

**Министерство здравоохранения РФ
Уральская государственная медицинская академия
дополнительного образования
Кафедра терапии, клинической фармакологии
и эндокринологии**

Васильев А.А., Камерер О.В., Чередникова М.А., Кузин А.И.

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ
И ПРОФИЛАКТИКИ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА**

Учебное пособие

Челябинск, 2003 г.

Авторы:

- Кузин А.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и эндокринологии УГМАДО;
- Васильев А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и эндокринологии УГМАДО;
- Камерер О.В. – ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и эндокринологии УГМАДО;
- Чередникова М.А. – ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и эндокринологии УГМАДО;

Рецензент:

- Шапошник И.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЧГМА.

Методические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, клинических фармакологов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики, студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

**Учебное пособие издано
при поддержке фармацевтической компании
Prespharm.**

Уральская государственная медицинская академия
дополнительного образования

Рассмотрено на заседании УМК.
Протокол № 5 от «___» апреля 2003 года

*Утверждено
на заседании Ученого Совета
24 апреля 2003 года.*

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ
И ПРОФИЛАКТИКИ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА.

Учебное пособие

Челябинск 2003

Дисбиоз кишечника представляет собой нарушение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, которое чаще всего сопровождается определенной клинической симптоматикой.

Следует отметить, что термины «дисбактериоз» и «дисбиоз кишечника» используются лишь в отечественной медицинской литературе, тогда как в зарубежных источниках для обозначения того же самого по своей сути состояния используются другие термины, такие как «антибиотик-ассоциированная диарея» и «синдром раздражённого кишечника», что нашло своё отражение в X пересмотре МКБ и некоторых публикациях отечественных учёных.

В кишечнике здорового человека обитают около 500 видов различных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), которые образуют сложную систему кишечного биоценоза. Аналогичные системы имеются и в других частях человеческого тела (поверхность кожи, полость конъюнктивы, половые органы и др.), однако, известно, что примерно 80% микроорганизмов, сосуществующих с организмом человека, обитают именно в кишечнике. Кроме того, микроорганизмы составляют до 55% массы выделяемого кала. Огромное количество микроорганизмов в кишечнике и их роль в поддержании постоянства внутренней среды организма определяют клиническую значимость проблемы кишечного дисбиоза и его роль в развитии различных патологических состояний, связанных как с заболеваниями органов пищеварения, так и других органов и систем организма человека.

Микробный состав содержимого различных отделов пищеварительного тракта у здорового человека отличается большим разнообразием, в кишечнике обитают до 500 различных видов микроорганизмов: бактерий, вирусов, грибов, поэтому в настоящее время чаще используется термин «дисбиоз», а не распространённый ранее термин «дисбактериоз», так как этим подчеркивается факт участия в кишечном биоценозе не только бактерий, но и других разновидностей микроорганизмов. В настоящее время доказано, что большая часть микроорганизмов фиксирована на слизистой оболочке, на поверхности которой имеются специфические рецепторы «сайты адгезии», на которых фиксированы микроорганизмы, и значительно меньшая часть микроорганизмов находится в просвете кишечника.

У взрослого здорового человека количество и видовой состав микроорганизмов в различных отделах пищеварительного тракта существенно различаются. Так содержимое желудка и проксимального отдела тощей кишки практически стерильно, у 1/3 пациентов посева тонкокишечного содержимого вообще не выявляют бактериального роста. Если бактериальный рост имеется, то высеваются грам-положительные аэробы и факультативные анаэробы

(лактобактерии, энтерококки) в концентрации 10^3 - 10^4 КОЕ /1 г (колониеобразующих единиц на 1 г кишечного содержимого). В дистальных отделах тощей кишки и в подвздошной кишке концентрация микроорганизмов возрастает до 10^5 - 10^9 КОЕ/1г, в этом отделе кишечника представлены преимущественно анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), имеются также аэробы и факультативные анаэробы (энтерококки, лактобактерии, стафилококки, энтеробактерии) и грибы рода *Candida*. Однако, основным местом обитания кишечной микрофлоры является толстая кишка, причем наиболее многочисленны и разнообразны микроорганизмы, обитающие в слепой кишке. В толстой кишке в качестве обязательной (облигатной) микрофлоры представлены как анаэробы (бифидобактерии, бактероиды, эубактерии, клостридии), так и аэробы и факультативные анаэробы (энтерококки, лактобактерии, эшерихии, стафилококки), а также и грибы. Причём концентрация микроорганизмов в толстой кишке на несколько порядков выше, чем в тонкой кишке. Особое значение для поддержания постоянства внутренней среды организма имеет адекватная концентрация в кишечном содержимом следующих микроорганизмов:

