

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАПОРАМИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРОБИОТИКОМ ХИЛАК ФОРТЕ

Н.П. Чернусь

Кафедра общей
врачебной практики
ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Наталья Павловна Чернусь E-mail: chernusnp@mail.ru

Лечение функционального запора является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии. При данной патологии необходимо восстановить не только пропульсивную функцию, но и микробиоценоз толстой кишки. Ситуация осложняется тем, что существующие жидкие пробиотики, содержащие бифидо- и лактофлору, в традиционных терапевтических дозах усиливают синдром констипации.

Поэтому предпочтение отдается пробиотику, содержащему только летучие жирные кислоты, т.е. продукты метаболизма нормофлоры. Хилак форте не влияет на моторно-кинетическую функцию толстой кишки, что позволяет использовать его у пациентов с функциональными запорами.

Ключевые слова: констипация, микробиоценоз, привычные запоры, пробиотики

COLONIC MICROBIOCENOSIS AND ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL CONSTIPATION WITH THE PROBIOTIC CHILAC FORTE

N.P. Chernus

Department of General Medical Practice, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The management of functional constipation is a topic problem of gastroenterology. The treatment of this pathology is not only to recover the propulsive function of the large bowel, but also to restore its microbiocenosis.

The complexity of the problem is that the existing liquid probiotics containing bidifidobacterium and lactobacilli aggravate constipation when given in conventional therapeutic doses. Therefore, preference is given to the probiotic that contains only volatile fatty acids, i.e. normal flora metabolism products. Chilac forte does not affect colonic motor kinetic function, which allows it to be used in patients with functional constipation.

Key words: constipation, microbiocenosis, habitual constipation, probiotics

Запор — это уреженное, затрудненное или систематически неполное опорожнение кишечника. Главным признаком запора считается снижение частоты стула. Хронические запоры встречаются у пациентов всех возрастных групп. По данным ряда исследований, нижней границей нормы для жителей развитых индустриальных стран, потребляющих низкошлаковую диету, принято 3 дефекации в неделю [1]. Но частота стула не может быть единственным и достаточным критерием запора, потому что многие больные с хроническим запором жалуются на необходимость натуживания во время дефекации, на наличие твердого стула даже при сохраненном нормальном ритме дефекации. Для определения хронического характера запора используется временной критерий в 12 нед, «которые не обязательно должны быть последовательными за предшествующие 12 месяцев».

Условно выделяют органические и функциональные запоры (ФЗ). Первые связаны с органической патологией желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ), а вторые — с нарушениями регуляции функции органов пищеварения.

Еще в 1912—1913 гг. в своих лекциях И.П. Павлов говорил о том, что «...помимо действия пищеварительных соков, разложение пищи происходит при помощи различных микроорганизмов» [2]. Более того, Павлов считал, что «при отсутствии бактерий пищеварение не доходит ...до конца». Блестящее предположение нашло подтверждение в наши дни, так как доказано участие микрофлоры в регуляции газового состава кишечника, водно-солевого обмена, метаболизма желчных кислот и холестерина, а также ее иммуногенная, противовоспалительная и противоопухолевая активность [3—5]. В настоящее время признается, что микрофлора (или микробиота) толстой кишки служит чувствительным индикатором здоровья человека, меняется при различных заболеваниях и является «доклиническим» маркером нарушенного гомеостаза [6—9].

Из сказанного следует, что поддержание, а при необходимости и восстановление микробиоценоза

толстой кишки необходимо как для нормального функционирования макроорганизма, так и для обеспечения жизненных функций самой микробиоты [5, 10, 11].

На протяжении более 80 лет внимание исследователей привлечено к изучению лечебного и профилактического действия продуктов на основе молочнокислых бактерий. В начале XX в. Мечниковым предложена простокваша, в которой «...находятся бактерии, враждебные гнилостным», и, по его словам, «...если и не уничтожают гнилостные бактерии, то, во всяком случае, сильно стесняют их деятельность». В настоящее время активно используются 3 группы средств разного механизма действия для восстановления микробиоценоза толстой кишки: пробиотики, пребиотики и синбиотики [3, 10–13].

