

Синдромы нарушенного микробиоценоза кишечника у детей: причины, диагностика, терапия

Н.И.Урсова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Для цитирования: Урсова Н.И. Синдромы нарушенного микробиоценоза кишечника у детей: причины, диагностика, терапия. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2015; 2:

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

For citation: Ursova N.I. ??? *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015; 2:

Общие сведения о микробной флоре

Согласно современным воззрениям нормальная микрофлора здорового человека представляет собой самостоятельный орган человеческого организма, состоящий из сотен индивидуальных вариаций типов бактерий. В сформированном биоценозе около 20% представителей микробиоты обитает в полости рта, 40% – в желудке, тонкой и толстой кишке, 15–16% – в проксимальных отделах респираторного тракта, 18–20% – приходится на кожные покровы, 2–4% – на урогенитальный тракт мужчин (на вагинальный биотоп у женщин – 10%) [1–7].

За последнее время *качественный и количественный микробиоценоз* желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изучен достаточно подробно (обычная наука, наука первого уровня) [6–8]. Между тем, учитывая тот факт, что микроорганизмы, колонизирующие те или иные биотопы, не могут существовать как отдельные индивидуумы, появился естественный интерес к исследованию системы регуляции симбиоза [9, 10]. В литературе эта система отмечена как принципиально новое направление (наука отношений, наука второго уровня). На сегодняшний день она представлена подсистемами Quorum sensing («чувство кворума»), включающей сведения о внутривидовых, межштамбовых, межвидовых взаимоотношениях бактерий, их социального поведения и Cross-talk – обмен информацией между микробными клетками и клетками хозяина [7, 11–13]. Материальными носителями сигнальной регуляторной системы определены пептиды, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, растительные, животные, микробные и другие лектины. Данные сигнальные молекулы называются аутоиндукторами, а их роль подвергается дальнейшему анализу в научных исследованиях. Сегодня уже существует доказанная способность микроорганизмов синтезировать и распознавать широкий спектр аутоиндукторов разной химической природы. Данный аргумент используют при разработке препаратов, стимулирующих биоценообразование индигенных микроорганизмов [11, 14].

Бактериальный профиль ЖКТ состоит из мукозной (пристеночной, пленочной) и просветной (планктонной) флоры [15, 16]. Состав этих видов микроорганизмов различен. Мукозная флора располагается в пристеночном слое слизи, ячейках гликокаликса и на базолатеральной поверхности энтеро- или колоноцитов. Последние сведения позволяют позиционировать *мукозную микрофлору как новый предиктор развития биопленок*, покрывающих слизистую оболочку того или иного органа [11, 14, 17, 18]. Несмотря на то что толщина биопленки составляет всего от долей до де-

сятков микрон, количество микроколоний индигенной (нормальной) микрофлоры в ней может достигать нескольких сотен и даже тысяч, причем устойчивость бактерий к воздействию неблагоприятных факторов внутри этой биопленки в десятки и сотни раз выше по сравнению с иммобилизованными клетками. В настоящее время исследователи изучают тонкости механизма формирования биопленок. Английские ученые с использованием методов рентгеновской кристаллографии и поверхностного плазмонного резонанса выяснили основные этапы молекулярного механизма, лежащего в основе этого процесса. Оказалось, что ключевым регулятором для бактерии *Bacillus subtilis* является белок *SinR*. Доказано, что если *SinR* связан с ДНК, то экспрессия белков, ответственных за формирование биопленок, ингибируется [19]. *Мукозная микрофлора имеет высокий колонизационный потенциал и выживание в экосистеме, находится непосредственно в адгезивном контакте с муцином, зависит от связывающих способностей слизи, взаимодействует с клетками «хозяина» посредством иммунного ответа и через продукты метаболизма* [11, 14, 16–20]. Элементами, ответственными за специфическую адгезию, являются поверхностные структуры бактерий, содержащие гликолипиды, лектины, которые комплементарны соответствующим рецепторам мембран эпителиальных клеток. Своеобразие этих рецепторов детерминируется генетически у каждого индивидуума [1, 3, 23–25]. Экологическое значение мукозной микрофлоры состоит в том, что она подавляет рост популяций условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые используют те же питательные субстраты, а также препятствует их распространению [26]. Правомерно утверждать, что микроорганизмы в биопленках представляют собой стабильную функциональную систему [1, 2, 16], трудно поддающуюся влиянию извне, в частности, действию пробиотиков, которые являются чужеродными и не могут колонизировать ЖКТ у детей старше года [27, 28].

