НПФ «Био-Веста»
Сибирский научно – исследовательский и проектно - технологический институт переработки сельскохозяйственной продукции СО РАСХН

А.И.Калмыкова

ПРОБИОТИКИ:
Терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья.

Новосибирск 2001

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Современное представление о микробиоценозах человека и их влиянии на здоровье

1.1. Общие представления о нормальной микрофлоре и её функциях

1.1.1.Микрофлора кожи ---------- 4

1.1.2. Микрофлора слизистой верхних дыхательных путей ---------- -- 4

1.1.3. Микрофлора урогенитального тракта женщин ---------- --5

1.1.4. Микрофлора желудочно-кишечного тракта ---------- 6

1.1.4.1. Критерии нормы кишечной флоры ---------- 10

1.1.5. Краткая характеристика отдельных представителей нормофлоры ---- 10

1.1.5.1. Облигатная микрофлора ---------- 11

1.1.5.2. Факультативная, условно – патогенная микрофлора ---------- 13

1.1.6. Функции нормальной микрофлоры кишечника ---------- --14

1.1.7. Механизмы, определяющие антагонистическую активность нормофлоры---------- - 15

1.2. Дисбактериоз ЖКТ (классификация и различия в понимании отечественной и западной школ) ---------- 17

1.3. Факторы, приводящие к развитию дисбактериоза ---------- -22

1.4. Дисбактериоз и его клинико-патогенетическое значение (причинно - механизменная роль дисбактериозов в развитии патогенных состояний человека) ---------- -24

1.5. Диагностика дисбактериоза ----------26

2. Дисбактериоз и заболевания различных органов и систем человека --------- 29

2.1. Связь иммунной системы и нормальной микрофлоры ----------29

2.2. Заболевания желудочно-кишечного тракта и дисбактериоз ----------31

2.3. Дисбактериоз в акушерско-гинекологической практике ---------- 33

2.4. Дисбактериозы у детей ---------- 38

2.5. Дисбактериоз у больных инфекционными заболеваниями ---------- 43

2.6. Дисбактериоз и аллергические проявления ---------- 45

2.7. Роль дисбактериоза в развитии хирургической инфекции ---------- 46

2.8. Качество микробиоценоза как показатель уровня здоровья ---------- 48

3. Принципы терапии дисбактериоза и современные средства восстановления микробной экологии

3.1.Основные принципы терапии дисбактериоза ----------52

3.2. Классификация и характеристика некоторых бактерийных препаратов -------- -55

3.2.1. Достоинства сухих и жидких пробиотиков ---------- -59

3.3. Сравнительная характеристика различных штаммов бифидобактерий ---------- 61

3.4. Характеристика, свойства и способ применения пробиотиков «Биовестин» и «Биовестин-лакто» ----------64

4. Терапия заболеваний при одновременном восстановлении микробной экологии
4.1. Влияние пробиотиков на различные уровни иммунной системы ----------66
4.2. Пробиотики в терапии заболеваний ЖКТ ---------- 68
4.3. Применение пробиотиков для коррекции микробиоценоза
в акушерско-гинекологической практике---------- 74
4.4. Использование пробиотиков в педиатрической практике ---------- 79
4.5. Пробиотики и инфекционные заболевания ---------- 82
4.6. Пробиотики в лечении онкологических заболеваний ---------- 88
4.7. Пробиотики в профилактике хирургических инфекций ---------- 94
Список использованной литературы.---------- ----------96
Приложение.
Бактериологическое исследование
Микрофлоры пищеварительного тракта ---------- 110
Бактериологическое исследование вагинальной микрофлоры ---------- 121

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в обиход врачей разных специальностей прочно вошел термин кишечный дисбиоз или кишечный дисбактериоз. При этом наиболее употребим он среди педиатров и гастроэнтерологов, которые чаще всего прибегают к лечению данного симптома и его профилактике. Опубликованные за последние годы методические рекомендации и книги по лечению дисбактериоза за редким исключением также направлены на педиатров. Врачи других специальностей (хирурги, гинекологи, урологи, терапевты) достаточно редко обращают внимание на нарушения микробиоты организма человека и еще реже назначают препараты для профилактики подобных нарушений при назначении специфического лечения.

Это, на наш взгляд, связано с тем, что до сих пор не сформирован единый взгляд на дисбиоз как патологическое состояние, которое может быть следствием нерациональной антибактериальной терапии, а с другой стороны - способное вызвать заболевание или осложнить его течение.

В связи с этим врачи многих специальностей не связывают ухудшение состояния больных с отрицательным действием дисбиоза на течение основного заболевания. Часто это происходит еще и потому, что практикующие врачи плохо знают состав микробиоты и функции, которые она оказывает на организм человека, следовательно, и патогенез дисбиозов.

В настоящей работе мы попытались систематизировать накопленные в последние годы знания о составе микробиоты различных биотопов человека, о ее функции в макроорганизме и клинической значимости нарушения микробиоценозов в различных областях медицины. Особое внимание мы обратили на эффективность коррекции микробиоценоза при различных патологических состояниях человека и необходимость использования при этом пробиотиков.

Несмотря на то, что в работе мы пользуемся наиболее привычными для практикующих врачей терминами, во введении к данной работе мы вводим достаточно новый термин – микробиота. Появление его связано с тем, что населяющие человека микроорганизмы представлены широким спектром: это вирусы, бактерии и грибы. Не так давно на смену «дисбактериоза» в практику вошел термин «дисбиоз», отражающий нарушение соотношения всех микроорганизмов. А с момента выделения грибов в отдельное царство использование термина «микрофлора» становится неправомерным, т.к. грибы уже не относятся к растениям. В этой ситуации наиболее верным будет термин «микробиота».

Отмечу, что все вопросы в работе отражены сквозь призму микробиолога, основной специальностью которого в свое время явилась разработка и производство антибактериальных препаратов. Анализ литературы и наблюдения за сотрудниками заводов по производству антибиотиков очень скоро привели к мысли о необходимости «защиты от побочных действий антибиотикотерапии». А анализ течения соматических и инфекционных заболеваний людей, контактирующих с антибиотиками или микроорганизмами в промышленных масштабах, убедил автора в необходимости создания эффективных, доступных широким слоям населения препаратов, нормализующих микрофлору человека. Так коллективом научных сотрудников СО РАН была разработана новая форма бифидумбактерина – жидкий концентрат бифидобактерий. В настоящее время это – моно – и многокомпонентные синбиотики «Биовестин» и «Биовестин – лакто». Клиническая эффективность данных препаратов при использовании их в терапии различных заболеваний представлена в работе.

Мы надеемся, что данная работа поможет врачам обратить внимание на необходимость коррекции микробиоты человека при самых разных заболеваниях, на первый взгляд не имеющих никакого отношения к населяющих человека микроорганизмам.

.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЕ И ЕЁ ФУНКЦИЯХ

С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как совокупность микробиоценозов различных частей тела. Нормофлора включает в себя более 500 видов микроорганизмов с общим числом более 10^{14} клеток, которые формируют качественный и количественный состав экониш в зависимости от локализации клеток. Подобная совокупность микробиоценозов носит название эубиоз или микроэкология. Микроэкология – более полное название, поскольку включает в себя данные не только по качественному или количественному равновесию микроорганизмов, но и по их биохимическому, метаболическому или иммунологическому состоянию. Состояние равновесия микроэкологии организма характерно для полного здоровья.

Нормальная микрофлора человека представлена совокупностью микробных биоценозов, встречающихся в организме здорового человека. При этом микрофлора слизистых экониш отличается не только по качественному, но и количественному составу.

Кожа

Кожа и слизистые в организме являются основными физическими барьерами на пути микробного проникновения, при этом площадь слизистых составляет 200-300м^2, кожи – 2-3 м^2.

Микроорганизмы, в норме колонизирующие кожные покровы представлены в таблице 1. Их количество у здорового человека варьирует в зависимости от сезонов года: зимой достигает максимума (10000+600 КОЕ на см^2), а летом – минимальных значений (5100+ 400 КОЕ на см^2).

Здоровая кожа является мощным барьером для проникновения патогенных микроорганизмов. Факторы, определяющие барьерно - защитные функции кожи, следующие:

- Механические: роговой слой – кератин - стоек к механическим, химическим и физическим воздействиям;
- Иммунологические – лимфоэпителиальные образования кожи имеют аналогичную структуру с тимусом и другими органами иммуногенеза (легкие, кишечник, миндалины). В коже имеются все элементы для осуществления иммунных реакций (тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы). В эпидермисе функции макрофагов выполняют клетки Лангерганса;
- Функции, обеспечивающие неспецифическую защиту – экстацеллюлярные (β и α - лизин, комплемент) и интрацеллюлярные (интерферон, лизоцим, жирные кислоты) – бактерицидная система кожи;
- Физико – химические факторы - секрет потовых и сальных желез обладает противомикробной активностью путем создания кислой среды из-за содержащихся в нем жирных кислот – «кислая мантия кожи) с pH=4,2-5,6; пот за счет наличия в нем солей создает высокое осмотическое давления;
- Электростатические – роговой слой кожи, также как микроорганизмы, имеет отрицательный заряд;

В подобных условиях способны выжить в основном грамположительные микроорганизмы, имеющие более мощную клеточную стенку. В основном это различные виды эпидермального стафилококка, коринебактерий и т.д.

Данные микроорганизмы в свою очередь обладают антагонистической активностью за счет выработки молочной и пропионовой кислот, помогающие поддерживать кислую реакцию и бактериоцинов, ингибирующих прочие микроорганизмы. Примером может служить эпидермальный стафилококк, проявляющий антагонистическую активность по отношению к Staphylococcus aureus и β- гемолитическому стрептококку, а также E. coli, вырабатывающая бактериоцины против стрепто- и стафилококков, дизентерийной и брюшнотифозной палочки.

Слизистая верхних дыхательных путей

Верхние дыхательные пути, включая ротовую и носовую полости, носоглотку и гортань, содержат различные микробные ассоциации (табл.1).

Микрофлора ротовой полости представлена многочисленными видами, так как здесь имеются благоприятные условия для развития микроорганизмов (влажность, постоянная температура, остатки пищи и т.д.). Концентрация аэробных бактерий в 1 мл слюны составляет 10^7 КОЕ/мл, а анаэробных - 10^8 КОЕ/мл. Основными параметрами, характеризующими микробиоценоз полости рта, являются:

- его необычайная гетерогенность в смысле составляющих таксономических групп;
- наличие динамического равновесия авирулентных и патогенизированных стадий (форм) одних и тех же видов, взаимодействие которых с иммунными и защитными механизмами обеспечивает стабильность симбиоза с макроорганизмом (например, L- формы стрептококков, бацилл) (253).

Нормальная микрофлора слизистой глотки в основном была представлена двумя родами – Streptococcus и Neisseria, которые высеваются у 90% обследованных в количествах от 4,8±0,1 lg КОЕ/мл до 2,8±0,1 lg КОЕ/мл соответсвенно.

Бактерии родов Staphylococcus, Haemophilus и Corinebacterium составляли добавочную группу микрофлоры слизистой глотки, частота высеваемости которой была ниже, чем у основных представителей и составляла от 46 до 26% здоровых людей в количестве 1-4 lg КОЕ/мл при средних значениях 1,6 – 1,8 lg КОЕ/мл.

В транзиторную группу микроорганизмов слизистой глотки входят бактерии родов Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Proteus, а также микроорганизмы родов Candida, Micrococcus, Branhamella, Moraxella, Acinetobacter, Pseudomonas. Наиболее часто встречаются Candida (19,9%), значительно реже обнаруживаются представители других перечисленных родов (5,4 – 5,8%) при низкой интенсивности обсеменения – от 1 до 2 lg КОЕ/мл (254).

Влагалище женщин

Микробиоценоз влагалища –это среда с определенной популяцией микрофлоры. Ее состав индивидуален и относительно постоянен, не смотря на влияние многочисленных факторов, оказывающих временное воздействие на микрофлору, но не вызывающих существенных изменений в биоценозе (207), и определяется разнообразием взаимоотношений видов микробов, их антагонизмом и синергизмом.

Становление микробиоценоза влагалища происходит с момента рождения девочки и формируется к 16-18 годам через ряд промежуточных этапов, связанных с созреванием гипоталамо-гипофизарных структур и изменением гормональных влияний (198).