-Бифидобактерии (концентрация в толстой кишке 10^9 - 10^{11} КОЕ/1г), способствуют пищеварению, вырабатывают лизоцим, стимулируют иммунную систему, синтезируют витамины К, С, некоторые витамины группы В, способствуют всасыванию витамина D, Fe, Ca;

-Лактобактерии (концентрация в толстой кишке от 10^6 до 10^{10} КОЕ/1г) способствуют процессам восстановления слизистой оболочки кишечника, противостоят размножению патогенных микроорганизмов, нейтрализуют некоторые вещества, образующиеся в кишечнике при распаде белка, например гистамин;

-Непатогенные разновидности кишечной палочки (концентрация в толстой кишке от 10^5 до 10^7 КОЕ/1 г) вырабатывают витамин К, колицины.

Состав кишечной микрофлоры у здорового человека отличается известной стабильностью. Существуют ряд механизмов, которые позволяют макроорганизму контролировать качественный и количественный состав микрофлоры кишечника. К ним относятся следующие:

1. Соляная кислота желудочного сока, которая приводит к гибели подавляющего количества патогенных микроорганизмов, поступающих с пищей. Уже давно было отмечено, что лица, у которых имеется гипер- и нормоацидность желудочного сока значительно реже болеют кишечными инфекциями. Аналогичными бактерицидными свойствами обладает желчь.

2. Достаточная продукция пищеварительных ферментов, которая обеспечивает адекватное пищеварение. Кроме того, протеолитические ферменты такие как пепсин, трипсин и др., разрушая мембрану бактериальной клетки, также обладают бактерицидным действием.
3. Адекватная моторика желудочно-кишечного тракта, даже кратковременное замедление пассажа содержимого по тонкому кишечнику приводит к бурному размножению микроорганизмов.
4. Наличие и правильное функционирование илеоцекального клапана «баугиниевой заслонки», разделяющего содержимое тонкого и толстого кишечника и препятствующего рефлюксу содержимого толстого кишечника в просвет тонкого, микробный состав которых, как было указано выше, существенно различается.
5. Секреция иммуноглобулинов кишечным эпителием (особенно IgA), а также других факторов неспецифического и специфического иммунитета. Кроме того, в кишечнике обильно представлена лимфоидная ткань, образующая скопления в виде пейеровых бляшек в брыжейке тонкого кишечника.

К бактериальным факторам, поддерживающим нормальный состав кишечной микрофлоры, относятся следующие:

1. Конкуренция в использовании питательных веществ;
2. Изменение внутрипросветного уровня pH;
3. Продукция токсичных метаболитов, энзимов и других факторов, подавляющих рост микроорганизмов;
4. Утилизация кислорода аэробами, что способствует размножению анаэробов.

Между облигатной и факультативной флорой, в том числе и патогенными и условно-патогенными микроорганизмами существуют антагонистические взаимоотношения, происходит постоянная борьба за «сайты адгезии» на поверхности эпителиоцитов, что вызывает гибель патогенной и условно-патогенной флоры под воздействием факторов облигатной микрофлоры кишечника.

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

1. Участие в процессах пищеварения. Нормальная микрофлора кишечника выделяет значительное количество ферментов, участвующих в процессах пищеварения. Кроме того, под действием ферментов микрофлоры кишечника расщепляется значительное количество клетчатки, для переваривания которой в кишечнике человека нет необходимых ферментов. Энзимы микроорганизмов также участвуют в утилизации таких продуктов как билирубин, холестерин, андрогены и эстрогены.

2. **Метаболическая.** Микроорганизмы способны синтезировать целый ряд водорастворимых витаминов, некоторые аминокислоты, участвуют во всасывании цианкобаламина, фолиевой кислоты и железа.
3. Обеспечивает колонизационную резистентность кишечника, препятствуя колонизации кишечника патогенной и другой несвойственной данному отделу пищеварительного тракта флоре.
4. **Тренинг иммунной системы.** Нормальная микрофлора кишечника поддерживает на адекватном уровне синтез иммуноглобулинов и других факторов неспецифического и специфического иммунитета, обеспечивает поддержание на достаточном уровне активности иммунокомпетентных органов.