В свою очередь, просветная микрофлора расположена в просвете тонкой и толстой кишки, играет существенную роль в поддержании метаболического равновесия, при этом – снабжает хозяина нутриентами и защищает его от воздействия вредоносных бактерий.

Многочисленные специальные публикации доказывают, что видовой, численный состав и инфраструктура микробиоты значительно отличаются в отдельных частях пищеварительного тракта, зависят от величины pH и концентрации кислорода.

Микрофлора пищевода и желудка

Экология микроорганизмов пищевода и желудка не

бывает стабильной и постоянной, поскольку подвергается воздействию пищи и патологических процессов. Пищевод имеет только транзитную микрофлору, а присутствующие бактерии, как правило, представляют микробный мир полости рта. Известно, что эубиотическое состояние желудка определяется низкой величиной pH, которая служит основным рост-лимитирующим фактором и лизоцимом желудочного сока. Есть данные о том, что pH в желудке не должно превышать 3,5–4,0, так как при дальнейшей нейтрализации усиливается микробная протеолитическая активность и одновременно возрастает обсемененность разными бактериями.

Издавна считалось, что микробиоценоз желудка по сравнению с другими биотопами ЖКТ мизерный и образован кислотоустойчивыми грамположительными аэробными, факультативно анаэробными бактериями родов *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* (объединенные в группу молочнокислых бактерий), *Staphylococcus* spp., *Micrococcus* spp., хеликобактерами и устойчивыми к кислоте дрожжевыми грибами, располагающимися на поверхности эпителиального пласта в толще желудочной слизи. При этом численность лактобацилл в желудочном соке достигает 10^3 КОЕ/мл [29, 30].

Применение новых технологий позволило изменить наши представления о видовом и штаммовом составе биоценоза желудка. При помощи молекулярно-генетических методов для типирования микроорганизмов были выделены 128 флотипов стабильных популяций, из них 5 доминирующих: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*. Примечательно, что 50% из них были некультивируемыми [31]. Согласно полученным данным, микрофлору желудка можно разделить на несколько типов, например, выделяют: орально-респираторный (стрептококки, лактобациллы, фузобактерии, нейссерии, стафилококки, микрококки и др.), фекальный (энтеробактерии, энтерококки, бактероиды, вейлонеллы, фузобактерии и др.) и смешанный [32]. Есть все основания считать, что микробы-симбионты, формирующие микробиологическую нишу – желудок, разнообразны, представлены как протективными, так и агрессивными бактериальными видами, а при их дисбалансе может возникнуть любое заболевание гастродуоденальной зоны. В этой ситуации, безусловно, важным с практической точки зрения становится вопрос целесообразности определения бактериальной концентрации комменсальных бактериальных видов, поиска конкретных болезнетворных микроорганизмов и т.д.

Микрофлора тонкой кишки

Тонкая кишка – это транзитная зона между желудком с низким содержанием микробных популяций и толстой кишкой с высоким содержанием бактерий. Общеизвестно, что экосистема тонкой кишки менее стабильна и более чувствительна к модификациям, чем толстая кишка. Основные факторы, ограничивающие рост микроорганизмов в верхнем отделе тонкой кишки, – быстрое прохождение кишечного содержимого, а также выделение в составе секрета – иммуноглобулинов A1 и A2, лизоцима, лактоферрина и других белков, оказывающих антибактериальное действие; выход в просвет кишечника нейтрофилов, макрофагов и других элементов клеточной защиты [1]. В связи с тем, что скорость движения содержимого тонкой кишки превышает скорость размножения бактерий, микроорганизмы в данном отделе кишечника могут длительно существовать только при условии их адгезии на слизистой оболочке. Следовательно, бактерии, способные к адгезии, получают селективное преимущество в конкуренции с микроорганизмами, обитающими пристеночно [21]. В двенадцатиперстной кишке, тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки количество жизнеспособных бактерий обычно не превосходит 10^4 на 1 г, и представлено такими видами, как *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp.,

Eubacterium spp., *Bifidobacterium* spp. Доминируют – *Lactobacillus* spp., которые обеспечивают стабильность соответствующего микробного биоценоза в этих биотопах [33]. Ослабление, снижение численности или изменение свойств доминантной колонии микробов ведет к быстрым и значительным нарушениям в микробиологии кишечника.

Эксперименты последних лет убедительно продемонстрировали, что состав микрофлоры дистального отдела подвздошной кишки существенно отличается от описанных биотопов. Во-первых, возрастает общее количество бактерий – 10^6 микробных клеток в 1 г; во-вторых, внутрипросветная микрофлора превалирует над пристеночной; в-третьих, важной экологической особенностью данного биотопа является приблизительно равное количество аэробных и анаэробных бактерий (*Streptococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Veillonella* spp.).