Видовой и количественный состав аутофлоры регулируется иммунной и эндокринной системами и зависят от их состояния. Так у девочек до момента менархе и женщин менопаузального и постменопаузального возраста лактобациллы практически отсутствуют, а преобладают бифидобактерии [208].

У здоровых женщин репродуктивного возраста (с 16-18 лет до 45-50 лет) вагинальная жидкость содержит 10^5-10^8 микроорганизмов в 1 мл. Этой жидкости не должно быть более 2 мл (200, 201, 199).

У 100% женщин фертильного возраста 90-98%микроорганизмов представлено лактобациллами. Видовой состав лактобактерий разнообразен и насчитывает около 10 преимущественно облигатно анаэробных видов. Главные их представители L. acidophylus и L.fermentum [202,203,13]. В настоящее время установлено, что лактобациллы у здоровых женщин доминируют не только во влагалище, но и в дистальных отделах уретры, предохраняя мочевыделительный тракт от уропатогенных бактерий (204). Только 2-10% всей микрофлоры влагалища приходится на другие микроорганизмы, которых может насчитываться 20 и более видов у одной женщины (202). Их наиболее часто выделяемыми представителями являются облигатно и факультативно анаэробные бактерии: бифидобактерии, пептострептококки, мобилонкус, бактероиды, гарднереллы, коринебактерии, стрептококки, грибы рода Candida, спорообразующие анаэробы - клостридии. Gardnerella vaginalis –это обычный обитатель влагалища, обнаруживаемый у 30-40% здоровых женщин (205).

Бифидобактерии, входящие в состав нормофлоры гениталий здоровых небеременных женщин, встречаются у 19-30% обследуемых и расцениваются с одной стороны, как представители нормофлоры, с другой как компенсаторный фактор на отсутствие или угнетение лактобактерий

(15). Среди аэробных бактерий наиболее часто выявляются дифтероиды, стафилококки, стрептококки. Кроме указанных микробов у здоровых женщин возможно наличие вирусов простого герпеса, цитомегаловирусов, уреаплазм, микоплазм (206). Количественный и качественный состав микрофлоры может меняться не только в зависимости от периода жизни женщины, но и в зависимости от фаз менструального цикла и состояния (беременность, состояние после родов и абортов) (200). Наименьшее количество микроорганизмов определяется в период менструации, хотя число выделяемых видов их возрастает. Частота высеваемости и количество анаэробов и аэробов выше в пролиферативную фазу, чем в секреторную. Уровень лактофлоры остается постоянным (204).

Взаимодействие аутофлоры с патогенными микроорганизмами играет важную защитную роль при инфекционно-воспалительных процессах половых органов.

В количественном отношении анаэробные микроорганизмы преобладают над аэробными и факультативно-анаэробными (204). Соотношение анаэробов и аэробов в течение менструального цикла колеблется и составляет 2:1, 5:1, 10:1 в фоликулиновую, овуляторную и секреторную фазы соответственно (21).

Нормальный микробиоценоз влагалища в течение беременности и в послеродовом периоде встречается лишь у 28,1% беременных. По видовому составу он сохраняется таким же, как и вне беременности. В начале беременности возможно некоторое снижение концентрации лактобацилл и увеличение концентрации бифидобактерий или кокков и эубактерий, что объясняется иммуносупрессивным воздействием беременности на организм женщины (14). Соотношение анаэробов и аэробов в 1 и 2 триместре составляет 1,5:1 и 1,8:1 соответственно. С 22 недель и до конца беременности доминирующими становятся лактобациллы, концентрация их достигает 10^7-10^9 КОЕ/мл, возрастает частота выделения грибов рода Candida до 29% -31,9%, что связано с изменениями гормонального (эстрогенного) фона беременной (211, 14, 209, 212). Соотношение анаэробов и аэробов в 3 триместре беременности составляет 2,3:1 (209, 210).

В послеродовом периоде увеличивается количество аэробов. Среди аэробов возрастает частота обнаружения и концентрация коринебактерий по сравнению с периодом беременности. Возрастает количество стафилококков и стрептококков, несколько больше становится энтерококков и энтеробактерий, а количество лакто - и бифидобактерий уменьшается. Соотношение анаэробов и аэробов становится 1,1:1. Эти изменения микрофлоры родовых путей, возможно, связаны с травмой, контаминацией влагалища кишечной микрофлорой, выделением лохий, значительным снижением уровня эстрогенов. К 6-ой неделе послеродового периода микрофлора влагалища восстанавливается до нормы (204, 210).

Желудочно-кишечный тракт

Наиболее разнообразный видовой состав микроорганизмов - в желудочно-кишечном тракте (табл.1).

При этом микробиоценоз различных отделов пищеварительной трубки разительно отличается друг от друга как по качественному, так и количественному составу и месту обитания.

Микрофлору желудочно-кишечного тракта делят на П (просветная) - и М (мукозная) - микрофлору. П-микрофлору составляют микробы, локализующиеся в просвете кишечника. В качественном отношении микрофлора испражнений сходна с микрофлорой толстой кишки.

Мукозная микрофлора – это микробы, тесно ассоциированные со слизистой оболочкой кишечника и образующие плотный бактериальный дерн.

Однако это деление является относительным, т.к. эпителиальный покров толстой кишки обновляется достаточно быстро и постоянно, поэтому микроорганизмы, колонизирующие слизистую кишечника, постоянно попадают в просвет кишки.

Микрофлора ротовой полости представлена многочисленными видами, так как здесь имеются благоприятные условия для развития микроорганизмов (влажность, постоянная температура, остатки пищи и т.д.).

Концентрация аэробных бактерий в 1 мл слюны составляет 10^7 КОЕ/мл, а анаэробных - 10^8 КОЕ/мл.

Аэробная и аэротолерантная флора представлена лактобактериями (L.acidophilus, L.fermenti, L.casei и др.), кокковыми формами, среди которых наиболее типичные -Str.salivarius.

К анаэробным относятся Veilonella alcalescens, Bacteroides melaninogenicus, Fusobacterium nucleatum. В ротовой полости в норме встречаются также коринебактерии, спирохеты и простейшие. Наличие фекальных стрептококков в ротовой полости большинство авторов рассматривают как дисбактериоз.

Пищевод не имеет постоянной микрофлоры, и бактерии, которые здесь обнаруживаются, являются представителями микробного мира рта.

Микрофлора желудка напрямую зависит от активной кислотности желудочного сока. При pH 3 в 1 мл желудочного содержимого обнаруживается 10^2-10^3 микроорганизмов, тогда как при pH>3 их количество превышает 10^5 КОЕ/мл. Наиболее часто обнаруживаются кислотоустойчивые грамположительные лактобациллы (Lactobacillus), стафилококки (Staphylococcus), стрептококки (Streptococcus), микрококки (Micrococcus), а также дрожжеподобные грибы рода Candida.(3, 31), располагающиеся на поверхности эпителиального пласта в толще желудочной слизи.

Тонкий кишечник. По мере продвижения по кишечной трубке возрастает количество микроорганизмов, при этом за счет снижения парциального давления увеличивается количество анаэробных и аэротолерантных микроорганизмов. В двенадцатиперстной, тощей и проксимальном отделе подвздошной кишки общее количество бактерий составляет 10^3-10^4 КОЕ/г, а видовой состав практически не отличается от такового в желудке. Важнейшей бактериологической характеристикой данного биотопа являются полное отсутствие облигатно анаэробных и колиформных микроорганизмов. Имеющиеся микроорганизмы локализуются также пристеночно, образуя пласт послойно адгезирующихся друг к другу и к рецепторам апикальных поверхностей эпителиоцитов крипт бактериальных клеток. Высокие отделы тонкой кишки по характеру микрофлоры близки к желудку, в нижних отделах микрофлора ближе к таковой толстой кишки. В тонкой кишке могут встречаться бифидобактерии, лактобактерии и фекальные стрептококки.

В дистальном отделе подвздошной кишки к описанным выше микроорганизмам присоединяются грамотрицательная кишечная палочка (E.coli), факультативно анаэробные энтерококки (Enterococcus), и облигатно-анаэробные бактерии родов Bacteroides (бактероиды), Clostridium (клостридии), Veillonella (вейлонелла), Bifidobacterium (бифидобактерии). Важной экологической особенностью данного биотопа является переход от превалирования аэробной микрофлоры в проксимальном отделе, сравнивая их количества в средней части, к тысячекратному доминированию анаэробной микрофлоры на участке, непосредственно прилегающем к баугиниевой заслонке. При этом в проксимальном отделе микрофлора в основном локализована в мукозном слое, в дистальном отделе подвздошной кишки, содержащей 10^6-10^7 микроорганизмов, начинает превалировать просветная микрофлора (31).

Толстый кишечник. Огромное, поражающее воображение количество микроорганизмов находится в толстом кишечнике: 17 семейств, 45 родов и около 500 видов. Здесь микрофлора состоит из большого количества различных групп и видов бактерий, число которых колеблется от 400 до 500. На 1 г фекалий общее количество микроорганизмов может достигать 10^{12} КОЕ. По данным исследователей, до 30 % сухой массы фекалий составляют микроорганизмы (5). При этом они в основном представлены анаэробами. Факультативные анаэробы перестраивают свой метаболизм на анаэробный путь дыхания. По прежнему просветная микрофлора превалирует над пристеночной: если для подвздошной кишки показатель доминанты составляет 10^1-10^3, то для ободочной – 10^2-10^6 КОЕ/мл. Количество микроорганизмов в дистальном направлении увеличивается от 10^8-10^9 в проксимальном отделе ободочной кишки до 10^{11}-10^{12} в сигмовидной и прямой кишке (31). Максимальный уровень микроорганизмов в кишечной трубке ограничивается количеством рецепторов на эпителиальных клетках, к которым адсорбируются микроорганизмы (37).

Несмотря на огромное видовое разнообразие микроорганизмов, в состав доминирующих представителей облигатной микрофлоры входят всего несколько (табл.2).

При этом количество их в сотни раз превышает содержание факультативной микрофлоры.

Состав нормальной микрофлоры человека — Таблица 1

Микроорганизмы			Частота встречаемости					
			кожа	верхние дыхательные пути	влагалище	Наружные половые органы	Передн. уретра	Толстый кишечнк
Аэробные микроорганизмы	Грамположительные кокки	Micrococcus spp	+	+				
		Staphylococcus spp.						
		S.aureus	+	+++	+	++	++	+
		S.coagulase (-)	+++	++	+++	+++	++	+
		Streptococcus spp.						
		Str. pneumoniae		++				
		Str.pyogenes	+	++	+++	++	++	
		Str. "viridans" group		+++				+
		Aerococcus viridans	+					
		Enterococcus spp.			++	++	++	+++
		Stomatococcus spp.		++				
	Грамположительные бациллы							
		Bacillus spp.	+					+
		Corynebacterium spp.	+++	+++	+++	++	++	
		Arcanobacterium spp.		++				
	Грамотрицательные кокки							
		Neisseria spp.*		+++	+			
		Moraxella catarrhalis		++	+			
	Грамотрицательные бациллы	Burkholderia cepacia	+					
		Haemophilus spp., (в т.ч. H influenz)		+++				
		Helicobacter spp.						++
		Actinobacillus spp.		++				
		Acinetobacter spp.	++	++	++			+
		Cardiobacterium spp.		++				++
		Capnocytophaga spp.		++				
		Enterobacteriaceae*		++	++	++	+	+++
		Pseudomonas spp (в т.ч. P. aerug.)						+
		другие		++				
Анаэробные микроорганизмы	Грамположительные кокки							
		Peptostreptococcus spp.	++	+++	+++	++	+	+++
	Грамположительные бациллы	Actinomyces spp.		+++	++			+
		Clostridium spp. (в т.ч. C. difficile)			+			++
		Eubacterium spp.		++	++			+++
		Propionibacterium spp.	+++	++	+		+	
		Bifidobacterium spp.		+	++			+++
		Lactobacillus spp.		+	+++	+		+++
	Грамотрицательные кокки							
		Veillonella spp.	+++	+++				+++
	Грамотрицательные бациллы	Bacteroides spp.		++	++	++	++	+++
		Fusobacterium		+++	+	++	++	++
		Leptotrichia buccalis		++				
		Porphyromonas spp.		++				++
		Prevotella spp.		+++				
Грибы и дрожжеподобные организмы								
		Candida spp.	+++	+++	++			++
		Torulopsis			+			+
Treponema spp.*			+++	+++				++
Mycoplasma spp.*				+++	++		++	
Ureaplasma					++		++	

Обозначения: +++ - обычно присутствуют, ++ - выделяются часто, + - выделяются редко, * - авирулентные виды

При благоприятных условиях существования нормальная микрофлора ЖКТ человека характеризуется относительным постоянством и мало зависит от характера питания человека. Причиной подобного постоянства является то, что формирование количественного и качественного состава нормофлоры регулируются сложными синергическими, антагонистическими и мутуалистическими отношениями между отдельными ее представителями и макроорганизмом, который оказывает влияние на микрофлору с помощью физиологических факторов (механических, химических, неспецифических и специфических факторов иммунитета).

