяной агар и др.) [6, 15].

Критикуя информативность микробиологического исследования фекалий, противопоставляют ему в качестве золотого стандарта методику посева на бактериальные среды аспирата тощей кишки, полученного через специальный стерильный тонкокишечный зонд [10, 32, 67]. Но здесь происходит очевидная подмена понятий:

при изучении микробного состава фекалий определяют видовой состав бактерий, колонизирующих толстую кишку, в то время как изучение аспирата тощей кишки отражает микробный состав тонкой кишки. Утверждая, будто микробиологическое исследование кала не дает представления о составе пристеночной микрофлоры толстой кишки, считают, по-видимому, что изучение аспирата, полученного из просвета тощей кишки, отражает состав не только просветной, но и ее пристеночной микрофлоры. С этим, безусловно, согласиться невозможно.

Существует и другой прямой метод изучения микробиоценоза толстой и тонкой кишки, отличающийся большей достоверностью: полимеразная цепная реакция, основанная на амплификации (многократном копировании фрагментов ДНК микроорганизмов с помощью фермента ДНК-полимеразы) [10]. К. Mullis, разработавший этот метод, был удостоен Нобелевской премии по химии. Это высокоинформативный и точный метод, но с его помощью можно определить только ограниченное количество микроорганизмов, а сама методика доступна далеко не всем.

Разработан ряд косвенных методов исследования состава микробиоты толстой и тонкой кишки, основанных на определении метаболитов микрофлоры кишечника — индикана, фенола, аммиака и др. Они просты, доступны, но их специфичность и чувствительность недостаточны (50—90 и 25—90% соответственно).

Широкое распространение получил водородный дыхательный тест, особенно его модификация с нагрузкой лактулозой. Метод основан на том, что при дисбиозе кишечника базисная концентрация водорода в выдыхаемом воздухе после приема 10 г лактулозы повышается (более 20 ppm). Исследование длится 3 ч с определением содержания водорода каждые 15 мин. Появление «раннего пика» содержания водорода в выдыхаемом воздухе (через 1,5 ч) свидетельствует о дисбиозе тонкой кишки, а появление «позднего пика» (через 3 ч) указывает на толстокишечный дисбиоз [10, 39, 44].

Положительно оценивают метод определения содержания в аспирате тонкой кишки КЖК (масляной, пропионовой, капроновой и др.), которые характеризуют преимущественно анаэробный спектр микроорганизмов. Используют метод газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, определяющий метаболическую активность микрофлоры по спектрам и уровню КЖК. Этот метод позволяет установить в течение 30—40 мин интегральную метаболическую активность и метаболический дисбаланс преимущественно анаэробной микрофлоры, а также суммарное количество бактериальных метаболитов [10, 14, 26, 44]. Недостатком этого метода называют «потерю» 15—20% метаболитов в процессе подготовки проб [26].

В целом предпочтение все-таки следует отдать прямым методом диагностики кишечного дисбиоза, хотя они тоже не лишены недостатков [25]. Обосновывая этот тезис, приведем такой пример. Как известно, существуют прямые и косвенные методы идентификации Нр: непосредственное определение Нр в биоптатах желудка и определение путем установления их уреазной активности, но уреазная активность, как выяснилось, присуща не только Нр, ею обладает и другая М-микрофлора желудка, активно продуцирующая уреазу, поэтому уреазные тесты не могут считаться достоверным методом диагностики Нр-инфекции.

Миф третий: «Можно выделить отдельные заболевания и синдромы, которые нередко ошибочно (?) трактуются как клинические проявления дисбактериоза: синдром избыточного бактериального роста, антибиотико-ассоциированную диарею, диарею путешественников, синдром раздраженной кишки и др.» [68].

Это утверждение неверно по существу, так как и синдром избыточного бактериального роста, и антибиотико-ассоциированная диарея (ААД), в том числе и ее наиболее грозная клиническая форма — псевдомембранозный колит (ПМК), и диарея путешественников, и, как полагают в последнее время, постинфекционная форма синдрома раздраженной кишки развиваются именно в результате качественных и количественных изменений в микробиоценозе тонкой и толстой кишки, являясь клинически манифестными формами дисбиоза кишечника [5, 16, 32, 33, 38, 44, 72].