• **Пробиотики** — лекарственные препараты, продукты питания или биоактивные добавки к пище (БАД) в виде монокультур или комбинированных культур на основе живых представителей облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки).

• **Пребиотики** — это натуральные или синтетические средства немикробного происхождения: лекарственные препараты, продукты питания и БАД, селективно стимулирующие рост и/или ферментативную активность одного или нескольких видов нормофлоры: пищевые волокна, олигосахара, лактулоза.

• **Синбиотики** — препараты, в которых содержатся вещества из первой и второй группы одновременно.

Имеются многочисленные данные об успешном использовании препаратов, обогащенных лактобактериями, бифидобактериями и другими микроорганизмами, для лечения и профилактики различных гастроэнтерологических заболеваний, в том числе ФЗ [9, 14]. Однако дозы пробиотиков, длительность их применения, ожидаемый эффект при ФЗ точно не установлены, поэтому дальнейшее изучение пробиотиков (безопасность их применения, переносимость и эффективность) остается актуальным.

Целью исследования была оценка эффективности метаболического пробиотика Хилак форте в коррекции дисбиоза толстой кишки у больных с ФЗ.

Материалы и методы

В данной работе проанализированы результаты лечения 84 амбулаторных больных (13 мужчин и 71 женщина в возрасте 36–74 лет; средний возраст 57 лет) с ФЗ.

Отбор пациентов с ФЗ проводили согласно Римским критериям II:

- натуживание более чем в 1/4 дефекаций;
- комковатый или плотный стул более чем в 1/4 дефекаций;

— ощущение неполного опорожнения более чем в 1/4 дефекаций;

— ощущение аноректального препятствия/блока более чем в 1/4 дефекаций;

— ручное пособие (например, пальцевая эвакуация, поддержка промежности) более чем в 1/4 дефекаций и/или

— менее 3 дефекаций в неделю.

Тщательно оценивали жалобы и анамнез заболевания для исключения наличия синдрома раздраженного кишечника [15]. Из исследования исключали пациентов с органической патологией и аномалиями развития толстой кишки, мегаколон, ректоцеле, а также с заболеваниями, способными обуславливать запоры (сахарный диабет, гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания с выраженной недостаточностью кровоснабжения II–III стадии и т.д.). Собирали сведения о приеме пациентами лекарственных препаратов для исключения запора, обусловленного медикаментозной терапией.

Длительность запора у обследованных больных составила от 1,5 до 27 лет, в среднем 8 лет. Самостоятельный стул сохранялся только у 27,4% пациентов, тогда как остальные указывали на использование вспомогательных средств для дефекации — слабительных (63,7%), очистительных клизм (46,4%). 38,1% пациентов указывали на снижение эффективности применяемых ими слабительных препаратов и 6% больных отмечали неэффективность очистительных клизм.

Обследование пациентов с ФЗ проводилось согласно общепринятым стандартам. Среди гастроэнтерологических заболеваний чаще всего встречались хронические гастриты и дуодениты (69%), рефлюксная болезнь (42%) и хронический некалькулезный холецистит (57%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (15%). Из заболеваний сердечно-сосудистой системы на первом месте по встречаемости была артериальная гипертензия и ИБС (10% больных). Сопутствующие заболевания органов дыхания — хронический бронхит (7%), бронхиальная астма (6%) — отмечены в 13% случаев. При хроническом запоре, по данным литературы, отмечается высокая встречаемость инфекций мочевых путей [16]. В нашем исследовании хронический пиелонефрит диагностирован у 10% больных, мочекаменная болезнь — у 5%. Наиболее частой сопутствующей патологией у женщин являлись гинекологические заболевания (29%), у мужчин — хронический простатит (7%).

Для оценки эффективности лечения пациентов с ФЗ использовали клинические и микробиологические критерии.

Основным клиническим критерием эффективности лечения ФЗ была динамика клинической симптоматики ФЗ и диспепсического синдрома,

о которой судили на основании опросника по оценке тяжести запора в баллах (табл. 1), подсчитывая суммарный балл тяжести запора до и после лечения.