К механическим факторам относят перистальтику кишечника, мукопротеиновое покрытие на апикальных, латеральных мембранах эпителия, постоянное обновление эпителия желудочно-кишечного тракта и баугиниевой заслонки.

К химическим факторам относятся пепсин, соляная кислота, трипсин, соки кишечника и желчные кислоты.

К неспецифическим факторам иммунитета относятся лизоцим, интерферон, комплемент, лактоферрин.

Специфическая иммунная защита обусловлена лимфоидным аппаратом кишечника, который включает в себя лимфоциты, локализующиеся в мезентеральных лимфоузлах, пейеровых бляшках, слоях стенки кишечника, и секреторным иммуноглобулином А.

Табл.2

Классификация микрофлоры толстой кишки у человека (2).

Облигатная микрофлора **Анаэробы (95-99%)** • Бифидобактерии • Бактероиды • Лактобактерии **Аэробы (1-5%)** • Кишечная палочка • Энтерококки	• Индигенная, резидентная, постоянная, обязательная	• Главная • Сопутствующая
Факультативная микрофлора (менее 1%) • Условно-патогенные энтеробактерии (цитробактер, энтеробактер, протей, клебсиелла, серрация, гафния, неферментирующие грамотрицательные палочки: псевдомонады, ацинетобактеры). • Клостридии • Стафилококки • Дрожжеподобные грибы	• Транзисторная, случайная, временная	• Остаточная

Примечание: в таблице представлены различные классификации нормальной микрофлоры, которые отличаются по видовому составу микроорганизмов.

Поскольку количественные характеристики основных представителей нормофлоры достаточно постоянны, имеются критерии, по которым можно судить о состоянии микробиоценоза кишечника. За последние годы, когда проблеме дисбактериоза стали уделять существенное внимание в связи с его неблагоприятным действием на макроорганизм, появились работы, проводящие некоторые параллели между состоянием макроорганизма и количественных характеристиках населяющих его микробов, в связи с чем ужесточились и нормы содержания различных видом микроорганизмов в кишечнике. По таблицам 3 и 4 мы предлагаем проанализировать данные изменения: повысились нижние границы облигатных представителей нормофлоры и

снизились границы содержания грибов рода Candida. Нормируются границы присутствия в кишечнике других микроорганизмов: лактобактерий, бактероидов, стафилококков и т.д. В табл. 3. представлены критерии, которыми до сих пор пользуются в наших больницах, в табл. 4. – более новые, которыми предпочтительнее пользоваться при анализе микробиоценоза кишечника человека.

Табл.3.

Критерии нормы кишечной флоры
по Р.Б. Эпшьейн-Литвак и Р.Л. Вильшанской, 1970

Микрофлора	Норма
1. Бифидобактерии	10^{-7} и выше
2. Общее количество E.coli	300-400 млн/ч
3. Кишечная палочка со слабо выраженными ферментативными свойствами	до 10 %
4. Лактозонегативные энтеробактерии	до 5 %
5. Кокковые формы в общей сумме бактерий	до 25 %
6. Гемолизирующий стафилококк по отношению ко всем кокковым формам, %	0%
7. Энтерококки	10^{-4} - 10^{-6}
8. Микробы рода протея	0%
9. Грибы рода Candida	10^{-4} %
10. Патогенные микробы семейства кишечных	0%
11. Гемолизирующая E.coli	0%

Табл.4.

Критерии и нормы кишечной микрофлоры (В.М.Бондаренко
и соавт. , НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва, 1998 г.)

Наименование микроорганизмов	КОЕ/г фекалий
1. Бифидумбактерии	10^8-10^{10}
2. Лактобактерии	10^6-10^{10}
3. Бактероиды	10^7-10^9
4. Общее количество E.coli	10^6-10^8
5. Пептококки и пептострептококки	10^5-10^6
6. Стафилококки (гемолитические, плазмокоагулирующие)	Не более 10^3
7. Стафилококки (негемолитические, коагулазоотрицательные и другие)	10^4-10^5
8. Эубактерии	10^9-10^{10}
9. Клостридии	10^3-10^5
10. Стрептококки	10^5-10^7
11. Дрожжеподобные грибы	Не более 10^3
12. Условнопатогенные энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные палочки	Не более 10^3-10^4

Краткая характеристика отдельных представителей нормофлоры

Несмотря на огромное позитивное влияние, которое оказывает облигатная микрофлора на состояние человека, необходимо отметить негативное влияние некоторых ее представителей, которое проявляется при нарушении баланса анаэробной – аэробной флоры. В результате этого происходит повышение колонизации различных отделов желудочно-кишечного тракта аэробной флорой и общее соотношение анаэробной – аэробной микрофлоры кишечника смещается в сторону аэробов. В результате возникают различные функциональные расстройства желудочно

– кишечного тракта, часто сопровождающиеся сенсибилизацией организма с клиническими проявления аллергического порядка, а также инфекционные процессы, особенно при попадании микроорганизмов в несвойственную им зону обитания (60, 6). Ниже мы представим краткую характеристику представителей нормофлоры с указанием функций, приписываемых конкретному виду и возможных патогенных свойств.

Облигатная микрофлора.

Бифидобактерии – анаэробные, грамположительные полиморфные палочки, не образующие спор, неподвижные. В кишечнике человека бифидобактерии находятся как в просвете кишечника, так и в прочной ассоциативной связи со слизистой оболочкой кишечника, превалируя в слепой, восходящей и нисходящей ободочной кишке. Они являются одними из немногих микроорганизмов, патогенное действие которых на человека практически не выявлено.

Это наиболее значимые представители облигатных бактерий в кишечнике детей и взрослых, сопровождающие человека всю его жизнь. Количество бифидобактерий колеблется от 90 до 98% всех микроорганизмов кишечника в зависимости от возраста и составляет у грудных детей 10^9-10^{10}, у детей старшего возраста и взрослых – 10^8-10^9. В секрете вагины бифидобактерии обнаруживаются в количестве 10^6 КОЕ/мл (6).

Свойства бифидобактерий:

- адгезируя на слизистой кишечника, осуществляют защитную функцию от проникновения условно - патогенных микроорганизмов и токсинов во внутреннюю среду организма;
- обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно - патогенные микроорганизмам;
- участвуют в утилизации пищевых субстратов и активизации пристеночного пищеварения;
- синтезируют аминокислоты и белки, витамин К, пантотеновую кислоту, витамины группы В (В1,В2, В3, Вс, В6, В12);
- способствуют усилению процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина Д;
- обладают иммуномодулирующим действием: регулируют функции гуморального и клеточного иммунитета, препятствуют деградации секреторного иммуноглобулина А, стимулируют интерферонообразование и вырабатывают лизоцим.

Видовой состав бифидобактерий в зависимости от возраста и характера питания.

На первом году жизни человека преобладают бифидобактерии, отличающиеся низкой ферментативной активностью в отношении углеводов (как правило, они в состоянии утилизировать только простые сахара или лактозу) - B. bifidum, B. parvulorum, B. breve, B. lactentis. С возрастом, когда в рацион питания человека, кроме молока, вводятся другие продукты питания, бифидофлора обогащается микроорганизмами, способными утилизировать большой спектр сахаров и, таким образом, размножаться даже в условиях безмолочного рациона - B. adolescrentis, B. longum.Таким образом, спектр бифидобактерий у взрослого человека представлен видами - B. adolescrentis, B. longum и B. bifidum.

Лактобактерии - грампозитивные, неспорообразующие палочки, аэротолерантные. Область локализации в кишечнике - как просвет, так и слизистая кишечника. Кроме того, лактобактерии являются основной индигенной флорой вульвы и вагины.

Лактобактерии в желудке обнаруживаются в количестве 10^2 – 10^3 КОЕ/мл, в тонкой кишке – до 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, в толстой (в зависимости от возраста) – 10^6 – 10^8 КОЕ/г (при этом колонизируют равномерно всю толстую кишку, кроме прямой).

Свойства лактобактерий:

- в кооперации с другими микроорганизмами они проявляют высокую антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно - патогенные микроорганизмам;
- иммуномодулирующее действие, в т.ч. стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза секреторных иммуноглобулинов и образования интерферонов α и β, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли α.
- в желудке и тонкой кишке лактобациллы в кооперации с организмом хозяина являются основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности;

- отмечается роль лактобактерий в рециркуляции желчных кислот и холестерина.

Вагинальные лактобактерии. Из представителей микробиоценоза влагалища наибольший интерес по своей значимости представляют лактобациллы (палочки Додерлейна) - грамположительные облигатно - анаэробные бактерии, содержащиеся в количестве $10^6 – 10^{10}$ КОЕ/мл отделяемого (в зависимости от возраста) (6).

Основные свойства вагинальных лактобактерий:

- они расщепляют гликоген, содержащийся в клетках многослойного плоского эпителия слизистой оболочки влагалища, до молочной кислоты и поддерживают pH среды 3,8-4,5, обеспечивая оптимальное условие для своей жизнедеятельности и неблагоприятное – для условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.
  Уровень гликогена в эпителиоцитах зависит от уровня эстрогенного фона, достигая максимума к 10-14 дню менструального цикла и во время беременности во второй ее половине. В это время количество лактобацилл и бифидобактерий в микробиоценозе влагалища максимально [200,221,244,245,246];
- 93,3% лактобацилл являются перекисьобразующими и подавляют рост условно-патогенных и патогенных микробов.
  Лактобациллы выделяют вещества антибактериальной природы – бактериоцины, которые обладают бактериостатическим действием против условно-патогенных микроорганизмов [204, 227];
- лактобациллы обладают липотейхоевой кислотой, которая обеспечивает их высокую адгезивную способность к поверхности эпителиальных клеток. Прикрепляясь к эпителиоцитам, лактобациллы покрывают стенки влагалища сплошным слоем и препятствуют адгезии к рецепторам эпителиоцитов других микробов, обеспечивая тем самым феномен колонизационной резистентности. Причем эндогенные штаммы лактобактерий имеют селективные преимущества адгезивных свойств как перед условно-патогенными бактериями, так и перед экзогенными лактобациллами. Адгезивная способность большинства лактобацилл изменяется под воздействием половых гормонов. Существуют и такие лактобациллы, адгезивная способность которых не изменяется под влиянием гормонов, а адгезивность L. Fermentum T-14 всегда повышается под воздействием всех гормонов [213].
- мурамилпептид клеточной мембраны лактобактерий способствует образованию секреторного иммуноглобулина А и лизоцима, активации макрофагов и накоплению фагоцитов [235, 204,], то есть палочки Додерлейна повышают местный иммунитет, взаимодействуя с организмом хозяина.

При нарушении аэробно-анаэробного баланса возможен повышенный рост лактобактерии в несвойственной им определенной эконише с формированием патологического процесса. Имеются сообщения о случаях бактериального эндокардита с летальным исходом, цитолитического вагиноза и вагинального лактобациллеза, уретритов и стоматологической патологии, обусловленных лактобактериями (6, 9).

Энтеробактерии - аэробные представители нормальной микрофлоры кишечника человека. Типичные представители - грамотрицательные, неспорообразующие, подвижные бактерии.
В кишечнике содержатся в количестве 10^6 - 10^8 КОЕ/г фекальной массы, что составляет менее 0,01% от общего числа нормофлоры.
Основные функции эшерихий в организме:

- способствуют гидролизу лактозы;
- участвуют в продукции витаминов (К и группы В);
- вырабатывают колицины – антибиотикоподобные вещества, тормозящие рост энтеропатогенных кишечных палочек;
- стимулируют антителообразование и оказываеют мощное иммуномодулирующее действие;
- способствуют активизации систем гуморального и местного иммунитета.