Микрофлора толстой кишки

Неоспорим тот факт, что толстая кишка как конечный отдел пищеварительной системы является важным органом, и не только потому, что ей присущи специфические функции, но и потому, что она представляет собой биотоп с высокой степенью устойчивых популяций бактерий (больше 1 тыс. биологических видов) [1, 3, 4]. По анатомическим и микробиологическим характеристикам проксимальные отделы кишки (слепая, восходящая) и дистальные ее отделы (нисходящая, сигмовидная/прямая) резко отличаются друг от друга. Переваренные остатки пищи, поступившие в слепую кишку, содержат в большом количестве бактерии, которые, с одной стороны, быстро утилизируют источники простого углерода и азота, с другой – инициируют процесс расщепления сложных углеводов и белков. Благодаря выработке ферментирующих кислот pH снижается до уровня 5,5 и даже ниже [34, 35].

Согласно доступным данным, слепая и восходящая толстая кишка – это биотопы с наиболее высокой активностью микроорганизмов, но за счет утилизации расщепленных нутриентов и абсорбции воды плотность бактериальной популяции растет в направлении дистальных ее отделов [36]. Установлено, что 1 г содержимого слепой кишки состоит из 2 млрд микробных клеток – представителей 17 семейств, 45 родов и свыше 500 видов.

В настоящее время максимально эффективным методом микробиологической диагностики считается денатурирующий градиентный гель-электрофорез. Метод подтверждает тот факт, что каждый индивидум обладает личной микробиотой. Эта специфичность – весомое доказательство того, что факторы, сопряженные с хозяином, могут иметь большое значение при определении состава кишечной микрофлоры [37]. Применение этого метода показало, что популяции *Lactobacillus* остаются более постоянными у взрослых, чем у детей [38]. Последние исследования обнаружили, что такие виды как *Ruminococcus obeum*, *Eubacterium halii*, *Fusobacterium prausnitzii* являются определяющими в формировании микробиоценоза и, вероятно, играют важные функциональные роли [39]. В свою очередь, при изучении изменчивости микрофлоры установлено, что чаще всего меняются группы *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium coccoides* [40].

В многочисленных публикациях последних лет достаточно подробно и убедительно описаны функциональные взаимосвязи нарушений микробиологического статуса тонкой и толстой кишки с целым рядом заболеваний и патологических состояний. С современных позиций дефиниция синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки и дисбактериоза толстой кишки подчеркивает специфичность объединения этих состояний в единую родственную группу, не обладающую правом нозологической самостоятельности. Один из сложных вопросов заключается в том, что настоящая группа расстройств вто-

рична, и эта проблема в педиатрии недостаточно осмысленна, следовательно, интернисты не уделяют должного внимания к данному кругу нарушений.

Сегодня СИБР обсуждается как патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной (анаэробной) или орофарингеальной (аэробной) микрофлорой, характеризующееся симптомокомплексом, сочетающим хроническую диарею, абдоминальную боль, вздутие живота и мальабсорбцию.

Согласно Отраслевому стандарту дисбактериоз толстой кишки исходно определяют, как клинико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением регуляции качественного и/или количественного состава нормофлоры, метаболическими и иммунологическими нарушениями, у части больных сопровождающийся клиническими симптомами поражения кишечника [41]. Тактической сложностью для врача становится тот факт, что возникновение микробиологических нарушений может быть временным, как проявление адаптации, или же отражать буквальное и конкретное формирование патологического патосимбиоза. В первом случае нужно ограничиться выжидательным наблюдением или профилактировать, во втором, бесспорно, – корригировать.

Этиологические факторы

Среди потенциального многообразия причин высокой распространенности СИБР и дисбактериозов в детской популяции в качестве главной можно выделить применение антибиотиков, прямо подавляющих жизнедеятельность кишечных комменсалов и существенно меняющих микробный пейзаж ЖКТ [42–44]. Хорошо известно, что при антибиотикотерапии в первую очередь в нормобиоценозе исчезают «нормальные» кишечные палочки, и их место занимают условно-патогенные и патогенные эшерихии, способные вызывать как местные, так и генерализованные инфекционно-воспалительные процессы. Помимо этого, в кишечнике вырабатывается меньше слизи, наблюдается деструктуризация муцинов, повышается проницаемость кишечной стенки и возникает патологическая транслокация, подразумевающая под собой перенос интестинальных бактерий и их токсинов через слизистую оболочку кишечника, их прохождение через систему мезентериальных лимфатических узлов и воротной вены печени в другие биотопы [42–44].