Основной причиной развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (тонкокишечного дисбиоза) является повышенное «заселение» тонкой кишки фекальной микрофлорой [4, 5, 38, 39, 43, 44], а этиологическим фактором ААД и ПМК — высокая степень толстокишечного дисбиоза после нерациональной антибиотикотерапии [5, 39]. Об этом недвусмысленно свидетельствует и сам термин «антибиотико-ассоциированная диарея». В авторитетном Терапевтическом справочнике Вашингтонского университета, выдержавшем более 30 изданий, указывается: «Антибиотики — частая причина поноса... Они угнетают нормальную микрофлору кишечника, что приводит к дисбактериозу. Наиболее тяжелая его форма — псевдомембранозный колит» [33].

Миф четвертый: «Основными представителями микрофлоры толстой кишки служат грамположительные анаэробные палочки: бифидо- и лактобактерии [10, 32, 68 — 70]. Это утверждение принадлежит в основном клиницистам. В то же время микробиологам хорошо известно, что строгими анаэробами являются бифидобактерии, а лактобактерии — это факультативные аэробы [6, 26]. Именно поэтому бифидобактерии у здоровых людей колонизируют в основном только толстую кишку, где доминирует анаэробная микрофлора, а средой обитания лактобактерий является весь пищеварительный тракт, начиная с полости рта и желудка, где могут существовать только аэробы, и кончая толстой кишкой, где преобладают анаэробы [6, 49].

Лечение дисбиоза кишечника. Основными заболеваниями и синдромами, в развитии которых ведущая роль принадлежит толстокишечному дисбиозу, являются: ААД, легкая форма которой почему-то неудачно именуется идиопатической (idiopathic — первичный, неизвестного происхождения), так как ААД развивается вторично, и ее причина известна (нерациональное применение антибиотиков); тяжелая форма ААД — ПМК, причиной которого является клостридиальный дисбиоз, а также диарея путешественников, развитие которой в 75% случаев связано с энтеропатогенной кишечной палочкой, и синдром раздраженной кишки (постинфекционный вариант).

Наиболее частыми клиническими формами тонкокишечного дисбиоза являются функциональная диарея (секреторная и осмотическая) и синдром мальдигестии и мальабсорбции [5, 29, 32, 38, 41, 67, 72].

При коррекции кишечного дисбиоза необходим комплексный подход. Основные задачи лечебных мероприятий:

- адекватное лечение основного заболевания, ставшего причиной развития дисбиоза кишечника;
- восстановление нарушенных функций кишечника;
- повышение общей резистентности макроорганизма за счет стимуляции его иммунной и неспецифической защиты;
- коррекция собственно дисбиоза толстой и тонкой кишки с использованием функционального питания, пре-, про- и синбиотиков, а также (по строгим показаниям) кишечных антисептиков, антибиотиков и других антибактериальных и антипаразитарных средств.

В начальных (I и II) стадиях дисбиоза кишечника, протекающих без явных клинических симптомов, назначают функциональное питание (ФП). Под ФП подразумевают регулярное использование продуктов естественного происхождения, которые способны регулировать и нормализовать функции и биохимические реакции макроорганизма [27]. При ФП в состав пищевого рациона входят продукты растительного, животного и микробного происхождения, содержащие пищевые волокна, бифидо- и лактобактерии, естественные антиоксиданты (соевое молоко, пектины, протеины, витамины, минеральные вещества и др.), которые образно именуют питательными лекарствами. С их помощью удается нередко восстановить зубиоз толстой кишки в короткие сроки, не прибегая к приему фармакологических средств.

Важным элементом ФП являются пищевые волокна (ПВ). Они стимулируют пассаж пищевого химуса по кишечнику, служат источником КЖК, мембранных фосфолипидов и аминокислот (аргинин, глутамин), оказывают влияние на всасывание воды и натрия, секрецию бикарбонатов, на трофику и пролиферацию колоноцитов, глюконеогенез и липогенез, метаболизм холестерина. Кроме того, ПВ (пшеничные отруби, льняное семя, агар-агар, макрокристаллическая целлюлоза, семена подорожника и др.) обладают анаболическим, иммуностимулирующим и энергетическим потенциалом (за счет энергии АТФазы). Важно подчеркнуть, что ПВ способствуют восстановлению зубиоза толстой кишки, выполняя роль «матрицы» для фиксации облигатных бактерий, повышая тем самым колонизационную резистентность организма человека. Суточная доза ПВ, добавляемых в готовые блюда, 25—35 г.