Энтеропатогенные штаммы E. coli. Наряду с полезными свойствами многие штаммы эшерихий обладают патогенными свойствами. В этой связи наибольший интерес представляют энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП), энтерогеморрагические (ЭГКП), энтероинва-

зивные (ЭИКП) и ограниченно инвазивные кишечные палочки. Процент энтеропатогенных штаммов E. coli в испражнениях здорового человека составляет от 9,1 до 32,4% от общего их числа (45). Наиболее патогенными являются энтероинвазивные кишечные палочки, размножение которых в кишечном эпителии протекает с выраженными цитоплазматическими изменениями, образованием язв с резко выраженным воспалением. Многие госпитальные штаммы энтеропатогенных кишечных палочек обладают резистентностью к антибиотикам.

Попадая в результате транслокации в несвойственные им экологические ниши, E. coli могут вызывать различные парентеральные заболевания (отиты, риниты, бронхиты, пневмонии, урогенитальные воспалительные процессы, быть причиной септицемий (9).

Бактероиды – облигатно-анаэробные грамотрицательные палочки, не образующие спор.

Содержатся в толстом кишечнике в количестве $10^7 – 10^{11}$ КОЕ/г. Обитают как в просвете, так и на слизистой оболочки кишки.

Функции бактероидов до конца не выясненены, однако известно, что они:

- находясь в ассоциативной связи со слизистой оболочкой кишечника, вступают в конфликт с фагоцитами, что позволяет впоследствии лимфоцитам воспринимать антигенное раздражение;
- принимают участие в пищеварении, расщепляют желчные кислоты, участвуют в процессах липидного обмена.

Многие представители рода Bacteroides обладают патогенными свойствами и при нарушении аэробно-анаэробного баланса или попадании в другие локусы могут вызывать эндогенные инфекции, септицемии, абдоминальные абцессы, абцессы брюшной полости, легких и мозга, воспалительные заболевания тазовой области и т.д. Существенную роль бактероиды играют в образовании некоторых канцерогенов (6,9,45).

Энтерококки - аэробные представители нормальной микрофлоры человека. Заселяют кишечник новорожденного с первых дней жизни и в небольшом количестве ($10^5 – 10^6$ КОЕ/г) сопровождают человека всю его жизнь

При смене экологической ниши энтерококки способны вызывать ряд заболеваний. Они встречаются при септических процессах, инфекциях брюшной полости, менингитах, отитах, циститах и др. воспалительных процессах урогенитального тракта (6, 9, 45).

Пропионовокислые микроорганизмы – анаэробные бактерии, которые наряду с бифидо- и лактобактериями составляют группу нормальных кислотообразователей. Пропионобактерии реализуют свои антагонистические свойства посредством закисления среды.

Известно, что некоторые из них проявляют патогенные свойства: P. acnes является возбудителем инфицированной угревой сыпи у подростков.

Пептострептококки - - неферментирующие грамположительные анаэробные стрептококки. В микрофлоре здоровых взрослых людей достигают уровня 10^9 КОЕ/г фекалий.

В процессе жизнедеятельности образуют водород, который в кишечнике превращается в перекись водорода; участвуют в протеолизе молочных белков, ферментации углеводов.

При смене экологических ниш пептострептококки становятся причиной воспалительных процессов в ротовой полости (кариес, гингвиниты, пародонтозы), при гинекологических заболеваниях, абсцессах при оперативных вмешательствах (6,45).

Фузобактерии, эубактерии, катенобактерии – представители анаэробной микрофлоры толстой кишки. Их значение в микробиоценозе изучено недостаточно. Все проявляют патогенные свойства при нарушении микробиоценоза кишечника и попадании в другие биотопы.

Факультативная, условно – патогенная микрофлора.

Условно-патогенные энтеробактерии (цитробактер, энтеробактер, протей, клебсиелла, серрация, гафния, неферментирующие грамотрицательные палочки: псевдомонады, ацинетобактеры) являются близкими родственниками кишечной палочки и представляют собой аэробные грамотрицательные палочки, не образующие спор.

При определенных ситуациях, связанных с нарушениями в облигатной флоре, могут реализовать свои патогенные свойства с развитием диарейных и других синдромов (6, 45).

Бациллы. Могут быть представлены аэробными (Bacillus) и анаэробными (Clostridium) видами. Наибольший интерес представляют C. difficile, содержащиеся в кишечнике в количестве не более 10^3 КОЕ/г.

Клостридии расщепляют белки с образованием скатола и индола. В маленькой концентрации эти токсичные метаболиты стимулируют перистальтику кишечника, являясь одним из звеньев регуляции кишечных функций.

При значительном увеличении количества бацилл в кишечнике или в случае их размножения в несвойственных для них нишах в организме могут развиваться гнойно-септические заболевания различной локализации.

Дрожжи и дрожжеподобные грибы. В норме содержание дрожжеподобных грибов не должно превышать 10^4 КОЕ/г фекалий. Однако в конкретных случаях обнаружение дрожжеподобных грибов у больных группы риска (малолетние дети, люди со сниженной иммунной резистентностью) даже в небольшой концентрации должно сопровождаться клиническим обследованием с целью исключения кандидозов любой локализации. Грибы рода Candida способны вызывать как локальное усиление бродильных процессов в кишечнике, так и различные кандидозы (молочница, стоматит, вульвовагинит, уретрит и т.д. вплоть до кандидозного сепсиса).

В патологии иммунодефицитных состояний большое значение имеют криптококки.

Плесневые грибы не должны встречаться в кишечнике. Наличие же некоторых из них, например, аспергиллов, связывают с аллергизацией организма.

В целом повышенный рост грибов связывают с нарушением в иммунологическом аспекте САИР, поэтому в случае высева грибов или значительного количества дрожжеподобных грибов у больного необходимо проводить исследование и коррекцию иммунитета (6).

Стафилококки – встречаются в кишечнике человека с первых дней жизни в концентрации 10^3 – 10^4 КОЕ/г. Это - аэробные грамположительные кокки. Чаще всего определяется непатогенный вид Staphylococcus epidermidis. Патогенные виды стрептококков вызывают формирование патологических процессов при снижении резистентности макроорганизма. Эти микроорганизмы могут быть причиной воспалительных заболеваний, септических процессов, пищевых отравлений. Развитие стафилококковых инфекций возможно и в случае передачи их от здоровых носителей людям с иммунодефицитом.

ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА.

Отношения нормофлоры с макроорганизмом можно отнести к синергическим, когда микроорганизмы активно участвуют в процессе жизнедеятельности человека. При неизмененном микробиоценозе микробы нормофлоры оказывают только позитивное влияние на макроорганизм.

Функции нормальной микрофлоры представлены ниже.

- Одной из важнейших функций нормофлоры является обеспечение колонизационной резистентности, под которой понимают совокупность механизмов, придающих стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение организма хозяина посторонними микроорганизмами. Она обеспечивается целым рядом факторов, среди которых
  - конкуренция с экзогенными микроорганизмами за рецепторы связывания и факторы питания;
  - комплекс факторов антагонистической активности;
  - агезивные свойства различных представителей нормофлоры.
- Микробы нормофлоры **активно участвуют в пищеварении и всасывании.** Усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, растворяют клетчатку, стимулируют перистальтику кишечника. Принимают участие в печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот и холестерина, препятствуют образованию скатола, индола и сероводорода.

  Нормофлора способствует всасыванию и участвует в синтезе витаминов группы В, витамина К, фолиевой и никотиновой кислот. Способствует синтезу незаменимых аминокислот, участвует в адсорбции в кишечнике солей железа, кальция, витамина Д, следовательно, обладает антианемическими и антирахитическими свойствами.
- Микроорганизмы нормофлоры **являются естественным сорбентом**, участвуют в детоксикации ксенобиотиков.

- Метаболиты бифидо- и лактобактерий препятствуют микробному декарбоксилированию пищевого гистидина и тем самым повышению количества гистамина, т.е. обладают еще и антиаллергическим действием;
- Бактериальные модулины бифидо- и лактобактерий **стимулируют лимфоидный аппарат.** Синтез иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов, увеличивают уровень пропердина и комплементов, повышают активность лизоцима и способствуют уменьшению проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсичных продуктов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, препятствуют транслокации бактерий во внутренние органы и кровь.
- Анаэробные бактерии **вырабатывают биологически активные вещества**, такие как β-аланин, 5-аминовалириановая и γ–аминомасляная кислоты, а также медиаторы, влияющие на функцию желудочно-кишечного тракта, печени, сердечно-сосудистой системы, кроветворения, обменные процессы и т.д.
- Микрофлора кишечника **поддерживает нормальное строение слизистой оболочки кишечника и адекватную моторику, содействует дефекации**. (37, 60, 34, 5, 7, 17, 20, 38)

Все изложенное дает основание рассматривать толстокишечный микробиоценоз как особый экстракорпоральный орган, выполняющий жизненно важные функции в организме человека (37, 60, 38).

Механизмы, определяющие антагонистическую активность нормофлоры.

Как уже было сказано, основной функцией нормофлоры является обеспечение колонизационной резистентности. Ниже мы рассмотрим механизмы, которые определяют антагонистическую активность нормофлоры и позволяют ей занимать доминирующее положение в кишечнике.

Наиболее изученными в отношении антагонистических свойств являются аэротолерантные лактобактерии, поэтому мы достаточно часто в этом разделе будем говорить об их свойствах. Это не означает, что остальные представители нормофлоры играют незначительную роль в существовании микробиоценоза. Результаты, которые обнаруживаются при применении пробиотиков в комплексном лечении различных заболеваний, побуждают исследователей взяться за расшифровку механизма действия отдельных представителей микробиоценоза и впереди нас ждут результаты исследований в отношении антагонистической активности и влияния на макроорганизм и бифидобактерий, и бактероидов и др. микроорганизмов. Но уже сейчас можно сказать о том, что оптимальная работа нормофлоры проявляется только в симбиозе всех ее представителей.

1. **Кислотообразующая активность.**

- Основным продуктом метаболизма активных кислотообразователей – лактобактерий - является молочная кислота. Ранее считалось, что только снижение pH кишечного содержимого за счет присутствия молочной кислоты обеспечивает ингибирование патогенных и условно - патогенных микроорганизмов (39, 40). Однако позднее было показано, что наличие только молочной кислоты не дает ожидаемого эффекта. Антимикробная активность зависит не столько от величины pH, сколько от совместного присутствия молочной, уксусной и пропионовой кислот, вырабатываемых различными микроорганизмами (лакто- и бифидобактериями) (41, 42).

Синергизм такого сочетания обеспечивает ингибирование не только бактериальных культур (сальмонеллы, клостридии, эшерихии), но и некоторых видов дрожжей. При этом практически не затрагивается кислотоустойчивая нормофлора. (84, 85, 86).

Установлено, что **композиция молочной, уксусной, летучих жирных кислот и пропионовой различается по отделам кишечника: в тонком** кишечнике в основном содержатся молочная и уксусная кислоты, которые синтезируются содержащимися там лактобактериями. **В толстом** кишечнике расширяется спектр микроорганизмов нормофлоры и в основном доминируют пропионовая, бутировая, масляная и летучие жирные кислоты.

- Другим продуктом метаболизма гетероферментативных видов лактобактерий является **CO_2**, который способствует поддержанию анаэробных условий и выступает в роли акцептора водорода при биосинтезе некоторыми микроорганизмами ацетата из гексозы (87).
- Особое место среди метаболитов лактобактерий занимает **перекись водорода**. В бактериальной клетке перекись водорода вступает в реакцию с тиоционатом, в результате чего образуется **токсичный гипотиоцинат**. Перекись водорода имеет выраженный антагонистический эффект при воздействии на аэробные кишечные палочки, стафилококки и псевдомонады (88, 89). В кишечнике **перекись водорода активизирует потенциальный антибактериальный эффект лактопероксидазной системы (ЛПС) молока и молозива** (90, 91). ЛПС включает в себя лактопероксидазу, ферменты, их ассоциации и компоненты, перекись водорода, тиоционат и проявляет вариабельное воздействие на микрофлору. Грамположительные микроорганизмы устойчивы к действию ЛПС, грамотрицательные (энтеробактерии, сальмонелла, псевдомонады и т.д.) - весьма чувствительны.
- Некоторые виды лактобацилл продуцируют **диацетил**. В комплексе с другими продуктами метаболизма это вещество способно ингибировать рост таких «долгоживущих» микроорганизмов, как M. tuberculosis. Биологический эффект диацетила с сочетании с низким значением pH способствует снижению скорости роста представителей семейства кишечной палочки.