Помимо антибиотикотерапии существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [45, 46]. Значительную роль играют транзиторные функциональные расстройства билиарной системы, а также ферментопатии и аллергическое поражение слизистой оболочки кишечника. Утверждается точка зрения, согласно которой при возникающем микробиологическом дисбалансе происходит формирование штаммов персистирующих потенциально патогенных бактерий, способных при ослаблении защитных сил организма ребенка утяжелять течение хронического заболевания [1, 42–48]. С другой стороны, особого внимания заслуживает установленный факт формирования дефицита целого ряда микроорганизмов, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл, в соответствующих экологических нишах. В результате чего вероятно значительное снижение естественных защитных систем организма, осуществляемых с помощью следующих механизмов: микрофлора и барьерный эффект, эпителий/слизь и иммунитет [1, 48].

Диагностика СИБР и дисбактериозов основывается на определении как самих микроорганизмов в кишечной полости, пристеночной слизи или биоптата, так и продуктов их метаболизма. Первым этапом диагностического поиска становится традиционная копрология, которая в педиатрии не потеряла

своей актуальности и является стандартным методом по выявлению признаков мальабсорбции: стеатореи, креатореи и амилореи. На сегодняшний день информативными маркерами дисбактериоза считают появление в кале ферментов щелочной фосфатазы, энтерокиназы и изменение содержания углеводов. С помощью газовой хроматографии можно обнаружить микробиологические нарушения толстой кишки по изменениям уровня и спектра ароматических веществ в фекалиях – индола, фенола, крезола, скатола, карбоновых кислот и аминов (метиламина, гистамина, серотонина). Метод не является строго специфичным, потому что бактерии, относящиеся к разным группам, могут иметь сходные хроматограммы жирных кислот с короткой цепью, поэтому наибольшее значение для диагностики дисбактериоза имеет определение удельного веса уксусной, валериановой, капроновой, изомеров масляной и валериановой кислот. Отклонение содержания последних от физиологической нормы, а также изменение спектров этих кислот характеризуют на метаболическом уровне кишечную микрофлору и взаимосвязи внутри нее [1, 49]. Значительно более высоким диагностическим потенциалом обладает водородный дыхательный тест с лактулозой, который позволяет обнаруживать избыточный рост бактерий во всех отделах кишечника (тонком и толстом), диагностировать увеличение времени транзита углеводов по ЖКТ (т.е. оценивать моторную функцию), бактериальную контаминацию тонкой кишки и ферментопатию некоторых углеводов (лактозы, сахарозы).

Анализ фекалий на дисбактериоз дает информацию о количественном изменении числа жизнеспособных колоний специфических групп бактерий дистальных отделов толстой кишки. В зависимости от оснащения лаборатории, наличия набора ряда селективных питательных сред количество определяемых показателей колеблется от 14 до 25. На сегодняшний день, несмотря на высокую специфичность культурального исследования микрофлоры толстой кишки, клиницисты считают этот метод дорогостоящим, сложным, трудоемким, длительным по срокам выполнения и непригодным для скрининговых исследований. Кроме того, чувствительность его составляет всего 38%, что в 2 раза ниже газожидкостного хроматографического анализа [1].

Принципы терапии

Алгоритм правильной и эффективной коррекции СИБР и дисбактериозов складывается из нескольких составляющих: **своевременного выявления и адекватного лечения основного заболевания** (первый, наиболее важный этап терапии), нутритивной поддержки базовой регуляторной системы, оптимального способа коррекции дисбиотических нарушений, а также профессиональной квалификации и ответственности лечащего врача.

На сегодня разработаны показания для проведения микробной деконтаминации кишечника, предшествующей назначению пробиотиков: наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке; воспалительных процессов в кишечнике; обнаружение условно-патогенной микрофлоры в посевах кишечного содержимого [41]. В этих случаях используют разные антибактериальные препараты, которые подразделяют на 2 группы:

1. Антибиотики, которые после приема внутрь не адсорбируются из кишечника (т.е. имеют низкую биодоступность) и обеспечивают антимикробный эффект только в кишечнике, не оказывая общерезорбтивного действия (так называемые кишечные антисептики – нитрофураны, нефторированные хинолоны и хинолины, некоторые сульфаниламиды, аминогликозиды и др.).
2. Антибиотики, которые хорошо всасываются из тонкой кишки, оказывают системное действие, но одновременно обеспечивают терапевтические концентрации в содержимом кишечника (тетрациклин, хло-