Ценным вспомогательным средством лечения в начальных (I и II) стадиях толстокишечного дисбиоза может служить мукофальк (псиллиум), полученный из оболочек семян подорожника (*Plantago ovata*). Он обеспечивает рост нормальной микрофлоры, увеличивает содержание КЖК, способствует восстановлению кишечной моторики. Доза 5 г на стакан холодной воды, курс 3—4 нед.

В пищевом рационе больных с дисбиозом кишечника рекомендуются, кроме того, молочно-кислые продукты (кефир, простокваша, йогурт и т. п.), обогащенные бифидобактериями.

Помимо ФП, больным с легкими формами толстокишечного дисбиоза полезны пребиотики — вещества немикробного происхождения, восстанавливающие зубиоз за счет селективной регуляции роста основных представителей облигатной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) здорового человека.

В качестве пребиотика широко используют лактулозу (дюфалак, нормазе) — синтетический неабсорбируемый дисахарид (галактоза + фруктоза), образующий в толстой кишке КЖК, которые служат субстратом для роста сахаролитических бактерий (бифидо- и лактобактерии, энтерококки). Доза 20—45 мл 1 раз в сутки [73].

Еще один ценный пребиотик — хилак форте, который содержит продукты обмена нормальной микрофлоры толстой кишки. Хилак форте способствует восстановлению нормальной микрофлоры толстой кишки биологическим путем, содержит биосинтетическую молочную кислоту и ее буферные соли, препятствующие развитию условно-патогенных бактерий, а также КЖК, которые способствуют восстановлению облигатной микрофлоры толстой кишки; стимулирует иммунный ответ. Доза — по 40—60 капель 3 раза в сутки в течение 10—15 дней.

При недостаточной эффективности лечение дополняют назначением пробиотиков (зубиотиков), которые содержат живые микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры толстой кишки, прежде всего бифидо- и лактобактерии, а также энтерококки (фекальные стрептококки), иногда кишечную

палочку. Целесообразно использовать синбиотики, содержащие одновременно про- и пребиотики.

Из пробиотиков чаще всего применяют бифидорм и линекс (в капсулах), которые покрыты специальной оболочкой, устойчивой к действию ферментов пищеварительных соков (желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки). Они обладают антибиотикорезистентностью, антагонизмом по отношению к условно-патогенной микрофлоре толстой кишки, а также оказывают иммуномодулирующее действие (по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 3—4 нед). Значительный интерес представляет комбинированный синбиотик флайс (Fly's), который содержит живые лиофилизированные бифидо- и лактобактерии, пребиотик инулин и (дополнительно) различные включения (4 варианта): пищевые волокна или комплекс природных антиоксидантов, комплекс витаминов или тонизирующие экстракты растений (адаптогены). Сохранность облигатной микрофлоры в желудке и тонкой кишке обеспечивается их адсорбцией на специальных носителях, содержащих лактозу. Другой комбинированный пробиотик — биофлор содержит биологически активные пищевые добавки (экстракт прополиса, мяты, петрушки, капусты и др.) в сочетании с полноценной кишечной палочкой (M17).

Полезны биологические препараты, которые содержат микроорганизмы внекишечного происхождения и подавляют условно-патогенные бактерии: энтерол, бактисубтил, флонилин БС, бактистатин [70].

В III—IV стадиях толстокишечного дисбиоза назначают антибактериальные средства для подавления доминирующей условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Начинают обычно с кишечных антисептиков, избирательно действующих на патогенные микроорганизмы: интетрикс (по 2 капсулы 2 раза в сутки), энтероседив (по 1—2 таблетки 3 раза в сутки), депендал-М (по 1 таблетке 2—3 раза в сутки) в течение 5—7 дней. Получил признание и не всасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (по 200—400 мг 2—3 раза в сутки в течение 5—7 дней).