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Основными причинами нарушения состава кишечной микрофлоры являются следующие:

1. Заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся секреторными расстройствами, при этом имеет значение как нарушение секреции соляной кислоты, так и ферментативная недостаточность любого органа пищеварения.
2. Приём лекарственных препаратов, прежде всего – блокаторов секреции соляной кислоты и антибактериальных средств.
3. Неполноценное, однообразное питание, при котором энергетическая ценность пищи в основном обеспечивается углеводами при дефиците в пищевом рационе белка и витаминов. Имеет значение также и внезапное изменение пищевого рациона, использование разного рода экзотических диет и т.д.
4. Перенесенные острые кишечные инфекции.
5. Проникающая радиация, в том числе и избыточная инсоляция.

Всё вышперечисленное приводит к нарушению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры вследствие нарушения барьерной функции органов пищеварения за счёт снижения выработки соляной кислоты, желчи, протеолитических ферментов и других факторов, контролирующих состав кишечной микрофлоры. При исследовании состава кишечной микрофлоры обычно обнаруживается:

1. Избыточный микробный рост в тонком кишечнике.
2. Уменьшение количества облигатной флоры, прежде всего бифидо- и лактобактерий.
3. Значительное увеличение количества микроорганизмов, которые в норме определяются в кишечнике в очень небольших количествах: необычные формы кишечной палочки

(гемолизирующая, лактозонегативная кишечная палочка), клостридии, протей, энтеробактер, энтенококки, грибки рода *Candida* и др. При этом один из вышеперечисленных микроорганизмов может становиться «микробом-лидером».

Избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, изменение состава толстокишечной микрофлоры сопровождается развитием целого ряда симптомов и синдромов.

1. Избыточная продукция органических кислот в результате микробного гидролиза приводит к:

-увеличению осмолярности кишечного содержимого, что усиливает секрецию жидкости в просвет кишечника;

-снижению уровня внутрикишечного pH, следствием чего является инактивация кишечных ферментов;

-нарушению пищеварения и всасывания.

Клинические симптомы: боли в животе, метеоризм, особенно во второй половине дня и ночью, осмотическая диарея (синдром мальдигестии), стеаторея, потеря массы тела, гиповитаминоз, анемия (синдром мальабсорбции).

2. Преждевременная бактериальная деконъюгация и избыточный пассаж желчных кислот в толстый кишечник приводит к:

-стимуляции секреции слизи и воды со значительной потерей жидкости и электролитов;

-повреждению «щёточной каймы» и более глубоких структур слизистой оболочки кишечника;

-нарушению гидролиза и всасывания пищевого жира.

Клинические симптомы: секреторная диарея, снижение массы тела, воспалительные изменения слизистой оболочки и более глубоких структур кишечной стенки, в том числе и её нервно-мышечного аппарата, что сопровождается целым спектром двигательных расстройств (дискинезий) различных отделов кишечника:

-дуоденальной гипертензией, характеризующейся наличием горечи во рту, воздушной отрыжкой, тяжести и болей в эпигастрии, эпизодической рвотой;

-гипермоторной дискинезией толстого и тонкого кишечника, проявляющейся безболевыми поносами;

-спастической дискинезией толстого кишечника, сопровождающейся чередованием поносов и запоров, наличием слизи, бобовидного и шнуровидного кала, болей в животе, уменьшающихся или полностью

исчезающих после отхождения газов или дефекации, что обычно объединяется понятием «синдром раздражённого кишечника».

Частым проявлением дисбиоза кишечника является синдром кишечной диспепсии, который характеризуется непереносимостью или плохой переносимостью тех или иных продуктов. Традиционно выделяют следующие разновидности кишечной диспепсии:

- бродильная диспепсия, характеризующаяся плохой переносимостью пищи, богатой углеводами, и молока; при этом достаточно выражены явления абдоминального дискомфорта, отмечаются поносы, выделяется значительное количество кала с большим количеством газов;
- гнилостная диспепсия, для которой характерна плохая переносимость белковой пищи, в особенности растительных белков и мяса; абдоминальный дискомфорт выражен умеренно, отмечается чередование поносов и запоров, выделяется обычно небольшое количество кала тёмного цвета с гнилостным запахом.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Предложено несколько классификаций дисбиоза кишечника, основанных на разных принципах. Существует и находит широкое применение классификация, предложенная ещё в 1970 г. М.Н. Билибиным, которая учитывает преимущественно характер клинических проявлений дисбиоза. При этом выделяются следующие формы дисбиоза кишечника:

- компенсированная, при отсутствии клинических проявлений;
- субкомпенсированная, при наличии воспалительных проявлений в кишечнике;
- декомпенсированная (генерализованная), при развитии септических осложнений.