рамфеникол, нетроимидазолы и др.). На сегодняшний день имеется большой выбор препаратов разных фармакологических групп, предназначенных для деконтаминации тонкой и толстой кишки у детей, однако далеко не все из них одинаково эффективны и безопасны. Нет сомнений в том, что клиницисты должны использовать только те антибактериальные препараты, которые соответствуют основным требованиям, предъявляемым к этой группе лекарственных средств, а именно: имеющие хороший уровень доказательности, высокий профиль безопасности и без возрастных ограничений. Большинство специалистов отдают предпочтение следующим препаратам: Энтерол®, нифуроксазид, интетрикс, нифурател, рифаксимин, метронидазол, сангвиритрина гидросульфат.

Строгую доказательную базу (качественные многоцентровые контролируемые клинические испытания) эффективности лечения лиц с диарейным синдромом разной этиологии имеет Энтерол®, содержащий пробиотическую дрожжевую культуру – *Saccharomyces boulardii*. В ходе проведенных 53 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включающих 8475 пациентов с анализом фармакокинетических свойств *S. Boulardii*, убедительно доказана безопасность и эффективность применения *S. boulardii* у детей и взрослых. *S. boulardii* оказывает антимикробное действие, обусловленное антагонистическим эффектом в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella dysenteriae*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, а также *Entamoeba histolytica* и *Lambliаe*. При изучении влияния *S. boulardii* на структуру фекальной микробиоты у лиц с хронической

идиопатической диареей было установлено, что наряду с хорошим клиническим ответом наблюдалось быстрое восстановление равновесия нормальных микробиологических показателей. Более того, доказано, что стандартные дозы препарата не оказывают негативного воздействия на структурную организацию комменсальной флоры кишечника [50]. Исследователями установлено, что наличие в высокой концентрации маннозы на клеточной стенке *S. boulardii* обуславливает связывание лектиновых рецепторов патогенных бактерий (*E. coli* O157 и *S. typhimurium*) с последующей их элиминацией из толстой кишки [51].

Представлено множество работ, доказывающих, что *S. boulardii* проявляет активность за счет нейтрализации бактериальных вирулентных факторов антибиотикоассоциированной диареи [52–54]. Присутствие *S. boulardii* не уменьшало уровень колонизации *C. difficile*, но было связано с сокращением частоты обнаружения токсина В [53]. Защитный эффект *S. boulardii* против *C. difficile*-ассоциированного колита объясняется продукцией дрожжами сериновой протеазы, которая способна повреждать рецепторы для токсинов А и В *C. difficile* [54]. Полученные результаты, а также данные о природной антибиотикоустойчивости *S. boulardii* диктуют целесообразность включения Энтерола в стандартную этиотропную антиклостридиальную терапию [53, 55]. Достоинство Энтерола ассоциировано с достоверным нормализующим действием *S. boulardii* на ферменты щеточной каемки (дисахаридазы, щелочная фосфатаза), функционирование которых нарушается при хронических диареях. Этот трофический эффект на слизистую оболочку может быть обусловлен разными механизмами, во-первых, за счет влияния полиаминных соединений (спермидин, спермин, путресцин), во-вторых, восстановления пула короткоцепочечных жирных



Энтерол®



- Восстановление микрофлоры кишечника¹
- Профилактика и лечение дисбактериоза и диареи на фоне антибактериальной терапии²
- Профилактика и лечение диареи путешественников³
- Профилактика и лечение диареи любого происхождения²
- Рекомендации четырёх профессиональных медицинских сообществ⁴⁻⁷

Показания: лечение и профилактика диареи различной этиологии у взрослых и детей от 1 года, в том числе при дисбактериозе, синдроме раздраженного кишечника, энтероколите, антибиотико-ассоциированной диареи, диареи путешественника, диареи, вызванной бактерией *C. difficile* (К. диффициле)⁸

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; наличие центрального венозного катетера⁸.