При недостаточной эффективности кишечных антисептиков и клинически тяжело протекающем дисбиозе кишечника возникает необходимость в назначении резервных антибиотиков широкого спектра действия. Мы отдаем предпочтение фторхинолонам (ципрофлоксацину, левофлоксацину, офлоксацину), которые назначают на 5—7 дней, а применение тетрациклина, ампициллина, цефалексина считаем нежелательным из-за их выраженных побочных эффектов. При ПМК, угрожающем жизни больных, лечение следует начинать незамедлительно. Назначают ванкомицин (по 125—500 мг 4 раза в сутки в течение 7—10 дней) или метронидазол (по 250—500 мг 4 раза в сутки в течение 7—10 дней). В качестве антибиотика резерва используют комплексный антибиотик бацитрацин (по 125 тыс. МЕ 4 раза в сутки в течение 7—10 дней), а для профилактики рецидивов ПМК — энтерол (лечебные дрожжи, содержащие *Saccharomyces boulardii*, — по 500—1000 мг/сут в течение 3—4 нед). В подобных случаях, безусловно, полезны иммуномодуляторы (имунофан, теактивин, галавит и др.), повышающие общую резистентность макроорганизма.

Для купирования клинических проявлений кишечного дисбиоза используют симптоматическую терапию: регуляторы моторики (дебридат), миотропные спазмолитики (дицетел, спазмомен), энтеросорбенты (сметта, неосмектин, энтеросгель, энтеродез и др.). Для борьбы с метеоризмом применяют пеногаситель (эспумизан) и комбинированный препарат (метеоспазмил). Иногда возникает необходимость в инфузионной терапии [4, 5, 10, 14, 18, 24, 29, 31, 35—39, 41, 47, 57, 66, 70, 72—77].

Основными принципами лечения дисбиоза кишечника являются комплексность и индивидуальный подход.

Сведения об авторе:

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.; тел. (342)281-27-74.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: 1985.
2. Черешнев В. А., Морова А. А., Рямзина И. Н. Биологические законы и жизнедеятельность человека. Россия—Чехия; 2000.
3. Черешнев В. А., Циммерман Я. С., Морова А. А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм—эндосимбионтные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора. Клинический журнал. 2001; 9: 4—8.
4. Циммерман Я. С. Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста». Клинический журнал. 2005; 4: 14—22.
5. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит — суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза. Клинический журнал. 2005; 12: 12—19.
6. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника, как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: 2007.
7. Guarner F., Malagelada J. R. Gut microflora in health and disease. Lancet 2003; 360: 512—519.
8. Rambaud J.-C. Gut microflora: Digestive physiology and pathology. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
9. Hentges D. J., ed. Human intestinal microflora in health and disease. New-York; 1983.
10. Лоранская И. Д., Лаврентьева О. А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Русск. мед. журн., 2011; 19 (17): 1057—1060.
11. Eckburg P. V., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308: 1635—1638.
12. Пинегин Б. В., Мальцев В. Н., Коршунов В. М. Дисбиоз кишечника. М.: 1984.
13. Златкина А. Р. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999; 3: 64—67.
14. Антоненко О. М. Роль пробиотиков в профилактике и лечении дисбиотических нарушений после антибиотикотерапии. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология 2009; 1: 51—55.
15. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб., 2000.
16. Воробьев А. А., Абрамов Н. А., Бондаренко В. М., Шендеров Б. А. Дисбактериоз — актуальная проблема медицины. Вестн. РАМН 1997; 3: 4—7.
17. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника. М.: 1989.
18. Ардатская М. Д., Мишушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и перспективы биохимического исследования кала. М.: 2004.
19. Елагин Р. И. Дисбактериоз кишечника. Provisorum 2002; 5: 13—15.
20. Корнева Т. К. Дисбактериоз кишечника у проктологических больных: микробиологические аспекты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999; 3: 55—60.
21. Билибин А. Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека. Клинический журнал. 1970; 2: 7—12.
22. Бондаренко В. М., Боев Б. В., Лыкова Е. А., Воробьев А. А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1998; 1: 66—70.
23. Nissle A. über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. Dtsch. Med. Wschr. 1916; 42: 1181—1184.
24. Румянцев В. Т. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999; 3: 61—63.
25. Циммерман Я. С. О сущности понятия «дисбактериоз» (дисбиоз) кишечника и правомерности использования этого термина. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2000; 1: 81—84.
26. Мишушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы. Consilium medicum. 2004; 9 (7): 59—64.
27. Шендеров Б. А. Медицинская микробиология и функциональное питание. М.: 1998.
28. Василенко В. В. Дисбактериоз — синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2000; 6: 10—13.
29. Шифрин О. С., Андросова Л. Н. Антибиотико-ассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2003; 5: 82—86.
30. Шентулин А. А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999; 9 (3): 51—53.
31. Белоусова Е. А. Дисбактериоз кишечника. В кн.: Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. (ред.) Руководство по гастроэнтерологии. М.: 2010: 310—341.
32. Кучумова С. Ю., Полуэктова Е. А., Шентулин А. А., Ивашкин В. Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2011; 5: 17—27.
33. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. Пер. с англ. 2-е рус. изд. М.: 2000: 439.
34. Gibson G. R., Macfarlane G. T. Human colonic bacteria: Role in nutrition, physiology, and pathology. CRC-Press 1995: 1—18.
35. Collins M. D. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 69 (Suppl.): 1052—1057.
36. Fuller R., Gibson G. R. Probiotics and prebiotics: Microflora management for improved gut health. Clin. Microbiol. Infect. 1998; 4: 477—480.
37. Bengmark S. Colonic food: Pre- and probiotics. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95 (1): 55—57.
38. Маев И. В., Самсонов А. А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Consilium Medicum 2005; 9 (7): 44—50.
39. Лыкова Е. А., Бондаренко В. М., Парфенов А. И., Мацулевич Т. В. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: патогенез, клиническое значение и тактика терапии. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2005; 6: 51—57.
40. Циммерман Я. С., Кунстман Т. Г., Вологжанина Л. Г., Михалева Е. Н. Хронический запор: современный взгляд на проблему. Клинический журнал. 2008; 8: 21—28.
41. Циммерман Я. С. Синдром диареи: современное состояние проблемы. Клинический журнал. 2009; 3: 18—25.
42. Tabacquali S. The pathophysiological role of small intestinal bacterial flora. Scand. J. Gastroenterol. 1970; 5: 139—163.
43. Tasker P. P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract. Adv. Int. Med. 1993; 38: 387—407.
44. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Синдром избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки. Вестн. клуба панкреатологов. 2009; 1: 86—90.
45. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and discordant status. Chemotherapy 1995; 41 (Suppl. 1): 5—15.
46. Tannock G. W. Normal microflora. London; 1995.
47. Николаева Т. Н., Зорина В. В., Бондаренко В. М. Иммуномодулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2004; 4: 39—42.
48. Хавкин А. И., Бельмер С. В. Микробиология кишечника: методы неспецифической коррекции. Детск. гастроэнтерол. и нутрициол., 2003; 11 (13): 772—775.
49. Циммерман Я. С., Субботина Л. В., Несчислаев В. А. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение Helicobacter pylori-зависимых заболеваний. Клинический журнал. 2010; 4: 35—42.
50. Blum S., Schiffrin E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response implication for probiotic bacteria. Curr. Issues Intest. Microbiol. 2003; 4 (2): 53—60.
51. Servin A. T. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. FEMS Microbiol. Rev. 2004; 28 (4): 405—440.
52. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: Mechanism of immune modulation. Trends Immunol. 2005; 26: 326—333.
53. Macfarlane G. T., Macfarlane S. Human colonic microbiota: Ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. Scand. J. Gastroenterol. 1997; 32 (Suppl. 222): 3—9.
54. Бабин В. Н., Мишушкин О. Н., Дубинин А. В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе «хозяин—микробиота». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1998; 6: 76—82.
55. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999; 1: 61—65.