Кроме того, пациенты вели дневник самонаблюдения, где отмечали количество актов дефекации в неделю.

Микробиологическое исследование фекалий проводили у всех пациентов; степень дисбиоза кишечника (ДК) оценивали по микробиологической классификации, предложенной И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо. Определяли также профиль летучих жирных кислот (ЛЖК) в фекалиях, которые характеризуют биохимическую активность анаэробов, являющихся представителями нормальной микрофлоры толстой кишки [17]. При выявленных изменениях в показателях ЛЖК их оценивали по биохимической классификации дисбиоза толстой кишки [18]. Данные исследования также проводились до и после лечения.

В зависимости от назначаемого лечения пациенты были разделены на 3 группы: пациентам 1-й группы ($n=32$) в комплекс терапии включали Хилак форте, 2-й группы ($n=29$) — пробиотик Биовестин (группа сравнения); больные 3-й группы ($n=23$) получали базисную терапию (контрольная группа; табл. 2).

Базисная терапия ФЗ включала поведенческую терапию (режим дня, выработка рефлекса на дефекацию, гимнастика, усиление физической нагрузки), диету, обогащенную клетчаткой, и осмотическое слабительное — форлакс по 2 пакетики в сутки, при необходимости кратковременно (на 1–2 дня) дозу увеличивали до 4–5 пакетиков в сутки.

Хилак форте назначали по 40–50 кап 3 раза в день, Биовестин по 6 мл/сут (1/2 флакона) однократно перед сном. Эффективность лечения оценивали через 4 нед от начала терапии.

Статистическую обработку результатов клинико-лабораторного исследования проводили с использованием программ Statistica 6,0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Данные об исходном состоянии микробиоценоза толстой кишки у пациентов с ФЗ представле-

ны в табл. 3. В микробиологический анализ не включали результаты исследования фекалий, если их консистенция, по данным копрологического исследования, хотя бы на 1/3 была полуоформленной или кашицеобразной. Микробный пейзаж фекалий пациентов со II степенью ДК характеризовался общим снижением количества бифидо- и лактофлоры (10^7 и 10^5 КОЕ/г соответственно), снижением общего количества кишечной палочки и незначительным увеличением доли кишечной палочки со слабовыраженными ферментными свойствами до

Таблица 1. *Опросник для выявления клинических признаков функционального запора**

Признак	Характеристика	Балл
Самостоятельный стул	Постоянно	0**
	Временами	1
	Не отмечается	2
Позывы на дефекацию	Постоянно	0
	Временами	1
	Не отмечаются	2
Применение слабительных средств	Не использует	0
	Временами	1
	Постоянно	2
	Снижение эффекта	3
Использование очистительных клизм	Не использует	0
	Временами	1
	Постоянно	2
	Снижение эффекта	3
Ощущение неполного опорожнения при дефекации	Не отмечается	0
	Временами	1
	Постоянно	2
Плотный/фрагментированный кал	Не отмечается	0
	Временами	1
	Постоянно	2
Метеоризм	Не отмечается	0
	Временами	1
	Постоянно	2
Повышенное газообразование	Не отмечается	0
	Временами	1
	Постоянно	2

*Заполняется врачом при осмотре пациента на амбулаторно-поликлиническом приеме. **Суммарный балл, равный нулю, означает отсутствие запора.

Таблица 2. *Клиническая характеристика исследуемых групп*

Группа пациентов	Применяемые лекарственные препараты	Число больных	Пол		Степень ДК		
			М	Ж	I	II	III
1-я	Хилак форте + базисная терапия	32	4	28	—	12	30
2-я	Биовестин + базисная терапия	29	5	24	—	11	48
3-я	Базисная терапия	23	4	19	—	9	14
Итого		84	13	71		22	62