Регистрационный номер ПП-000622, П № 011277

- Литература:
1. ВОЗ, информация о лекарствах. – 1995. – 9 (1). – С. 15-16. Вандерплас И. Клиническое использование пробиотиков. Мифы и Реальность.
 2. Шувалов С. М. и др. // Гастроэнтерология. – 1999. – 96. – С. 981-988.
 3. Колларич Х. и др. Международная медицина путешествий. – 1989. – С. 9-17.
 4. Гуарино А. и др. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и детского питания/ Европейское общество детских инфекционных болезней. Доказательные руководства по ведению острого гастроэнтерита у детей в Европе. ДжПТН, 2008; 46: С. 81-184.
 5. Национальный институт здравоохранения (Великобритания)
 6. Гуитерс Кастрейона Г. и др. Ведение острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет. Обзор, основанный на клинических доказательствах. Практическое клиническое руководство ИБЕРО Латин Америки. Подматр. Барселона, 2009
 7. Всемирная гастроэнтерологическая организация. Практическое руководство. Пробиотики и пребиотики. Май, 2008
 8. См. Инструкцию по медицинскому применению препарата «Энтерол»

www.enterol.ru

* По данным информационно-статистической базы компании Ай Эм Эс Хелс за 2012 г. в сегменте пробиотических препаратов в денежном выражении. Сертификат Ай Эм Эс Дата, 2012 г.

ООО «БИКОДЕКС»
107045, Россия, Москва, Последний пер.-д. 11, стр. 1
Тел. (495) 783 2680; факс (495) 783 2681

BIOCODEX

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

кислот до нормальных значений [56]. Будущие показания к назначению Энтерол связаны с дальнейшим изучением его способности регулировать воспаление в стенке кишечника. С учетом новых данных механизм подавления нуклеарного транскрипционного фактора κB (NF- κB) зависит от селективного блокирования деградации субъединицы I κB α , что приводит к секвестрации NF- κB в цитоплазме с соответствующим снижением продукции ряда провоспалительных медиаторов (например, интерлейкина-8) [57]. Согласно другим сведениям *S. boulardii* может уменьшать уровень таких высокоактивных молекул, как NO-синтаза, вызывая ослабление синтеза NO из аргинина, и далее – стабилизацию вазодилатации, транспорта воды и электролитов, вторично смягчая негативные эффекты персистирующего воспалительного процесса, например, при антибиотикоассоциированной диарее [58]. Интересные данные были получены при использовании культуры *S. boulardii* на экспериментальный колит, индуцированный энтеропатогенными *E. coli* (ЭПЕС). Показано, что *S. boulardii* вследствие воздействия на один из путей трансдукции, связанный с контролем структуры плотного контакта, способствует сохранению целостности эпителиального барьера и сглаживает воспалительные последствия инфекции. Доказана также терапевтическая противовоспалительная активность *S. boulardii* за счет снижения секреции интерлейкина-8 и продукции фактора некроза опухоли α , ограничения инфильтрации Т-хелперов 1-го типа в воспаленную толстую кишку [59].

Следовательно, одним из наиболее патогенетически оправданных средств для коррекции нарушений микробиологического статуса тонкой и толстой кишки с несомненными и доказанными преимуществами является Энтерол® (ингибирование адгезии патогенов, укрепление плотных контактов энтероцитов, нейтрализация бактериальных вирулентных факторов, усиление иммунного ответа слизистой оболочки). Более того, восстановление микробиоценоза определяет оптимальную терапевтическую цель при разных видах диарей, где адекватным селективным деконтаминатором выступает Энтерол®.

Литература/References

1. Шендеров БА. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микробиота человека и животных и ее функции. М.: ГРАНТЪ, 1998. / Shenderov BA. Meditsinskaja mikrobnaja ekologija i funkcional'noe pitanie. T. 1: Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii. M.: GRANT", 1998. [in Russian]
2. Salminen S, Isolauri E, Onela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy* 1995; 41 (Suppl. 1): 5–15.
3. Van der Waaij D. Colonization resistance of the Digestive Tract. *Japan*, 1999; p. 76–81.
4. Rajilic-Stojanovic M, Smidt H, De Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol* 2007; 9: 2125–36.
5. Moore JG, Jessop LD, Osborne DN. A gas chromatographic and mass spectrometric analysis of the odor of human feces. *Gastroenterology* 1987; 93: 1321.
6. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28: 405–40.
7. Gill SR, Pop M, Deboy RT et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–9.
8. Detlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol* 2006; 21: 517–23.
9. Collado MC, Delgado S, Maldonado A et al. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy woman by quantitative real-time PCR. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48 (5): 523–8.
10. Martin R, Jimenez E, Heilig H et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assesment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75 (4): 965–9.
11. Miller MB, Bassler BI. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 165–99.
12. Galdeano CM, De Moreno de LeBlanc A, Vinderola G et al. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic

13. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol* 2008; 29: 565–73.
14. Conway PL. Development of intestinal microbiota. In: RL Mackie, BA White, RE Isaacson, editors. *Gastrointestinal Microbiol* 1996; 2: 3–38.
15. Macfarlane S. Microbial biofilm communities in the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 2008; 242 (3): S142–43.
16. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 299–313.
17. Кузнецов ОЮ. Бактериальная колония как сложно организованное сообщество клеток. *Журн. микробиологии*. 2005; 2: 3–7. / Kuznetsov OYu. Bakterial'naja koloniia kak slozhno organizovannoe soobshchestvo kletok. *Zhurn. mikrobiologii*. 2005; 2: 3–7. [in Russian]
18. Nielsen DS, Moller PL, Rosenfeld V et al. Case study of the distribution of mucosa-associated Bifidobacterium species, Lactobacillus species, and other lactic acid bacteria in the human colon. *Int J Food Microbiol* 2003; 69: 189–215.
19. Molecular basis of the activity of SinR protein, the master regulator of biofilm formation in *Bacillus subtilis*. *J Biol Chem* 2013. Doi: 10.1074/jbc.M113.455592.
20. Lebeer S, Vanderleydes G, De Keersmaecker SC. Genes and molecules of lactobacillus supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 728–64.
21. Macfarlane S, Cummings GH, Macfarlane GT. Bacterial colonization of surfaces in the large intestine; in G.R. Gibson, M. Roberfroid (eds): *Colonic microflora, Nutrition and health*. London: Chapman & Hall, 1999; p. 71–87.
22. Perdigon G, Fuller R, Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system. *Curr Issues Intest Microbiol* 2001; 2 (1): 27–42.
23. Карпунина ТИ, Горовиц ЭС, Чиненкова АН, Перевалов АЯ. Повышение эффективности терапевтического действия пробиотиков. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1998; 2: 104–7. / Karpunina TI, Gorovits ES, Chinenkova AN, Perevalov AY. Povyshenie effektivnosti terapevтического действия probiotikov. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 1998; 2: 104–7. [in Russian]
24. Постникова ЕА, Пикина АП, Кафарская ЛИ, Ефимов БА. Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте. *Журн. микробиологии*. 2004; 1: 67–9. / Postnikova EA, Pikina AP, Kafarskaja LI, Efimov BA. Izuchenie kachestvennogo i kolichestvennogo sostava mikroflory kishechnika u klinicheski zdorovykh detei v rannem vozraste. *Zhurn. mikrobiologii*. 2004; 1: 67–9. [in Russian]
25. Pochart P, Marteau P, Boubnik Y et al. Survival of Bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an in vivo study using intestinal perfusion. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 78–80.
26. Conrad R, Phelps TJ, Zeikus JG. Gas metabolism evidence in support of the juxtaposition of hydrogen-producing and methanogenic bacteria in sewage sludge and lake sediments. *Appl Environ Microbiol* 1985; 50: 595–601.
27. Дармов ИВ, Чичерин ИЮ, Погорельский ИП, Лундовских ИА. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях in vitro, имитирующих процесс пищеварения у человека. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 3: 6–11. / Darmov IV, Chicherin IYu, Pogorelskii IP, Lundovskikh IA. Vyzhivaemost' mikroorganizmov probiotikov v usloviakh in vitro, imitiruyushchikh protsess pishchevarenia u cheloveka. *Eksperim. i klin. gastroenterologija*. 2011; 3: 6–11. [in Russian]
28. Дармов ИВ, Чичерин ИЮ, Ердякова АС и др. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro. *Сборник научных статей. Кишечная микрофлора*. 2012; 1: 11–5. / Darmov IV, Chicherin IYu, Erdyakova AS. i dr. Sravnitel'naya otsenka vyzhivaemosti mikroorganizmov probiotikov v sostave kommercheskikh preparatov v usloviakh in vitro. *Sbornik nauchnykh statei. Kishechnaja mikroflora*. 2012; 1: 11–5. [in Russian]
29. Salminen S, Salminen E. Lactulose lactic acid bacteria intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 222: 45–8.
30. Бондаренко ВМ. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека*. 2012; 13: 89–99. / Bondarenko VM. Obosno-