Кроме того, предложена классификация, учитывающая не только клинические проявления дисбиоза, но и данные микробиологического исследования, предложенная И.Б.Куваевой и К.С.Ладодо в 1991 г. Авторами выделены 4 степени дисбиоза кишечника:

Первая степень – латентная фаза, проявляющаяся только снижением на 1-2 порядка количества защитной микрофлоры кишечника – бифидобактерий и лактобактерий, а также полноценных кишечных палочек (до 80% от общего количества). При этом возможно вегетирование в кишечнике незначительного количества отдельных представителей условно-патогенной флоры. Остальные показатели соответствуют физиологической норме (эубиозу). Как правило на данной стадии не возникает дисфункции кишечника и данные

изменения состава кишечной микрофлоры развиваются как следствие воздействия неблагоприятных факторов на кишечный биоценоз, таких как нарушение режима питания. Клинические проявления дисбиоза кишечника на данной стадии отсутствуют.

Вторая степень – характеризуется выраженным дефицитом бифидобактерий на фоне нормального или сниженного количества лактобактерий, дисбалансом в количестве и качестве кишечной палочки, при этом нарастает доля лактозонегативных и цитрат-ассимилирующих вариантов. При этом происходит размножение плазмокоагулирующих стафилококков, протей, грибов рода *Candida*, причём на данной стадии эти изменения состава кишечной микрофлоры носят чаще всего транзиторный характер. Клинически чаще всего присутствуют функциональные расстройства кишечника: спорадически жидкий стул зеленоватого цвета с неприятным запахом со сдвигом pH в щелочную сторону.

Третья степень – фаза агрессии аэробной флоры характеризуется отчётливым нарастанием содержания агрессивных микроорганизмов, при этом размножаются золотистый стафилококк, протей, гемолитический стрептококк, бактерии рода *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и др. Клинически определяются расстройства моторики, секреции ферментов и всасывания. Отмечается наличие частого жидкого стула зелёного цвета с нарушением пищеварения и всасывания.

Четвёртая степень - фаза ассоциативного дисбиоза, характеризуется глубоким разбалансированием кишечного микробиоценоза с изменением количественных соотношений основных групп микроорганизмов, изменением их биологических свойств, накоплением токсических метаболитов. Возможен прорыв кишечного барьера с развитием сепсиса. Эта фаза развития дисбиоза характеризуется нарушением нутритивного статуса, дефицитом массы тела, анемией, гипопропротеинемией и другими тяжёлыми расстройствами метаболизма. Практически всегда имеется жидкий стул с примесью слизи, крови, с резким гнилостным или кислым запахом.

ПУТИ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА

Для проведения адекватной терапии кишечного дисбиоза прежде всего необходимо проведение тщательного обследования больных для исключения у них тяжёлых и опасных для жизни заболеваний, требующих принципиально иной терапии и даже хирургического лечения, таких как рак толстого кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, опухоли желудка и поджелудочной

железы, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и пр.

При проведении терапевтических мероприятий, направленных на коррекцию кишечного дисбиоза, ставятся следующие задачи:

- выяснение причин развития дисбиоза кишечника и адекватная терапия заболеваний, вызвавших дисбиоз;
- нормализация состава кишечной микрофлоры;
- нормализация процессов пищеварения;
- купирование моторных расстройств;
- восстановление нарушенных видов обмена.

Диета при наличии дисбиоза кишечника должна быть прежде всего физиологической и полноценной, т.е. содержащей все необходимые пищевые ингредиенты (белки, жиры, углеводы, минеральные вещества, витамины) в физиологических соотношениях, однако, при этом необходимо соблюдать принципы механического и химического щажения. Основными продуктами, которые можно рекомендовать данной группе больных, являются следующие: отварное и нежирное мясо, нежирная рыба, гречневая, рисовая и овсяная каши, вермишель, чёрствый (вчерашний) белый хлеб.