ХИЛАК ФОРТЕ

Капли жизни для здоровья Вашего кишечника

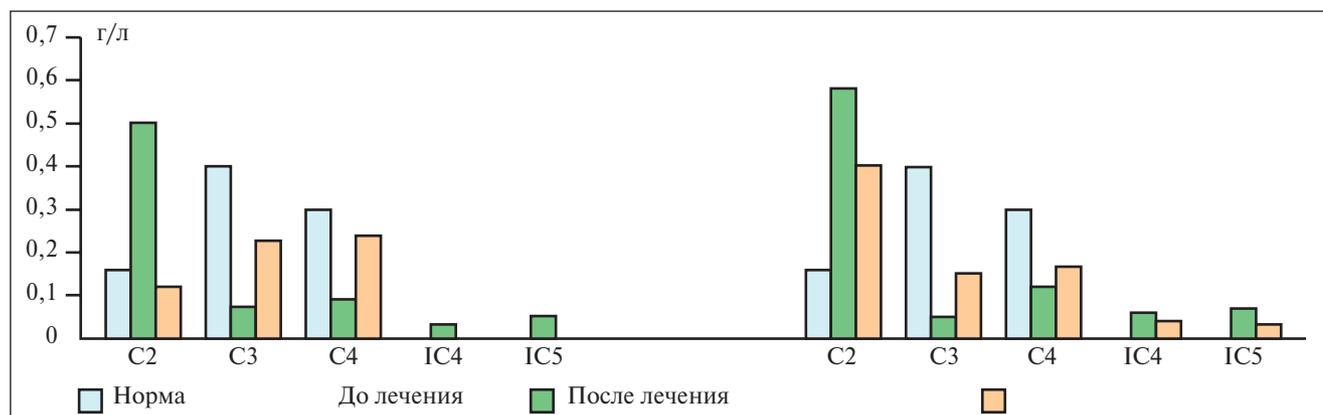


- Восстанавливает равновесие кишечной микрофлоры
- Уникальный состав, естественное действие
- Безопасное применение в любом возрасте

Совместим
с антибиотиками

ratiopharm

Немецкое качество. Доступная цена.



Динамика профилей ЛЖК у пациентов 1-й и 3-й групп на фоне лечения

29%; значительно повышенным содержанием лактозонегативных энтеробактерий до 10^6 КОЕ/г, повышением количества протеев, гафнии до 10^6-10^7 КОЕ/г и уменьшением кокковой флоры в общем пуле микроорганизмов. Сравнительный анализ микробного пейзажа фекалий пациентов с III степенью ДК, кроме наличия гемолизирующей палочки, не выявил принципиальных различий в соотношении цитратассимилирующих энтеробактерий и кокковой флоры, только более выраженную агрессию аэробной флоры, которая расценивалась как III степень ДК.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с ФЗ, имеющих разные сопутствующие заболевания ЖКТ, выявляются сходные изменения в микрoэкологических анализах фекалий. По-видимому, изменения в экосистеме толстой кишки зависят от определенных ее дискинетических расстройств.

В результате лечения в 1-й группе достоверно снизилось количество жалоб на отсутствие самостоятельного стула (с 28,1 до 12,5%; $p < 0,05$), значительно увеличилось число пациентов, имеющих позывы на стул (в 2,5 раза, $p < 0,05$). Существенно уменьшились число жалоб на редкий стул (в 5,2 раза) и число случаев использования ручного пособия при дефекации (с 5 до 2), также значительно снизилась частота применения слабительных средств (в 2,7 раза, $p < 0,05$) и использования очистительных клизм (в 3,4 раза, $p < 0,001$) при увеличении жалоб на неполное опорожнение кишечника при дефекации (в 1,6 раза, $p > 0,05$).

Во 2-й группе отмечалось незначительное увеличение жалоб на ощущение неполного опорожнения кишечника при дефекации — с 41,4 до 93,1% (в 2,2 раза, $p < 0,001$). Несмотря на то что частота использования очистительных клизм снизилась в 1,2 раза, увеличилось число жалоб на редкий стул в 1,2 раза, плотный кал в 1,3 раза и назначение слабительных средств на 25%. Прием Биовестина в дозе 1/2 флакона в сутки даже на фоне базовой терапии

увеличил обстипацию к концу 1-й недели лечения у 16 (55,2%) больных и в течение 2-й недели еще у 9 (31%). Это потребовало изменения дозы и режима приема препарата (с 1/2 флакона в сутки на 1/4 флакона 1 раз в 2 дня).