56. Hill M. G., ed. Microbial metabolism in the digestive tract. New York; 1983.
57. Thornton G., O'Sullivan M., O'Sullivan D. et al. Human intestinal probiotic bacteria — production of antimicrobial factors. Ir. J. Med. Sci. 1993; 162 (9): 366—369.
58. Tannock G. W. Molecular assessment of intestinal microflora. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73 (Suppl.): 410—414.
59. Ильина Н. О., Мазанкова Л. И., Кондракова О. А., Затева-лов А. М. Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология 2005; 1: 32—38.
60. Червинец В. М., Бондаренко В. М., Базлов С. Н. Микрофлора слизистой оболочки ulcerогенной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Журн. микробиол. 2001; 5: 12—15.
61. Bic E. M., Eckfurg P. B., Gill S. R. et al. Molecular analysis of the bacterial microflora in the human stomach. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103: 732—737.
62. Tan M. P., Kaparacis M., Galic M. et al. Chronic Helicobacter pylori infection does not significantly alter the microbiota of the murine of the stomach. Appl. Environ. Microbiol. 2007; 73: 1010—1013.
63. Roos S., Engstrand L., Jonsson H. Lactobacillus gastricus, Lactobacillus antri, Lactobacillus kalixensis, and Lactobacillus ultenensis isolated from human stomach mucosa. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2005; 55: 77—82.
64. Уголев А. М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л.; 1967.
65. Яхонтова О. И., Рутгайзер Я. М., Валенкевич Л. И. Хронические болезни кишечника. СПб.; 2002.
66. Бальмер С. В., Гаслина Т. В. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей. Клини. мед. 1998; 10: 35—38.
67. Парфенов А. И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз. Русск. мед. журн. 1998; 6 (18): 1170—1173.
68. Шульпекова Ю. О. Кишечные бактерии, пробиотики и перспективы их применения для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Фарматека 2008; 2: 46—51.
69. Ходосевич Е. Г. Коррекция изменений микрофлоры толстой кишки у больных с хроническими заболеваниями печени. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1997; 2: 78—80.
70. Положенкова Л. А., Бурков С. Т., Бокерия О. А., Новиков С. В. Значение флоривина-БС в лечении дисбактериоза кишечника. Клини. мед. 1999; 3: 61—63.
71. Митрохин С. Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему. Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 5: 15—17.
72. Talley N. J. Irritable bowel syndrome: Physiology and management. Digest. Dis. Week 2002.
73. Буторова Л. И., Калинин А. В. Возможности коррекции нарушений микробиоценоза лактулозой. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2001; 1: 79—83.
74. Бондаренко В. М., Чупринина Р. П., Аладышева Ж. И., Мацулевич Т. В. Пробиотики и механизм их лечебного действия. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2004; 3: 83—87.
75. Малов В. А. Антибиотико-ассоциированная диарея. Клини. микробиол. и антимикробн. химиотер. 2002; 1: 22—32.
76. Barlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (5): 334—339.
77. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: современное состояние проблемы и перспективы. Клини. мед. 2007; 10: 14—21.

Поступила 14.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.633.857.5-008.61:616.12-008.46-036.12

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ

В. Н. Ларина¹, Б. Я. Барт¹, В. Г. Ларин², А. С. Донсков²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва; ²Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

В последние годы появилось достаточно большое количество сообщений о связи повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с риском развития и прогрессирования артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и прогнозом у больных с этими заболеваниями. В то же время имеется небольшое количество работ, посвященных клиническому и прогностическому значению гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности, хотя эта патология остается одной из неблагоприятных в плане прогноза в ряду сердечно-сосудистых заболеваний. Гиперурикемия рассматривается как часть сердечно-сосудистого континуума, как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности и маркер ее неблагоприятного течения. Описано прогностическое значение гиперурикемии у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, мочевая кислота, гиперурикемия, прогноз

HYPERURICEMIA AND CARDIOVASCULAR CONTINUUM

V.N. Larina, B.Ya. Bart, V.G. Larin, A.S. Donskov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University; Central Medical Division; General Management Department of Presidential Administration

Many recent reports suggest the relationship between hyperuricemia, risk and prognosis of arterial hypertension and coronary heart disease. The works on the clinical and prognostic significance in chronic heart failure are few even if this pathology deteriorates prognosis of some cardiovascular diseases. Hyperuricemia is considered to be a component of cardiovascular continuum, risk factor of chronic heart failure and marker of its unfavourable outcome. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with chronic heart failure is discussed.

Key words: chronic heart failure, uric acid, hyperuricemia, prognosis

Поиск новых факторов риска не только развития, но и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно у больных на догоспитальном этапе, в настоящее время является весьма ак-

туальной проблемой, так как распространенность и летальность от этого заболевания продолжают оставаться на высоком уровне. При ХСН формируется комплекс взаимосвязанных нейрогуморальных, гемодинамиче-