2. **Продукция бактериоцинов представителями нормофлоры.**

Наиболее значимыми для реализации антагонистической активности считаются бактериоцины и бактерициноподобные вещества, продуцируемые бифидо- и лактобактериями, стрептококками и др. представителями нормофлоры. По физико-химическим характеристикам бактериоцины – низкомолекулярные белки, которые фиксируются на специфических клеточных рецепторах большинства бактериальных клеток. Механизм их действия широк и напоминает таковой для многих антибиотиков – от ограничения синтеза белков до лизиса клеточных стенок (43). Однако бактериоцины, в отличии от антибиотиков, **отличаются избирательным действием на сопутствующую микрофлору: они не задерживают рост и развитие лактобактерий, сапрофитных E. coli, энтерококков и бифидобактерий.**

Спектр микроорганизмов, которые подвержены ингибированию бактерицинами, достаточно широк - это и условно-патогенные микроорганизмы, и облигатные патогены: стрептококки и стафилококки, клостридии, листерии, сальмонеллы, шигеллы, синегнойная палочка, грибы родов Aspergillus u Rhizopus (88, 92, 93,). Помимо бактериостатического действия **бактериоцины сдерживают рост опухолевых клеток** (96).

Другими продуктами метаболизма лактобактерий являются антибиотикоподобные вещества, отличающиеся от бактериоцинов по химическому составу и чувствительности к амилазам и протеиназам– лактабиотиков (97).

Помимо бактериоцинов и лактабиотиков лактобактерии продуцируют неидентифицированные субстанции, обладающие бактериоциноподобным эффектом. Эти низкомолекулярные субстанции пептидной природы проявляют антагонистическую активность в присутствии кислоты и перекиси водорода (98). Они сдерживают рост не только условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, но и ряда представителей облигатной микрофлоры – бифидобактерий и бактероидов, не затрагивая близкородственных микроорганизмов.

Бактериоцины и подобные им субстанции водорастворимы, не имеют вкуса и запаха, неканцерогенны, неаллергенны и активны в малых концентрациях (43). В то же время они не нашли промышленного применения по ряду причин, среди которых - синтез продукта при совместном культивировании с другими представителями нормофлоры. Примером может служить «система реутерина», которая вырабатывается культурой L. reuteri в присутствии комплекса микроорганизмов, в т.ч. кишечной палочки (99).

3. **Повышение колонизационной резистентности.**

Микробы нормофлоры участвуют в активации:

- синтеза секреторных иммуноглобулинов IgA, которые препятствуют адгезии условно-патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистой кишечника;
- образования макрофагов и фибробластов.

Облигатные микроорганизмы из-за высокого их содержания в кишечнике создают эффект экранирования слизистой кишечника от проникновения условно-патогенных микроорганизмов, который заключается в следующем.

Условно-патогенные микроорганизмы колонизируют на кишечнике в следующих областях (рис.1.):

- сальмонеллы - в слизистой оболочке и глубже (1 слой);
- шигеллы - в цитоплазме эпителиальных клеток слизистой (2 слой);
- холерный вибрион и энтеротоксигенные E.coli фиксируются на гликокаликсе щеточной каймы и затем колонизируют кишечник по всей этой поверхности (слой 3).

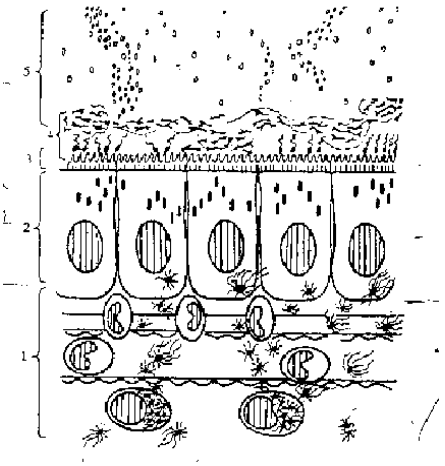


Рис. 1.

Непосредственно к щеточной кайме примыкает муциновый слой, в котором в огромном количестве развиваются представители автохтонной микрофлоры и создают защитный барьер для проникновения условно-патогенных микроорганизмов к местам их обитания.

Накопленные данные о метаболической активности нормофлоры, позволяющие судить о ее значении для гомеостаза человека, побудили скандинавских ученых в 1985 г предложить 2 специальных термина, определяющих взаимоотношения хозяина и его микрофлоры: MAC – микроорганизм - ассоциированная характеристика и GAC – характеристика, не связанная с микроорганизмами. Для лучшего ориентирования во взаимоотношениях хозяина и его микрофлоры Б.А.Шендеров с соавторами предложили помимо MAC и GAC ввести дополнительный термин – MAIF – микроорганизм – ассоциированная интегральная функция, параметр, являющийся конечным этапом каскадных реакций взаимодействия хозяина и его нормофлоры (37). В настоящем разделе мы уже указали значительное количество MAIF, оказывающих широкое действие на организм человека, и не вызывает сомнения тот факт, что это – не последние открытия в области взаимоотношения человека и населяющих его микробов.

ДИСБАКТЕРИОЗ ЖКТ

(классификация и различия в понимании отечественной и западной школ)

В последние годы значительно увеличилось число исследователей, занимающихся проблемой дисбактериоза. Однако единого мнения на проблему до сих пор нет. Высказываются диаметрально противоположные мнения, в которых дисбактериоз возводится в ранг нозологической единицы (26) или же ставится под сомнение его клиническое значение и необходимость коррекции (34).

Поэтому в настоящем разделе мы попытаемся проследить разные взгляды на дисбактериоз и ответить на вопрос, насущный для практического врача: следует ли обращать внимание на нарушения в составе нормофлоры и как реагировать на это в условиях частных клинических проявлений?

Чаше всего критике подвергается сам термин «дисбактериоз» (35, 36). Оппоненты считают его чисто микробиологическим понятием, не имеющем какого - либо отношения к клинике. Это действительно так, ибо этот термин отражает сдвиг равновесия в среде микроорганизмов. Но поскольку при этом признается право существования термина «эубиоз», обозначающего состояние динамического равновесия между макроорганизмом и населяющим его микромиром, то и нарушение подобного равновесия, т.е. дисбиоз, тоже имеет право на существование.

Спорным может быть отношение к проблеме дисбактериоза и необходимости его коррекции.

Однако практически все признают, что микрофлора имеет огромную роль в жизнедеятельности человеческого организма, поэтому и нарушения в микромире нельзя считать интактными для человека.

Вторым моментом, который подвергается критике, является существование самого дисбактериоза кишечника. Дискутируя вопрос о наличии дисбактериоза, выделяют несколько спорных вопросов.

Прежде всего, это информативность анализа на дисбактериоз. При бактериологическом исследовании кала учитывается маленький спектр микроорганизмов, населяющих кишечник (табл.1, 2). При этом не учитываются некоторые условно-патогенные облигатные виды, например, энтомопатогенные серовары E. coli. **Однако эволюционно сложилось, что несмотря на обилие видов микроорганизмов в кишечнике, наиболее значимыми являются всего несколько из них, которые и определяются стандартным бактериологическим исследованием «на дисбактериоз»**. Остальные микроорганизмы, встречающиеся в кишечнике, не могут оказать существенное влияние на нормофлору. В то же время в случаях, когда бактериолог отмечает наличие роста в большом разведении микроорганизма, не входящего в стандартный перечень нормофлоры, он применяет иные методы идентификации и определяет его видовую принадлежность. Примером может служить участившееся в последние годы обнаружение в кале в большом количестве микробов рода Yersinia. Кроме того, данный метод исследования может быть существенно расширен как за счет определения таких микроорганизмов, как Campylobacter, бактероиды, пептококки и непростая клостридия, так и за счет определения степени патогенности выделенных культур (в первую очередь, кишечной палочки). Микроэкологическая информативность также может быть поднята на более высокий уровень в результате включения в схему исследования выявления в копрофильтрате - во-первых, различных видов активности, детерминируемой микроорганизмами (протеолитической, гемолитической, гиалуронидазной и т.д.), и, во-вторых, маркеров снижения уровня колонизационной резистентности - β-аланина, 5-аминовалериановой кислоты, γ -аминомасляной кислоты и др (31).

Второй спорный вопрос – это забор кала для исследования. Описывается та порочная практика, при которой отобранный материал часами лежит на открытом воздухе при комнатной температуре и объективной картины получить невозможно. Но это те огрехи в работе, которые нужно и можно устранять: иметь специальную емкость для забора анализов и отправлять материал в бактериологическую лабораторию как можно быстрее.

Третий дискуссионный вопрос затрагивает локализацию микроорганизмов в толстом кишечнике. Некоторые авторы считают, что при исследовании кала на дисбактериоз мы определяем только просветную микрофлору дистального отдела толстого кишечника, в то время как представитель нормофлоры колонизируют кишечник в разных его разделах (27).

В работах Т.К. Корневой (10) показано, что микробы рода Bifidobacterium превалируют в слепой, восходящей и нисходящей ободочной кишке. Бактерии рода Lactobacillus колонизируют равномерно всю толстую кишку, кроме прямой, а фекальные стрептококки заселяют все ее отделы без исключения. Условно-патогенные микроорганизмы выявляются чаще всего в нисходящей ободочной и сигмовидной ободочной кишке. Таким образом, различия оказываются не столь существенными. **Но главное состоит в том, что каловые массы формируются на всем протяжении толстой кишки, и их микробный состав является отражением микробных ассоциаций, колонизирующих все его отделы (31)**. По поводу определения только просветной микрофлоры можно сказать следующее. Как известно, **эпителиальный покров толстой кишки обновляется достаточно быстро и постоянно, поэтому микроорганизмы, колонизирующие слизистую кишечника, постоянно попадают в каловые массы и определяются при проведении исследования.**

Таким образом, бактериологическое исследование кала в современной клинике до сих пор остается фактически единственным и достаточно информативным методом определения отклонений в нормофлоре кишечника (31).

В последнее время отечественному термину «дисбактериоз кишечника» пытаются противопоставить термин, заимствованный из англоязычной литературы – «синдром избыточного роста бактерий».

Основные их отличия представлены в табл.5.

Таблица 5.

Различия отечественной и зарубежной школ в подходах к дисбактериозу кишечника (цит. по 48)

Рассматриваемый предмет	Данные литературы	
	Отечественной	зарубежной
Подразумевающийся или указываемый раздел	Кишечник в целом, толстая кишка (?)	Двенадцатиперстная, тощая кишка и начало подвздошной
Эубиоз (основные критерии)	1) ААФ >> АФ 2) ААФ > 10^9 КОЕ/г 3) СКМФ = 10^{10} – 10^{12} КОЕ/г	1) АФ = 0 или мало 2) ААФ = 0 – 104 КОЕ/мл 3) СКМФ = 0 – 104 КОЕ/мл
Дисбактериоз (основные критерии)	1) ААФ < 107 КОЕ/г 2) Увеличение или появление УПФ и разновидностей АФ	1) СКМФ > 105 КОЕ/мл, 2) Появление ААФ
Принятые названия	Дисбактериоз кишечника	Синдром бактериального перероста
Этиологические факторы	Антибиотикотерапия Хронические заболевания органов пищеварения, Послеоперационные состояния и осложнения и др.	
Клинические проявления	Латентная, местная и генерализованная формы	Синдром мальабсорбции и собственно причинного фактора
Параклиника		
Бактериология	Фекальных масс	Аспирата начального отдела тощей кишки
Дыхательные тесты		1) перорально – глюкоза или лактоза (H_2-тест) 2) прием C_{14} ксилозы (C_{14}-тест)
Лечение	1) восполнение ААФ, 2) подавление УПФ, 3) симптоматическое	1) восполнение ААФ и избыточного СКМФ, 2) лечение основного заболевания, 3) симптоматическое

Сокращения: АФ – аэробная флора; ААФ – анаэробная флора; УПФ – условно-патогенная флора; СКМФ – суммарное количество микроорганизмов.