В 3-й группе некоторые симптомы регистрировались достоверно реже: уменьшились необходимость приема слабительных средств у 30,4% больных ($p < 0,05$), частота жалоб на ослабленные позывы на стул в 2,6 раза ($p < 0,05$), на плотный кал в 2,3 раза ($p < 0,05$) и редкий стул в 3 раза. Однако выявлено значительное увеличение жалоб на ощущение неполного опорожнения при дефекации — с 52,2 до 69,5%.

Для выявления симптоматики, имеющей прогностическое значение для терапии пробиотиками, проведен сравнительный анализ симптомов газообразования во всех трех группах больных. Так, в группах пациентов, принимавших Хилак форте и Биовестин, отмечалась только тенденция к увеличению частоты избыточного газообразования и метеоризма в 1,6 и 1,3 раза соответственно, а в 3-й группе была отчетливая отрицательная динамика данных симптомов: на фоне терапии форлаксом избыточное газообразование и метеоризм усилились в 2,7 раза ($p < 0,005$).

Таким образом, прием пробиотиков существенно не влиял на процесс избыточного газообразования у пациентов с ФЗ, однако терапия пробиотиками на основе живых бифидобактерий усиливает синдром обстипации, что необходимо учитывать при назначении данных препаратов.

Бактериологическое исследование фекалий пациентов со II степенью ДК выявило положительную динамику в 1-й и 3-й группах: в процессе лечения исчезали грибы рода *Candida*, *Proteus*, хотя оставалось достоверно сниженным общее количество кишечной палочки, измененным видовое ее соотношение и сохранялось сниженное количество основных представителей микрофлоры толстой кишки — лакто- и бифидофлоры. У пациентов 2-й

Таблица 3. Исходное состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с ФЗ (*Ig, M±m*)

Микроорганизм	Норма в 1 г кала	Степень ДК	
		II (n=22)	III (n=62)
<i>E.coli</i> , в том числе с ферментными свойствами, %	7,7±0,3	6,4±1,3	4,0±0,4*
гемолизирующая, %	≤10	29	49
	0	0	20,2
Цитратассимилирующие энтеробактерии, в том числе:	4,3±0,3	6,2±0,8*	7,3±0,2*
протей	3,4±0,4	7,0±0,0*	7,0±0,0*
цитобактер		4,2±0,3	<4,0±0,0
энтеробактер		7,0±0,0	<4,0±0,0
гафния		>6,0±0,0	4,4±0,3
Другие неферментирующие грамотрицательные, в том числе:	3,9±0,4	6,0±0,0*	5,3±0,2*
энтерококки	5,6 ± 0,5	<4,0±0,2	<4,0±0,0
стафилококки	3,2± 0,3	4,0±0,3	0
Клостридии	4,8± 0,4	5,0±0,0	0
<i>Candida albicans</i>	0	4,5±0,4	5,2±0,2*
Бифидобактерии	9,6 ± 0,6	7,0±1,0*	<6,9±0,1*
Лактобактерии	6,9±0,3	5,1±0,6*	5,3±0,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

группы со II степенью ДК контрольные исследования через 1 мес выявили ухудшение микробного пейзажа: дополнительно стали высеваться в повышенном количестве *Staphylococcus spp.* (до Ig $6,8 \pm 1,2$, исходные Ig $4,0 \pm 0,3$, $p = 0,05$). Однако 4-недельный курс лечения ни в одной из групп не нормализовал микробный пейзаж толстой кишки и наметилась лишь тенденция к восстановлению микробиоценоза.

Несмотря на отсутствие существенных изменений в микробном пейзаже толстой кишки у пациентов со II степенью ДК, отмечалось улучшение ее метаболитного статуса (см. рисунок).