Существенно зависит выбор продуктов от наличия и характера синдрома кишечной диспепсии. Так при наличии у больного синдрома бродильной диспепсии в пищевом рационе резко ограничиваются углеводы, как легкоусвояемые, так и клетчатка, полностью устраняется цельное молоко и другие молочные продукты, содержащие достаточно большое количество лактозы. При этом рекомендуется обогащать пищевой рацион кисломолочными продуктами, а также продуктами, содержащими значительное количество белка: мясные и рыбные бульоны, яйца. Кроме того, для уменьшения явлений бродильной диспепсии можно рекомендовать растительные средства, часть из которых относятся к пищевым растениям: отвары мяты, ромашки, календулы, шиповника, шалфея, а также бруснику, барбарис, кизил, малину, землянику, лавровый лист, гвоздику, сладкий перец. Если у больного присутствует синдром гнилостной диспепсии, то ему рекомендуется ограничить мясо, жиры животного происхождения, при этом необходимо увеличить в рационе количество овощных блюд, богатых клетчаткой, и кисломолочных продуктов. Уменьшают явления гнилостной диспепсии такие растительные продукты как абрикос, чёрная смородина, рябина, клюква, Melissa, тмин, полынь.

Пути коррекции дисбиоза кишечника:

1. Целенаправленное воздействие на микрофлору кишечника с селективным уничтожением (антибиотиками, бактериофагами) нежелательных микроорганизмов и заселение кишечника недостающими элементами нормальной микрофлоры кишечника (бифидобактерий, лактобактерий, колибактерий);
2. Общее воздействие на микрофлору с целью создания таких условий в кишечнике, которые были бы неблагоприятны для нежелательной микрофлоры, но при этом благоприятствовали бы заселению кишечника недостающими компонентами кишечной микрофлоры.

Второй подход является предпочтительным в связи с недостаточностью наших данных о состоянии кишечного биоценоза у данного конкретного больного, о чём говорилось выше. С этой целью могут использоваться: микроорганизмы, являющиеся нормальными обитателями кишечника (прежде всего бифидо- и лактобактерии), которые получили название «пробиотики», а также микроорганизмы, которые в норме в кишечнике не обитают, но способствуют росту и нормализуют функцию нормальных обитателей кишечника - «пребиотики».

Из препаратов последней группы в настоящее время фактически используются 2 препарата:

- Бактисубтил, содержащий споры штамма бактерий *Bacillus subtilis* IP 5823, представляющие собой спорообразующий микроорганизм, который в кишечнике в течение нескольких часов после приёма превращается в вегетативные формы, обладающие выраженным антагонистическим действием по отношению к многим нежелательным микроорганизмам, препарат назначается в дозе 1 капсула 3 раза в день в течение 7-10 дней. Бактисубтил используется для лечения дисбиоза кишечника с конца 40-ых годов XX века. Однако, *Bacillus subtilis* чувствителен к представителям значительной группы антибактериальных препаратов, поэтому этот препарат невозможно использовать для профилактики и лечения дисбиоза при приёме антибактериальных препаратов. Кроме того, необходимость длительного приёма препарата для достижения клинического эффекта (7-10 дней) приводит к значительному увеличению стоимости лечения. Следует также отметить, что рандомизированные исследования, посвящённые исследованию эффективности применения бактисубтила вообще не проводились.

- Энтерол 250, который является более перспективным препаратом для коррекции дисбиоза кишечника. Энтерол является препаратом *Saccharomyces boulardii*, дрожжеподобного грибка, который был получен из плодов дерева, произрастающего в Индокитае. Лиофилизированная форма грибка начала поставляться

на рынок французской фирмой «Laboratories Biocodex» (представительство в России «Prespharm») ещё в 1962 году. В 1995 году препарат зарегистрирован в Российской Федерации. Препарат выпускается в капсулах по 250 мг (10 шт в упаковке) и в пакетиках для приготовления раствора для приёма внутрь также по 250 мг (10 шт в упаковке). Принимается обычно в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 5 дней. При необходимости дозу можно увеличить до 500 мг 2 раза в день. Механизмы действия препарата весьма разнообразны.

Во-первых, энтерол обладает прямым антимикробным действием в отношении многих видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Clostridium difficile*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Klebsiela* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella* spp., *Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*, *Vibrio cholerae* etc.

Во-вторых, энтерол обладает выраженным антисекреторным действием за счёт уменьшения активности аденалат-циклазы, следствием чего является значительное уменьшение секреции воды и солей под действием эстеротоксинов любого происхождения.