Из таблицы видно, что основное отличие данных терминов заключается в содержании, которое вкладывают в эти понятия: при «синдроме избыточного роста бактерий» речь идет не об изменении микробного пейзажа толстой кишки, а об изменении состава микрофлоры тонкого кишечника (28). Исходя из вышесказанного, можно понять, что «синдром избыточного роста бактерий» и «дисбактериоз кишечника» - не альтернативные, а разные понятия (31). При этом целесообразно было бы унифицировать их названия. Циммерман предлагает следующие термины: «синдром толстокишечного дисбиоза» и «синдром тонкокишечного дисбиоза». Они не только отражают нарушения микробиоценоза, но и указывают на локализацию процесса – толстая или тонкая кишка.

И наконец, наиболее важный вопрос – что же такое дисбактериоз и как к нему следует относится в клинической практике?

Подавляющее большинство авторов на настоящий момент признают существование такого патологического состояния, как **дисбактериоз**, но при этом отдают себе отчет в том, что это – **не заболевание, а отклонение одного из параметров гомеостаза** (28). **Дисбактериоз всегда вторичен, но, являясь по сути микробиологическим феноменом, часто сам выступает в**

качестве начального этапа формирования многих соприродных заболеваний или же усугубляет течение основного патологического процесса (32, 60).

В плане практических рекомендаций мнение множества авторов однозначно – дисбактериоз не болезнь, не всегда требует коррекции, но он может иметь клинические последствия (28). Поэтому коррекция микробиоценоза направлена прежде всего на профилактику возможных заболеваний.

Более подробно связь дисбактериоза с различными заболеваниями мы рассмотрим главе 2, сейчас же ограничимся мнением Н.М. Грачевой: **“В настоящее время не считаться с проявлениями дисбиотических изменений в кишечнике нельзя”** (1).

Учитывая столь разные мнения на проблему дисбактериоза, сложно ожидать наличия единой классификации данной проблемы. Прежде всего, необходимо ответить, что разные исследователи отмечают невозможность в ряде случаев провести параллели между клиническими проявлениями и степенью выраженности дисбиотических изменений. Часто при выраженных нарушениях в микрофлоре нет никаких клинических проявлений, и наоборот – выраженные клинические проявления сопровождаются незначительными изменениями микробиоценоза (1).

Клинические проявления дисбактериоза и связанных с ним эндогенных инфекций зависят не только от установленных дисбиотических изменений, но и от компенсаторных возможностей организма. В случае, если условно-патогенные микроорганизмы выделяются из крови только однократно, можно говорить о дисбактериозе с кратковременной бактериемией. Дисбактериоз кишечника с бактериемией может протекать декомпенсированно, с генерализацией инфекции и образованием метастатических очагов в различных паренхиматозных органах, с исходом в сепсис и септикоиемию(2)

Предпринималось несколько попыток систематизировать формы проявления дисбактериоза. Поскольку мы увидели, что проблема дисбактериоза до сих пор актуальна, что большинство исследователей сходятся на мысли о том, что изменения микробиоценоза необходимо корректировать, то приведем несколько классификаций дисбактериозов, наиболее используемых в настоящее время в клинической практике. Несмотря на критику со стороны некоторых авторов, до сих пор в клиническом аспекте наиболее удобна следующая классификация (табл.6).

Табл.6.

Классификация клинических форм
дисбактериоза кишечника (А.Ф.Билибин,1977)(цит. по 2)

Клинические формы	Степень компенсации	Микроорганизмы, обуславливающие дисбактериоз	Клинические синдромы
Латентная (субклиническая)	Компенсированный	Стафилококки Протей Дрожжеподобные грибы Ассоциация (стафилококк, протей, дрожжеподобные грибы, лактозонегативные эшерихии)	Мальдигестия Раздражение толстой кишки Мальабсорбция, Полигипо-витаминоз
Местная (локальная)	Субкомпенсированный		
Распространенная, протекающая с бактериемией Распространенная, протекающая с генерализацией инфекции, сепсисом, септико-пиемией	Декомпенсированный		

В настоящее время выделяют несколько степеней дисбактериоза кишечника.

По Блохиной существуют 3 степени дисбактериоза:

1-я степень характеризуется снижением количества бифидобактерии, лактобактерий или тех и других вместе на 1-2 порядка. Возможно снижение (менее 10^6КОЕ\г фекалий) или повышение содержания кишечных палочек (более 10^8 КОЕ/г) с появлением небольших титров измененных их форм (более 15%).

2-я степень - определяется при наличии одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не выше 10^5 КОЕ/г или обнаружении ассоциаций условно-патогенных бактерий в небольших титрах ($10^3 – 10^4$ КОЕ /г). Для этой степени характерны высокие титры лактозоотрицательных кишечных палочек (более 10^4 КОЕ/г) или E.coli с измененными ферментативными свойствами (неспособных гидролизовать лактозу).

3-я степень – регистрируется при выявлении в анализе условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах как одного вида, так и в ассоциациях.

Позднее Бондаренко выделяет 4 степени дисбактериоза, что более полно отражает состояние микробиоценоза кишечника организма человека (табл.7).

Табл.7.

Классификация степеней дисбактериозов

1 степень	Латентная, компенсированная форма	Имеются незначительные количественные изменения а аэробной части микробиоценоза, увеличение или уменьшение количества эшерихий. Бифидо - и лактофлора не изменена. Как правило, нет кишечных дисфункций.
2степень	Субкомпенсированная форма	Наряду с количественными, выявляются качественные изменения эшерихий, снижается количество бифидо- и лактобактерий, увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов, псевдомонад и грибов рода Candida.
3 степень	Декомпенсированная форма.	Значительно снижен уровень бифидо- и лактобактерий, резко изменено количество эшерихий. Как правило, возникают кишечные дисфункции
4 степень	Декомпенсированная форма.	Значительные количественные и качественные изменения эшерихий, бифидофлора отсутствует, значительно уменьшено количество лактобактерий, растет количество условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Микрофлора появляется в других органах и биологических средах, которые в норме стерильны (кровь, моча и др.), появляются дополнительные очаги инфекции.

Крылов В.П. выделяет три типа дисбитических нарушений: изолированный, комбинированный и дислоцированный (44), которые реально соответствуют компенсированной формы с субклиническим течением, субкомпенсированной и декомпенсированной форме.

При этом, как мы уже отмечали ранее, форма дисбактериоза не всегда может совпадать со степенью дисбиотических нарушений (1).

Многие авторы классифицируют дисбактериоз по виду доминантного возбудителя (48, 60):

Стафилококковый;

Клебсиеллезный;

Протейный;

Бактероидный;

Клостридиозный;

Кандидамикозный;

Смешанный.

С точки зрения науки, в которой дисбактериоз рассматривается не как заболевание, а как вторичной состояние, являющееся осложнением основной болезни, такая классификация неправомерна. В этом случае более целесообразно говорить об инфекции с определенной этиологией.

Однако в целях уточнения диагноза и рационального построения лечебно - профилактических мероприятий в каждом конкретном случае эта классификация активно используется в клинической практике.

ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ДИСБАКТЕРИОЗА.

Факторы, приводящие к нарушению микробиоценоза человека, можно условно разделить на 2 группы (табл.8)

Таблица 8.

Факторы, нарушающие микробиоценоз человека.

экзогенные	**эндогенные**
• Неадекватное питание (дефицит пищевых волокон, витаминов, белка, избыток консервированных рафинированных продуктов и т.д.) • Воздействие ксилобиотиков (бытовых и промышленных загрязнителей). • Избыточное ультрафиолетовое облучение. • Лечение антибактериальными препаратами (особенно длительными или повторными курсами препаратов широкого спектра действия). • Регулярное употребление слабительных раздражающего действия и солевых. • Злоупотребление алкоголем. • Физический и эмоциональный стресс. • Резкая смена климатических поясов. • Жизнь в экстремальных условиях.	• Здоровье матери во время беременности • Иммунодефицитные состояния различного происхождения. • Хронические воспалительные заболевания ЖКТ, особенно с секреторной недостаточностью. • Аномалии строения ЖКТ, врожденные и приобретенные • Стойкие дискинезии ЖКТ. • Тяжелые хронические инфекции. • Заболевания обмена веществ, в т.ч. сахарный диабет. • Онкологические заболевания. • Аллергии, особенно связанные с ЖКТ. • оперативные вмешательства, • Бактериальные инфекции, пищевые токсикоинфекции, гельминтозы. • Возраст (младенческий и старческий).

Как видно, спектр причин, вызывающих дисбактериоз, достаточно широк.

При рассматрении силы их влияния на микрофлору, необходимо отметить, то при воздействии эндогенных факторов некоторые из них вызывают краткие дисбактериальные реакции (за исключением приема лекарственных препаратов), при воздействии других формируются стойкие микроэкологические нарушения. Однако необходимо отметить, что в том случае, если фактор формирования дисбактериальной реакции остается стабильным (например, затяжная стрессовая ситуация или неадекватное питание в течение длительного времени), то он также приводит к формированию дисбактериоза.

Наиболее серьезные нарушения в микробиоценозе возникают при наличии эндогенных факторов как под воздействием патологических состояний человека (даже на ранней стадии), так и под влиянием лекарственных препаратов, используемых в терапии. Среди последних на первом месте – препараты, обладающие противовоспалительной активностью. При этом под воздействием антимикробных препаратов микроорганизмы не только погибают, но и некоторые из них приобретают патогенные и инвазивные свойства. Примером могут служить следующие сообщения о воздействии различных антибиотиков на микроэкологию желудочно-кишечного тракта (табл. 9.) (47, 195).

Табл.9.

Возможные нарушения микробиоценоза кишечника под влиянием антибиотиков

Антибиотик	Возможные нарушения в нормофлоре
Окситетрациклин, эритромицин, левомицитин	Замещение нормофлоры на антибиотикоустойчивые штаммы Staphylococcus aureus
Левомицитин	Появление антибиотикоустойчивых энтомопатогенных штаммов кишечной палочки
Эритромицин	Повышение содержания стрептококков и снижение уровня бифидо - и лактобактерий
Тетрациклиновые антибиотики	Обладают особой органотропностью к желудочно-кишечному тракту, оказывают токсическое действие на эпителий и ретикулоэндотелиальную систему слизистой оболочки кишечника, создавая благоприятные условия для внедрения и развития устойчивых микробов, соединяясь с белками, приобретают антигенные свойства и сенсибилизируют организм, стимулируют рост грибов рода Candida, стафилококков, клостридий.
Аминогликозиды (гентамицин, канамицин, мономицин и другие)	Элиминируют аэробную флору и грамположительные анаэробы, в результате чего после отмены препаратов в кишечнике увеличивается число условно - патогенных микроорганизмов.
Группа цефаллоспоринов (цефалексин, цефалотин и т.д.)	Снижают содержание грамотрицательных кокков, бактероидов и вызывают появление антибиотикорезистентных штаммов псевдомонад, энтеробактера и клостридий.
Аминопенициллины (ампициллин, ампиокс и др.)	Способствуют росту микробов рода Proteus, стрептококков, стафилококков, обсеменению (синдрому контаминации) ими тонкой кишки.
Фунгицидные антибиотики (нистатин, леворин)	Приводят к селективному размножению лактозоотрицательных эшерихий, протея.

Опасным в данной ситуации является размножение в кишечнике антибиотикоустойчивых патогенных микроорганизмов, локализацией которых преимущественно является тонкий кишечник. При этом токсичные продукты метаболизма условно - патогенные микроорганизмов легко и быстро всасываются в кровь.

Кроме антибиотиков, сильные дисбактериозы возникают при приеме таких препаратов, как наркологические, местноанестизирующие вещества, рвотные, обволакивающие, адсорбирующие, слабительные, отхаркивающие, желчегонные и другие средства, которые, изменяя моторику слизистых и нарушая образование муцина (место обитания автохтонной микрофлоры), также могут приводить к развитию дисбаланса в составе нормальной микрофлоры. Потенциально дисбиотическими агентами могут быть некоторые психотропные препараты (производные фенотиазина), соли тяжелых металлов, некоторые антигистаминные препараты, лекарства, содержащие эфирные масла, красители, другие антисептики, из-за их способности вызывать антимикробный эффект в отношении различных представителей нормальной микрофлоры. Ряд химических соединений, используемых в качестве добавок к лекарственным препаратам и пищевым продуктам (нитраты, нитриты, некоторые гормоны, противоопухолевые препараты), под влиянием нормальной микрофлоры могут трансформироваться в промутагены или мутагены и канцерогены (46).