- vanie i taktika naznacheniia v meditsinskoj praktike razlichnykh form probioticheskikh preparatov. *Farmateka*. 2012; 13: 89–99. [in Russian]
31. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 732–37.
 32. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М. и др. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза гастродуоденальной зоны. Тверь: Триада, 2004. / Chernin V.V., Chervinets V.M., Bondarenko V.M. i dr. Iazvennaia bolezni, khronicheskiĭ gastrit i ezofagit v aspekte disbakterioza gastroduodenal'noi zony. Tver': Triada, 2004. [in Russian]
 33. Ботина С.Г., Ивашикина Н.Ю., Маев И.В. Молекулярно-генетические характеристики и пробиотический потенциал бактерий рода *Lactobacillus*. *Молекулярная медицина*. 2011; 2: 53–7. / Botina S.G., Ivashkina N.Yu., Maev I.V. Molekuliarno-geneticheskie kharakteristiki i probioticheskiĭ potentsial bakterii roda *Lactobacillus*. *Molekuliarnaia meditsina*. 2011; 2: 53–7. [in Russian]
 34. Stephen FM, Cummings JH. The microbial contribution to human fecal mass. *J Med Microbiol* 1980; 13: 45–56.
 35. Cummings JH, Pomare EW, Drasar BS et al. Short-chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221–7.
 36. Macfarlane GT, Gibson GR, Drasar BS et al. Metabolic significance of the colonic microflora; in: R.Whitehead (ed). *Gastrointestinal and esophageal physiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995; p. 249–74.
 37. Zoetendal EG, Von Wright A, Vilpponen-Salmela T et al. Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 3401–7.
 38. Heiling HG, Zoetendal EG, Vaughan EE et al. Molecular diversity of *Lactobacillus* spp. and other lactic acid bacteria in the human intestine as determined by specific amplification of 16S ribosomal DNA. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 114–3.
 39. Zoetendal EG, Ben-Amor K, Harmsen HJM et al. Quantification of uncultured *Ruminococcus obeum*-like bacteria in human fecal samples by fluorescent in situ hybridization and flow cytometry using 16S rRNA-targeted probes. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 4225–32.
 40. Franks AH, Harmsen HJM, Raangs GC et al. Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent in situ hybridization with group-specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 3336–45.
 41. Феклисова Л.В. Отраслевой стандарт и протокол ведения больных с дисбактериозом кишечника. Тезисы докладов научно-практического семинара «Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза». М., 2003; с. 3–7. / Feklisova L.V. Otrasleyvoi standart i protokol vedeniia bol'nykh s disbakteriozom kishechnika. Tezisy dokladov nauchno-prakticheskogo seminara «Individual'nye podkhody k probleme disbakterioza». М., 2003; с. 3–7. [in Russian]
 42. Vollard EJ, Clasener H et al. Influence of amoxicillin erythromycin and roxithromycin on colonization resistance and appearance of secondary colonization in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1987; 13: 131–8.
 43. Beyer G, Heimer-Bau M et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2000; 7: 548–50.
 44. Mundy LM, Sabm DF, Gilmore M. Relationships between Enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev* 2000; 4: 513–22.
 45. Sbreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The Microflora Hypothesis of allergic disease. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 113–34.
 46. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L et al. Monostain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004; 96: 219–33.
 47. Imazumi R, Hirata K, Zommara M et al. Effects of cultured milk products by *Lactobacillus* and *Bifidobacterias* species on secretion of the bile acids in hepatocytes and in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokio)* 1992; 4: 186–91.
 48. Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде. *Рус. мед. журн. Детская гастроэнтерология и нутрициология*. 2004; 12 (16): 957–9. / Ursova N.I. Mikrobiotsenoz otkrytykh biologicheskikh sistem organizma v protsesse adaptatsii k okruzhaiushchii srede. *Rus. med. zhurn. Detskaia gastroenterologiya i nutritsiologiya*. 2004; 12 (16): 957–9. [in Russian]
 49. Rhee KJ, Setbupatbi P, Driks A. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J Immunol* 2004; 172 (2): 1118–24.
 50. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008; 135: 568–79.
 51. Gedek S. Adherence of *Escherichia coli* O157 and the *Salmonella* typhimurium mutant DT101 to a surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses* 1999; 42: 261–4.
 52. Qamar A, Aboudola S, Wamy M et al. *Saccharomyces boulardii* stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to *Clostridium difficile* toxin A in mice. *Infect Immun* 2001; 69: 2762–5.
 53. McFarland LV, Surawicz CM, Elmer GE. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 1913–8.
 54. Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002; 4: 733–9.
 55. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (8): 1461–7.
 56. Rambaud JC, Buts JP, Cortbier G, Flourie B. Gut microflora. *Digestive physiology and pathology*. Paris: John Libbey Eurotext, 2006.
 57. Hamer HM, Jonkers D, Venema K et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 104–19.
 58. Girard P, Pansart Y, Gillardin JM. Inducible nitric oxide synthase involvement in the mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. *Nitric Oxide* 2005; 13: 163–9.
 59. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- κ B-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343 (1): 69–76.

Сведения об авторе

Урсова Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии факультета усовершенствования Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.