В-третьих, энтерол обладает прямым антитоксическим действием благодаря выработке трипсин-подобной протеазы, расщепляющей токсина, а также рецепторы на ворсинчатой поверхности энтероцита, с которыми связывается токсин.

В-четвёртых, энтерол оказывает непосредственно трофическое действие за счёт выработки полиаминов (спермина и спермидина), которые увеличивают всасывание глюкозы энтероцитами.

В-пятых, энтерол обладает собственной дисахаридазной активностью, так как он повышает активность дисахаридаз кишечного эпителия (сахарозо-альфа-глюкозидазы, лактазы и мальтазы), что в итоге улучшает всасывание углеводов в кишечнике, уменьшает и предотвращает процессы брожения в кишечнике.

И наконец, в-шестых, энтерол повышает местный иммунитет путём активации комплемента и повышения секреции IgA в криптах и на поверхности кишечного эпителия.

Энтерол обладает естественной устойчивостью к антибиотикам, однако, является недопустимым совместный приём энтерола с противогрибковыми препаратами, в особенности с невсасывающимися пероральными препаратами, такими как нистатин. Назначение противогрибковых препаратов из группы имидазолов (кетоконазол, флуконазол) возможно лишь не менее чем за 4-6 часов до приёма энтерола. Соляная кислота желудочного сока не действует на *Saccharomyces boulardii*, они не перевариваются в кишечнике, и их

можно обнаружить в живом виде во всех отделах пищеварительного тракта. Через 2-5 дней после прекращения приёма энтерола грибки уже не обнаруживаются в фекалиях, следовательно *Saccharomyces boulardii* не колонизируют кишечник, период полувыведения жизнеспособных клеток с фекалиями составляет 6 часов. *Saccharomyces boulardii* не проникают за пределы кишечной трубки в мезентериальные лимфоузлы и другие органы, а также не вызывают гистологических изменений слизистой оболочки кишечника, следовательно препарат является безопасным. Безопасность энтерола неоднократно проверялась как в эксперименте на животных, так и при проведении рандомизированных двойных слепых исследований у людей.

Таким образом, препаратами выбора для проведения мероприятий, направленных на нормализацию количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, являются пребиотики, а из этой группы препарат, содержащий лиофилизированную форму грибков *Saccharomyces boulardii*, Энтерол 250, и именно с этого препарата наиболее целесообразно начинать терапию кишечного дисбиоза.

Вторым этапом после проведения курса терапии пребиотиками является назначение пробиотиков, т.е. препаратов, содержащих нормальную микрофлору кишечника. В настоящее время в значительной степени пересмотрены представления о механизме действия этих препаратов. Если ранее считалось, что при назначении пробиотиков происходит заселение кишечника представителями нормальной микрофлоры, то в настоящее время считается, что механизм действия пробиотиков гораздо сложнее, чем это представлялось ранее. Пробиотики обеспечивают нормализацию кишечной микрофлоры несколькими механизмами:

- прямым антагонистическим действием в результате синтеза антибактериальных веществ, органических кислот, протеаз в концентрациях, ингибирующих рост кишечной флоры;

- введённые бактерии вступают в конкуренцию с патологической кишечной микрофлорой за питательные вещества и сайты адгезии, т.к. известно, что неадгезированная флора быстро покидает кишечник при перистальтических движениях;

- стимулируют иммунный ответ макроорганизма путём повышения фагоцитарной активности, увеличения синтеза иммуноглобулинов, в первую очередь IgA, увеличения количества Т-киллеров и повышения концентрации интерферонов.

Считается, что всё это приводит к более активному размножению сохранившейся собственной нормальной кишечной флоры за счёт подавления пробиотиками оппортунистической флоры.

Пробиотики содержат в своём составе как аэробную, так и анаэробную флору, в настоящее время используются следующие группы пробиотиков:

- препараты, содержащие монокультуры (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин);
- комбинированные препараты (бифилакт, бификол – содержат живые штаммы; бифиформ, бифилонг, ацелак, линекс – содержат лиофилизированные штаммы бактерий);
- иммобилизированные на сорбенте бактерии (бифидумбактерин форте);
- комбинированные с лизоцимом (бифилиз);
- бифидо- и лактосодержащие пищевые продукты (бифилакт, бифидок и др.), однако, данная группа препаратов в основном применяется не для лечения, а для профилактики дисбиоза кишечника.