Наиболее чувствительными к воздействию вышеперечисленных отрицательных факторов оказываются представители облигатной микрофлоры: бифидо- и лактобактерии, E. Coli, бактероиды и эубактерии. Индигенная микрофлора, присутствуя в кишечнике в оптимальном количестве, формируют колонизационную резистентность, препятствуя адгезии клеток патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на слизистой кишечника. При снижении количества облигатной микрофлоры возникает возможность активного развития в толстой кишке условно-патогенных микроорганизмов с возникновением локального воспаления (энтерита, колита) и общего нарушения микробиоценоза, т.е. дисбиозов.

Особое внимание заслуживает влияние здоровья беременной женщины на формирование дисбактериоза новорожденного. У основного количества младенцев, рожденных от матерей с дисбактериозами, не формируется нормального микробиоценоза. Подробнее эта проблема отражена в разделе 2. 2.

Анализируя вышеперечисленные факторы формирования дисбиоза, их влияние на представителей нормофлоры, мне хочется в особую группу еще раз выделить антибиотики. Очень малое количество микроорганизмов нормофлоры обладает устойчивостью к воздействию их терапевтических доз. При условии безконтрольного, продолжительного лечения антибиотиками или повторных их курсов однозначно будет формироваться дисбактериоз, который, как показывает практика, сложно поддается коррекции. В связи с этим приведу слова Я.Д. Витебского, которые можно смело писать над столом каждого практикующего врача:
«Категорически настаиваю на том, что после любого лечения антибиотиками должны проводится мероприятия по восстановлению нормальной кишечной микрофлоры, ….» (265).

Наши исследования показывают, что при наличии современных пробиотических препаратов данное высказывание можно изменить следующим образом:
Категорически настаиваю на том, что при любом лечении антибиотиками должны проводится мероприятия по защите нормальной кишечной микрофлоры.

ДИСБАКТЕРИОЗ И ЕГО КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Дисбиозом кишечника называется синдром, характеризующийся количественными и качественными изменениями в составе нормальной кишечной микрофлоры с расширением среды ее обитания, развивающийся в результате срыва адаптации, нарушения защитных и компенсаторных механизмов.

Дисбиоз не болезнь, он всегда вторичен и существует как микробиологический феномен. Но в то же время дисбактериоз часто сам выступает в качестве начального этапа формирования многих соприродных заболеваний и может иметь клинические проявления.

Как правило, дисбактериоз сопряжен с нарушениями в состоянии иммунной системы. При этом возникает вопрос, что является первичным: либо процесс начинается с дисбактериоза и ведет к развитию иммунодефицитов, отражаясь на течении основной болезни, либо дисбактериоз является следствием неблагоприятных воздействий на организм и его нормофлору существующего патологического состояния, в результате чего снижаются функции иммунной системы. По мнению Воробьева А.А. с соавт., нарушение нормофлоры, состояние иммунного статуса и проявление болезни необходимо рассматривать в единстве, причем роль пускового механизма в каждом конкретном случае может принадлежать любому из этих компонентов триады: дисбактериозу, иммунному статусу и патологическому процессу (29). В одних случаях дисбактериоз дает толчок развитию патологического процесса непосредственно, в других случаях – через развитие иммунодефицита, в третьих - вызывает эти взаимосвязанные процессы (29).

Дисбактериоз, как правило, начинает формироваться со снижения активности индигенной микрофлоры, появления избыточного роста условно - патогенные микроорганизмов и снижения популяционного уровня облигатной микрофлоры. Поскольку в состоянии дисбиоза индигенная флора перестает осуществлять свои функции в полном объеме, постепенно возрастает негативное влияние дисбиоза на организм человека. В силу этого, спектр клинических синдромов и патологических состояний, этиопатогенез которых может быть связан с нарушением состава и функции нормальной микрофлоры, характеризуется большим разнообразием и неспецифичностью.

Для того, чтобы наиболее четко представить возможные нарушения в состоянии здоровья человека под воздействием дисбактериоза, необходимо исходить из той роли, которую играет индигенная флора (Раздел 1.3, Рис. 2.) (6,60).

Рис. 2. Положительные функции нормальной микрофлоры (нормобиоценоз)

Анализируя основные функции нормофлоры, можно предположить, что в случае развития дисбактериоза кишечника у больного могут развиваться состояния, связанные с отрицательным воздействием микрофлоры (рис..3.) (60).

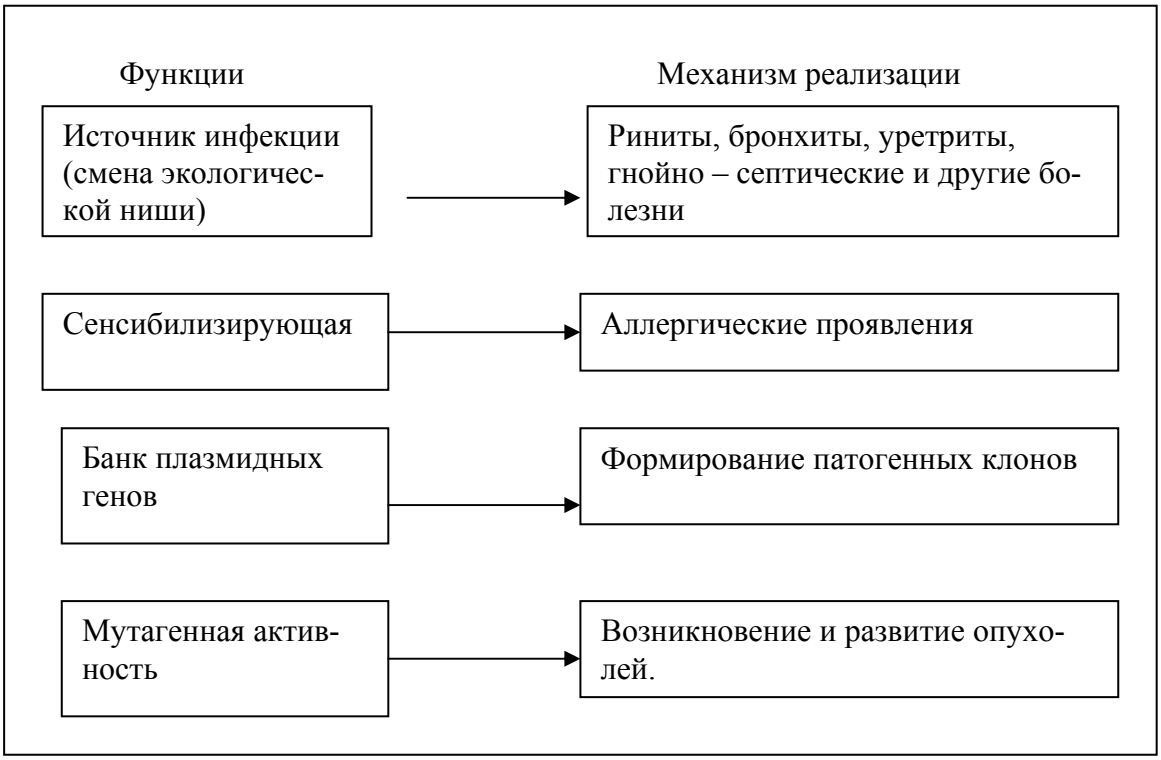


Рис. 3. Отрицательное проявление микрофлоры (дисбактериоз).

После определения зон проявления отрицательного влияния дисбактериоза на организм человека уже не кажется невероятным следующий список клинических синдромов и патологических состояний, этиопатогенез которых может быть связан с нарушением состава и функции нормальной микрофлоры (37).

**Клинические симптомы и состояния,
которые могут быть связаны с дисбактериозом.**

- Диарея, запоры, колиты, синдром мальабсорбции.
- Гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Гипо- и гипертензия.
- Острая мезентеральная ишемия.
- Гипо- и гиперхолестеринемия.
- Ревматоидный артрит, спондилоартриты, другие болезни суставов и соединительной ткани.
- Злокачественные опухоли желудка, толстой кишки, груди.
- Снижение эффекта гормональных контрацептивов.
- Нарушение менструального цикла.
- Кариес.
- Мочекаменная болезнь.
- Бронхиальная астма, атопические дерматиты, другие проявления аллергии.
- Портальная системная энцефалопатия, другие поражения печени.
- Эндо- и суперинфекции различной локализации.
- Синдром «трансплантат против хозяина».
- Неонатальная анемия, кахексия, подагра, другие болезни водно-солевого обмена.

В последующих разделах мы рассмотрим участие дисбактериоза в возникновении и течении различных заболеваний, а также эффективность использования в комплексной терапии пробиотиков для лечения различных нозологий.

ДИАГНОСТИКА ДИСБАКТЕРИОЗА.

Своевременная и качественная диагностика нарушений микробиоценоза является важнейшей задачей врача любого профиля. В настоящее время существует значительное количество методов диагностики дисбиозов толстой и тощей кишки, но, к сожалению, большинство из них не получили широкого распространения в силу технической сложности или экономических причин.

Наиболее распространенными являются

- копрологическое исследование;
- анализ фекалий на дисбактериоз.

Гораздо реже в практике используются

- бохимические исследования кала;
- гзово-жидкостная хроматография фекалий;
- иследование соскоба слизистой оболочки тощей кишки и ее биоптата, полученных при эндоскопическом исследовании;
- бактериологическое исследование аспирата двенадцатиперстной и тощей кишки;
- дыхательные тесты с C^{14}- гликохолатом, C^{14}- В-ксилозой;
- анализ хлороформно - метанолового экстракта жидкости тонкой кишки с помощью тонкослойной хроматографии;
- дыхательный водородный тест, проводимый с глюкозой или лактулозой.

Копрологическое исследование.

При дисбактериозе, сопровождающемся бродильной диспепсией, количество кала значительно увеличено, характер стула — кашицеобразный, пенистый, реакция кала — резко кислая, определяется большое количество крахмала, переваренной и непереваренной клетчатки, йодофильной флоры, жирных кислот, увеличено количество выделяемых органических кислот.

При дисбактериозе, протекающем с гнилостной диспепсией, количество кала увеличено, характер стула жидкий, отмечается щелочная реакция кала, в нем много мышечных волокон, крахмала, непереваренной клетчатки, йодофильной флоры.

При дисбактериозах, клинически проявляющихся воспалением слизистой оболочки кишечника и сопровождающихся запорами, количество кала уменьшено, характер — "в виде овечьего кала", реакция - щелочная, определяется слизь, много лейкоцитов, клеток кишечного эпителия.

Анализ фекалий на дисбактериоз.

Для проведения бактериологического анализа кала на дисбактериоз забор фекалий в количестве от 0,1 до 1,0 грамма производят в стерильную посуду стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента его забора - не более 2 часов. При невозможности доставки материала в указанный срок, допустимо его хранение в холодильнике при 4^{o} С не более 6 часов.

Дисбактериоз диагностируется по следующим микробиологическим критериям (изменениям количества микрофлоры в бактерийных картах фекалий):

- снижение содержания бифидобактерий менее 10^{8}КОЕ /г фекалий " (у детей до 3 лет - менее 10^{9});
- снижение содержания лактобацилл менее 10^{6}КОЕ /г (у детей до 3 лет - менее 10^{7});
- увеличение содержания эшерихий более 10^{8}КОЕ/г (у детей первого полугодия жизни более 10^{9});
- снижение содержания эшерихий менее 10^{6}КОЕ/г;
- появление эшерихий с измененными свойствами (лактозоотрицательных форм кишечной палочки или кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами: слабоферментирующих лактозу или аминокислоты, продуцирующих сероводород и др.) в количестве более 10% от общего их числа;
- обнаружение энтерококков в количестве более 10^{6}КОЕ/г (у детей первого полугодия жизни более 10^{6}КОЕ/г);
- появление гемолитической микрофлоры;
- возможно выделение патогенных бактерий (сальмонелл, шигелл, патогенных сероваров кишечной палочки), являющихся экзогенным этиологическим фактором ОКИ;
- обнаружение условно-патогенных грамотрицательных палочек (представителей рода *Proteus, Klebsiella, Citrobacter, Pseudomonas, Acinetobacter* и др.);
- обнаружение грибов рода *Candida;*
- обнаружение золотистых стафилококков;
- обнаружение клостридий более 10^{3}КОЕ/г.