В анализ были включены результаты пациентов только 1-й и 3-й групп (изменения в профиле ЛЖК больных 2-й группы были статистически недостоверны). Профиль ЛЖК у пациентов с ФЗ до лечения в 1-й и 3-й группах характеризовался повышенным (при норме $0,167 \pm 0,004$ г/л) уровнем уксусной — С2 ($0,522 \pm 0,012$ и $0,585 \pm 0,002$ г/л соответственно, $p < 0,001$), пониженным уровнем (при норме $0,428 \pm 0,007$ г/л) масляной — С3 ($0,074 \pm 0,004$ и $0,058 \pm 0,001$ г/л соответственно, $p < 0,001$) и пропионовой — С4 кислот ($0,096 \pm 0,011$ и $0,127 \pm 0,001$ г/л соответственно, $p < 0,01$, норма $0,345 \pm 0,005$ г/л). Также отмечалось умеренное повышение профилей изомаляной (IC4; при норме 0 г/л) и изовалериановой (IC5; норма 0 г/л) кислот — до $0,032 \pm 0,007$ и $0,064 \pm 0,001$ г/л ($p > 0,05$) и $0,052 \pm 0,004$ и $0,073 \pm 0,005$ г/л соответственно ($p > 0,05$).

Биохимические показатели фекалий пациентов 1-й группы, полученные после комплексного лечения, соответствовали микроэкологическому дисбалансу толстой кишки I степени тяжести и демонстрировали значительный положительный эффект терапии: доля уксусной кислоты достоверно снизилась до $0,124 \pm 0,001$ г/л ($p < 0,001$), увеличились доли масляной (до $0,237 \pm 0,005$ г/л; $p < 0,01$) и пропионовой кислот (до $0,245 \pm 0,005$ г/л; $p < 0,01$). Данные биохимического исследования метаболитов фекалий у пациентов 3-й группы после лечения свидетельствовали о тенденции к нормализации микроэкологического дисбаланса толстой кишки лишь по одному параметру — доле пропионовой кислоты, увеличившейся до $0,158 \pm 0,001$ г/л ($p < 0,01$).

Таким образом, включение в комплексную терапию пробиотика Хилак форте пациентам с ФЗ

и II степенью ДК достоверно положительно влияет на нарушенный микроэкологический дисбаланс толстой кишки.

Динамическое наблюдение за микробиологическими посевами фекалий у пациентов с III степенью ДК показало, что во всех трех группах обследованных снижается количество гемолизирующей формы *E. coli*; при этом увеличивается доля *E. coli* со слабо выраженными ферментативными свойствами на 23% ($p < 0,001$), исчезают грибы рода *Candida*, *Proteus*. В микробном пейзаже толстой кишки пациентов 1-й и 3-й групп наблюдалось постепенное уменьшение количества цитратассимилирующих энтеробактерий до Ig $6,2 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). В микробиологических анализах пациентов 2-й группы сохранялись повышенные логарифмы цитратассимилирующих энтеробактерий ($7,1 \pm 0,3$). Во всех случаях оставалось достоверно сниженным общее количество основных представителей индигенной микрофлоры — лакто- и бифидобактерий. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных изменениях в микробиоценозе толстой кишки у всех пациентов с ФЗ.

Анализ профилей ЛЖК у пациентов с ФЗ и III степенью ДК выявил ту же специфичность биохимических показателей: имело место увеличение удельного веса уксусной кислоты и снижение удельного веса масляной и пропионовой кислот, отмечалась тенденция к нормализации соотношений в общем пуле кислот, но различия между группами не достигали уровня статистической достоверности.