Наибольшее применение до сих пор находят отечественные препараты из группы пробиотиков: бифидумбактерин и лактобактерин, которые выпускаются в ампулах или во флаконах, содержащих от 1 до 10 доз, принимаются по 5-15 доз в сутки, препарат растворяется в воде, принимается за 30-40 минут до еды. Считается, что инкапсулированные препараты, такие как бифиформ, линекс и другие, более эффективны за счёт того, что капсула защищает бактерии от воздействия соляной кислоты желудка, однако, это не всегда находит подтверждение на практике.

Способствует нормализации состава кишечной микрофлоры и купированию моторных и секреторных расстройств такой препарат как хилак-форте, основным действующим началом которого является молочная кислота и другие продукты жизнедеятельности лактобактерий. Препарат способствует нормализации внутрикишечного рН, что способствует санации кишечника, принимается по 40 капель 3 раза в день.

В некоторых случаях, правда не так уж часто, приходится назначать антибактериальные средства для подавления роста оппортунистической флоры кишечника.

Показаниями для назначения антимикробных препаратов являются:

1. Наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке.
2. Наличие выраженного воспаления в кишечнике.
3. Выявление условнопатогенной флоры в посевах кишечного содержимого.
4. Отсутствие эффекта от проведения терапии пре- и пробиотиками.

Для борьбы с бактериальной колонизацией кишечника используются следующие группы антибактериальных химиопрепаратов:

1. Нитрофураны. Обладают широким спектром действия в отношении грам+ и грам- микроорганизмов, в том числе и патогенных (шигеллы, сальмонеллы, протей). Препараты оказывают преимущественно бактерицидное действие.

-нифуроксазид, практически не всасывается в кишечнике, назначается по 200 мг 4 раза в день;

-фуразолидон, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, выделяется с желчью в двенадцатиперстную кишку..

2. Сульфаниламиды. Чаще всего используется бисептол и аналогичные ему препараты (бактрим, септрин и др.), Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, выделяется с желчью. Назначается по 960 мг 2 раза в сутки. Эффективен по отношению к широкому спектру микроорганизмов, как грам+, так и грам-: Enterococcus, Citrobacter, Klebsiela, Enterobacter, Proteus, Salmonella, Shigella, Pseudomonas и др. Можно использовать и невсасывающиеся сульфаниламиды: фталазол, сульгин по 500 мг 4 раза в сутки.

3. Тетрациклины эффективны в отношении грам+ бактерий (стафилококки, клостридии) и грам- бактерий (кишечная палочка, гемофильная палочка, клебсиела, сальмонелла, шигелла). Тетрациклина гидрохлорид назначается по 250 мг 4 раза в день, доксицилин – по 100 мг 2 раза в день. Препараты хорошо концентрируются в билиарной системе и попадают с желчью в кишечник.

4. Цефалоспорины высокоэффективны в отношении клебсиел, энтеробактерий, кишечной палочки, энтерококков, протей, сальмонелл. Неэффективны в отношении псевдомонас, кампилобактерий, клостридий. Используются препараты для перорального приёма, например цифуроксин по 250 мг 2 раза в день.

5. Аминогликозиды эффективны в отношении большинства грам- бактерий, а также грам+ кокков. К аминогликозидам устойчивы псевдомонас, кишечные анаэробы и простейшие. Назначают канамицина сульфат по 250-500 мг 4 раза в день.

6. Хлорамфеникол (левомицетин) эффективен в отношении грам+ и грам- кокков, а также гемофильной палочки, сальмонеллы, клебсиеллы, протей, йерсинии. Левомицетин назначается внутрь по 500 мг 3 раза в сутки.

7. Фторхинолоны обладают широким спектром действия, который включает большинство грам- микроорганизмов, таких как синегнойная палочка, гемофильная палочка, шигеллы, сальмонеллы, энтерококки, активны в отношении кампилобактерий, микоплазмы. К

фторхинолонам резистентны грам- анаэробы. Используется ципрофлоксацин в дозе 250 мг 2 раза в сутки.

8. Метронидазол эффективен в отношении анаэробов, в частности бактериоидов, лямблий, амёб, трихомонад. Назначается в дозе 250 мг 4 раза в день.

9. Интетрикс – относительно новый кишечный антисептик широкого спектра действия. Оказывает противомикробное, противогрибковое и противопротозойное действие. Эффективен в отношении большинства грам+ и грам- патогенных кишечных бактерий. Нормальная кишечная флора нечувствительна к интетриксу. Назначается по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

Продолжительность приёма любого антибактериального препарата составляет от 5 до 10 дней в зависимости от эффективности препарата. Иногда возникает необходимость проведения 2-3 курсов 5-7 дневной антибактериальной терапии со сменой препарата.

НОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Основной целью терапии любого заболевания органов пищеварения является прежде всего нормализация процессов пищеварения. При наличии кишечного дисбиоза эта цель достигается назначением препаратов ферментов, при этом предпочтение отдаётся препаратам, не содержащим в своём составе желчных кислот, учитывая отрицательные последствия преждевременной деконъюгации желчных кислот, имеющей место при дисбиозе кишечника.

Препаратом выбора является панкреатин и его препараты, такие как мезим-форте или более современные препараты, содержащие панкреатин в виде микросфер в капсуле (креон, панцитрат, ликреаза), которые назначаются первоначально до 6-8 капсул в сутки с последующим уменьшением дозы до 2-3 капсул в сутки.

НОРМАЛИЗАЦИЯ МОТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ

Нормализация стула и купирование болевого синдрома, причиной которых является нарушение двигательной функции кишечника, представляет собой очень важный аспект лечения дисбиоза кишечника, хотя безусловно носит вторичный характер по отношению к нормализации количественного и качественного состава кишечной микрофлоры.

Для купирования диарейного синдрома можно использовать антацидные препараты, содержащие в своём составе алюминий, оказывающий закрепляющее и адсорбирующее действие. Кроме того, назначается лоперамид (имодиум) по 1 капсуле 4 раза в день, обычно

принимают после очередного акта дефекации, смекта до 3 г в день. Можно также использовать такие старые средства, как карбонат кальция по 0,5 г 3-4 раза в день, субнитрат висмута в той же дозе, а также отвары коры дуба, корня кровохлёбки, конского каштана, соплодий ольхи и др.

Для купирования болевого синдрома, причиной которого чаще всего является спастическая дискинезия толстого кишечника, используются лекарственные препараты, обладающие спазмолитическим действием:

- миотропные спазмолитики: дротаверин 80 мг 3 раза в день, спазмомен 40 мг 3 раза в день, дицетел 50 мг 3 раза в день, дюспаталин 100 мг 4 раза в день;

- М-холинолитики: бускопан 10 мг 4 раза в день.

При запорах можно использовать лактулозу (дюфалак) до 30 мл в сутки, которая помимо послабляющего действия способствует также и нормализации состава кишечной микрофлоры.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕННЫХ ВИДОВ ОБМЕНА

При наличии выраженного синдрома малабсорбции, гиповитаминоза, гипопроотеинемии, анемии, причиной которой может служить как дефицит железа, цианкобаламина возникает необходимость заместительной терапии, которая проводится препаратами витаминов: тиамина, пиридоксина, никотиновой кислоты, цианкобаламина. При наличии железодефицитной анемии назначаются препараты железа для перорального приёма.

ПРОФИЛАКТИКА ДИСБИОЗА

Для профилактики дисбиоза кишечника необходимо прежде всего проводить адекватную терапию заболеваний, приводящих к развитию дисбиоза кишечника. Прежде всего необходимо обеспечить адекватное пищеварение, так как продукты неадекватного пищеварения являются прекрасной питательной средой для оппортунистической микрофлоры, что приводит к её неконтролируемому размножению в кишечнике.

При назначении антибактериальной терапии, которая в 20% случаев приводит к развитию дисбиоза кишечника («антибиотик-ассоциированная диарея»), причиной её чаще всего является размножение *Clostridium difficile*. Для предотвращения данного нежелательного осложнения антибактериальной терапии необходимо обогащать рацион кисломолочными продуктами, кроме того, доказана эффективность приёма энтерола 250 в обычной дозировке для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи.

Кроме того, доказана эффективность энтерола 250 для профилактики дисбиоза кишечника при проведении терапии противоопухолевыми химиопрепаратами и лучевого лечения у больных злокачественными образованиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Красноголовец В.Н. Дисбиоз кишечника. М., 1989.
2. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей. М., 1991.
3. Бондаренко В.М. , Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения. М., 1995.
4. Таболин В.А., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г., Корнева Т.И. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей. М., 1998.
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. М., 2000.
6. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Иванова Л.Ф., Смолянская А.З., Дурнов Л.А. Применение энтерола (*Saccharomyces boulardii*) для лечения диареи на фоне химиотерапии и лучевого лечения у онкологических больных. М., 2002.