Таким образом, лечение ФЗ в настоящее время остается актуальной проблемой [4, 5, 12, 13]. Использование про- и пребиотиков при синдроме констипации расширяет возможности помощи данным больным [19]. В ходе нашего исследования установлена высокая эффективность метаболитического пробиотика Хилак форте у пациентов с ФЗ и II степенью ДК. По данным литературы, Хилак форте эффективен при диарейном синдроме [20–22]. По всей видимости, Хилак форте, содержащий комплексный набор метаболитов симбионтных микроорганизмов кишечной микрофлоры — лактобактерий, кишечной палочки, кишечного стрептококка, — представляет собой средство заместительной терапии для пациентов с ФЗ. Разнонаправленное действие Хилак форте можно объяснить понятием «quorum sensing», или «ощущение кворума», так как постоянно обитающая в организме человека нормальная микрофлора и образуемые ею биологически активные соединения в норме постоянно участвуют в ликвидации функционального микробиологического дисбаланса [23]. Комплекс бактериальных метаболитов кишечной микрофлоры, входящих в состав Хилак форте, оказывает корректирующее действие на микробиоценоз толстой кишки, что позволяет

успешно использовать данный препарат при ФЗ. Такая терапия физиологична, практически сводит к минимуму возможность побочных эффектов от лечения и способна оптимизировать экологические условия в кишечнике для развития собственной микрофлоры хозяина.

Выводы

1. Пробиотик Хилак форте может с успехом применяться при лечении ФЗ с явлениями ДК.
2. На фоне комплексного лечения пробиотиком Хилак форте и базисной терапии ФЗ отмечена более значимая положительная динамика сроков исчезновения клинических признаков запоров, чем в группах сравнения.
3. Применение Хилак форте в комплексной терапии ФЗ с явлениями ДК способствует значимому улучшению биоценоза кишечника, стимулируя рост индигенной микрофлоры организма.
4. По данным биохимического исследования кала лечение пробиотиком Хилак форте приводит к улучшению показателей уровней и соотношений ЛЖК, а также их изоформ.
5. Хилак форте не влияет на моторно-кинетику толстой кишки и является препаратом выбора при лечении дисбиоза толстой кишки у пациентов с ФЗ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coulie B., Szarka L.A., Camilleri M. et al. Recombinant human neurotrophic factors accelerate colonic transit and relieve constipation in humans. *Gastroenterology* 2000;119(1):41–50.
2. Павлов И.П. Лекции И.П. Павлова по физиологии. М.; 1949.
3. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника у взрослых. М., КМК Scientific Press; 2003.
4. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М.; 2004.
5. Gibson G.R., Berry-Ottaway P., Raxtall R.A. Prebiotics: new developments in functional food. Oxford, Chandos Publishing Limited; 2000.
6. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. М., Медицина; 1991.
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том II. М., Грантъ; 1998.
8. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrenzenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics.

- Am J Clin Nutr 2001;73 (2 Suppl):430–6.
9. Klaenhammer T.R. Probiotic bacteria: today and tomorrow. *J Nutr* 2000;130(2 Suppl):415–6.
10. Gibson G.R., Roberfroid V.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introduction the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
11. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры. *РМЖ* 2000;8(13–14):572–5.
12. Clausen M.R., Mortemén P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. *Clinical consequences. Drugs* 1997;53(6):930–42.
13. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):1052–7.
14. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1 Suppl):5–7.
15. Torii A., Toda G. Management of irritable bowel syndrome. *Internal Medicine* 2004;43(5):353–9.
16. Preston D.M., Lennard-Jones J.E. Severe chronic constipation of young women: «idiopathic slow transit constipation». *Gut* 1986;27(1):41–8.
17. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные

- нарушения у детей. М., Медицина; 1991.
18. Митрохин С.Д. Биохимическая активность микробных популяций пищеварительного тракта и влияние на нее антибактериальных препаратов. *Антибиот химиотер* 1991;(8):46–50.
19. Hamilton-Miller J.M. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad Med J* 2004;80(946):447–51.
20. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях. *Consilium medicum* 2005;7(6):437–43.
21. Парфенов А.И. Дифференциальная диагностика и лечение диареи. *Справочник поликлинического врача* 2004;3(4):33–8.
22. Грачева Н.М., Леонтьева Н.И., Щербakov И.Т., Партин О.С. Хилак форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника. *Гастроэнтерология* 2004;6:12–7.
23. Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий. *Журн микробиол эпидемиол иммунобиол* 2003;(5):86–93.