В зависимости от степени выраженности микроэкологических нарушений в кишечнике возможны различные сочетания отдельных представителей микробиоценоза, характеризующие дисбиотические изменения:

- нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий;
- нарастание одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном снижении количества бифидобактерий (на 1-2 порядка);
- снижение содержания облигатных представителей нормобиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника;
- умеренное или значительное (менее $10^{7)}$ снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре;
- редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до 10^{7} - 10^{8} КОЕ/г), появлением патогенных бактерий.

При дисбактериозе нарушается нормальное соотношение между анаэробной и аэробной микрофлорой. Это прежде всего может быть выражено в снижении содержания бифидобактерий и - или лактобактерий на 1-2 порядка, нарастании количества кишечных палочек с измененными свойствами. Возможно снижение количества нормальных кишечных палочек (менее 1 млн. на 1

г. фекалий) или увеличение их содержания в 1 г фекалий более 1 млрд., а также нарастание других условно-патогенных микроорганизмов.
Снижение числа анаэробных представителей облигатной микрофлоры, обладающих высокой антагонистической активностью, создает условия для развития условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, стафилококков и грибов рода Candida.
Выявление условно-патогенных энтеробактерий рода Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Providencia, а также стафилококков, дрожжеподобных и плесневых грибов является показателем дисбактериоза и отражает глубокие сдвиги в кишечной микрофлоре. При этом условно-патогенные микроорганизмы часто встречаются в ассоциациях и, что очень важно отметить, постепенное нарастание количества собственных условно-патогенных микроорганизмов не вызывает соответствующего роста числа антител.
Биохимические исследования кала.
Для нарушений биоценоза характерно появление ферментов щелочной фосфатазы (в норме отсутствует) и энтерокиназы (в норме до 20 единиц); увеличивается количество фруктозы, протеолитическая активность, а при пролиферативном росте лактозоотрицательной кишечной палочки и симптомах вторичной дисахаридазной недостаточности — количество лактозы.
Газово-жидкостная хроматография фекалий.
У больных кишечным дисбактериозом регистрируются изменения количества ароматических веществ: индола, фенола, крезола, скатола, обнаруживаются летучие жирные кислоты. Метод достаточно эффективен, но он не получил широкого распространения в клинической практике из – за отсутствия ГЖХ в большинстве лабораторий.
Исследование соскоба слизистой оболочки тощей кишки и ее биоптата, полученных при эндоскопическом исследовании.
При патологии в биоптате гистологически выявляется уплощение микроворсинок энтероцитов и инфильтрация воспалительными клетками собственной пластинки слизистой оболочки кишки. Метод также позволяет оценить состояние пристеночной микрофлоры кишечника.
Бактериологическое исследование аспирата двенадцатиперстной и тощей кишки.
Метод позволяет диагностировать синдром микробной контаминации тонкой кишки, при дисбактериозе обнаруживаемое количество микроорганизмов превышает 10^3-10^5в 1 мл. Для проведения этого исследования требуются специальные зонды для забора материала из полости тонкой кишки. В связи с техническими и организационными трудностями в России используется крайне редко.
Дыхательный водородный тест, проводимый с глюкозой или лактулозой.
Используется за рубежом для экспресс - диагностики дисбактериоза тонкой кишки. Принцип метода основан на том, что бактерии могут ферментировать лактулозу, в результате чего освобождается меченый водород, который всасывается в кровь и выделяется через легкие. Концентрация его измеряется в выдыхаемом воздухе до и после углеводной нагрузки в течение 3 ч. каждые 30 мин. В норме лактулоза расщепляется лишь в толстой кишке, повышение базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе и его более раннее появление после углеводной нагрузки свидетельствуют о наличии бактериального расщепления субстрата в тонкой кишке. Считается высокочувствительным тестом. Этот метод позволяет провести качественную оценку степени колонизации тонкой кишки микробами без исследования их качественного и видового состава.
Дыхательные тесты с C^{14}-гликохолатом, C^{14}-В-ксилозой.
В норме лишь 5% этих веществ достигают толстой кишки, где происходят деконъюгация гликохолата и метаболизм глицина с освобождением небольшого количества углекислого газа. При дисбактериозе вещества подвергаются бактериальному расщеплению с образованием больших количеств углекислого газа, который затем диффундирует в кровь и определяется в выдыхаемом воздухе в течение 30 мин. Тест является высокочувствительным.
Анализ хлороформно - метанолового экстракта жидкости тонкой кишки с помощью тонкослойной хроматографии.
С помощью этого метода в экстракте тонкокишечной жидкости обнаруживают свободные желчные соли. Данный метод применяется редко.

Если для диагностики дисбиозов кишечника существует достаточно много методов, то дисбиоз гениталий, ротоглотки и других локусов организма человека устанавливают бактериологическим путем. Мы в своей практике столкнулись с тем, что лишь незначительное количество лабораторий в состоянии выполнить работу по определению дисбиоза вагины. Поэтому в приложении мы отдельно поместили методику определения вагинального дисбиоза, опубликованную в учебном пособии «Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при бактериальных вагинозах» (204).

ДИСБАКТЕРИОЗ И ЗАБОЛЕВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА.

Связь иммунной системы и нормальной микрофлоры в макроорганизме

Иммунитет выполняет функцию распознавания и устранения генетически чуждых для организма веществ в виде опасных для жизни патогенных микрорганизмов, аллергенов различной природы, различных химичесих соединений, определяющих экологическую неблагополучность атмосферы воздуха, загрязненную промышленными выбросами, транспортом и т.д.

Устойчивость к инфекции обуславливается естественными неспецифическими защитными механизмами и приобретенными адаптивными иммунными механизмами.

Естественные иммунные механизмы являются как бы составными частями всех барьерных систем организма человека. Это так называемая первая линия обороны, стоящая на пути инфекции и других веществ, которые уничтожаются в считанные минуты, а иногда часы. Механизмы естественной защиты включают – гуморальное звено – лизоцим, комплемент, интерферон и клеточное звено естественной защиты – макрофаги, полиморфно - ядерные лейкоциты, тучные клетки и естественные киллеры.

Адаптивные механизмы подключаются в тех случаях, когда инфекционный агент преодолевает естественные (врожденные) механизмы защиты, и они принципиально отличаются от естественных.

Адаптивный иммунный ответ основан на активации защитных механизмов против определенного (специфического) возбудителя – болезнетворного микроорганизма. Этот механизм основан на свойствах Т- и В- лимфоцитов избирательно отвечать на тысячи чужеродных веществ и антигенов.

В роли антигенов обычно выступают чужеродные частицы (бактерии, вирусы, клетки и др.) или крупные молекулы (белки, полисахариды) чужого организма, а так же мелкие молекулы (гаптены). Избирательность иммунного ответа к вызывающему его возбудителю (антигену другой природы) заключается в том, что на них В – лимфоцитами вырабатываются специфические антитела – иммуноглобулины, специфичность приобретают к данному антигену и ряд популяций Т- лимфоцитов. К примеру, антитела к вирусу кори не смогут связываться ни с какими другими вирусами.

Т – лимфоциты делятся на несколько групп, которые взаимодействуют с В – лимфоцитами и с помощью специализированных поверхностных рецепторов убивают зараженные вирусом клетки, активируют макрофаги.

В большинстве случаев реализация иммунного ответа происходит при взаимодействии с элементами естественного иммунитета: макрофаг в особой форме должен представлять антиген Т- и В – лимфоцитам, антитела взаимодействуют с комплементом и фагоцитарными клетками.

У новорожденных иммунологическая защита обеспечивается пассивным гуморальным иммунитетом – материнскими антителами, относящимися к IgG классу. У новорожденных в крови Ig A отсутствует, и, повидимому, этим можно объяснить тот факт, что у них не функционирует система местного (автономного) иммунитета слизистых оболочек. Это объясняется еще тем, что В – лимфоциты, несмотря на то, что несут типичные антитела CD 19, CD 20, CD 23, не способны к секреции иммуноглобулинов, за исключением IgM. Кроме того, у новорожденных отмечается функциональная недостаточность фагоцитов, низкая активность естественных киллеров (NK- клетки), недостаточный синтез гамма – интерферона. Вот почему

в этом периоде жизни ребенка отмечается низкая резистенотность к условно-патогенной флоре, грамотрицательным, гноеродным бактериям и др.

Вместе с тем, следует подчеркнуть, несмотря на то, что способность к синтезу антител Ig G и IgA у новорожденных еще недостаточна, однако материнские антитела, прошедшие трансплацентарно, а также S IgA молозива и материнского молока обеспечивают защиту ребенка от многих заболеваний вирусной и бактериальной природы.

В первые дни жизни ребенка превалирует синтез наиболее филогенетически «древних» иммуноглобулинов IgM и секреторного компонента (SC), не обладающих антительной активностью. Вместе с тем, без секреторного компонента недостаточно наличия секреторных IgA. Дело в том, что плазменные IgA являются мономерами, а секреторные S IgA – димерами. Это происходит благодаря способности SC «склеивать» два мономера IgA.

Выявлена определенная онтогенетическая последовательность созревания систем иммуноглобулинов разных классов: сначала, еще на внутриутробном этапе развития плода синтезируются IgM, после рождения начинается синтез IgG, а последним - IgA.

Естественная микрофлора человека играет важную пусковую роль в механизме формирования иммунитета и неспецифических защитных реакций в развитии макроорганизма.

Клинические и лабораторные данные многих авторов свидетельствуют об определенном параллелизме изменений при нарушении иммунного статуса и дисбактериоза кишечника при различных патологических состояниях. По наблюдениям педиатров (163) , у детей с дисбактериозами в раннем неонатальном периоде нарушается процесс нормального становления иммунитета в основном за счет нарушения синтеза Ig M и лизоцима , а так же снижения активности макрофагов. Все эти изменения приводят к частым заболеваниям в течении первого года жизни: коньюктивитам , пиодермии , ОРВИ и кожным проявлениям аллергии (128, 138, 141).

Выявлены явно выраженные тенденции к существованию сильной обратной связи между проявлениями дисбактериоза кишечника и нарушениями в системе иммунитета, а также связи выраженности клинической симптоматики с интенсивностью и структурой лабораторно подтвержденных признаков нарушений в кишечном бактериоценозе и иммунном статусе (162). При изучении показателей гуморального иммунитета у больных с тяжелой формой дисбактериоза выявлено снижение концентраций в сыворотке крови Ig A и Ig G, а также снижена фагоцитирующая активность лейкоцитов. Допустимо и снижение уровня S IgA. У 90% больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника наблюдаются дисбиотические изменения однонаправленного характера . Это проявляется изменением соотношения общей численности аэробных и анаэробных микроорганизмов за счет преобладания аэробной микрофлоры , снижением бифидо- и лактобактерий , также пролиферацией условно-патогенных микроорганизмов . У 50 % больных заболевание протекает на фоне глубокого дефицита Т- клеточного звена иммунитета и изменений в В- клеточном звене , проявляющимися дисиммуноглобулинемией с характерным угнетением Ig A (167).

Результаты исследований, проведенных на безмикробных лабораторных животных, позволили более глубоко изучить роль нормальной микрофлоры в колонизационной резистентности кишечника, становлении и развитии иммунной системы, морфофункциональном созревании органов и тканей (156). Исключение нормальной микрофлоры в экспериментах приводит к недоразвитию лимфоидной ткани таких животных и снижению функциональной активности лимфоцитов . Снижение иммунологической функции лимфатических узлов проявлялось так же меньшим содержании в них плазматических клеток и, соответственно, уменьшением продукции иммуноглобулинов. Размер селезенки у безмикробных животных уменьшен почти в два раза , лимфопоэз выражен слабо. Без всякого сомнения, наибольшее влияние отсутствия микрофлоры сказывается на гистологической структуре кишечника, который помимо пищеварительной, выполняет важные иммунологические функции (160, 164). Исследователи отмечают истончение стенки тонкого и толстого кишечника у безмикробных животных, уменьшение числа ворсинок и клеточных элементов (особенно лимфоцитов , плазматических и тучных клеток). По сравнению с обычными животными безмикробные особи характеризуются более низким содержанием общего белка , α- , β- , и γ -глобулинов (куда входят антитела всех классов), сниженной

фагоцитарной активностью клеток (154). Таким образом, нормальная микрофлора является важнейшим фактором, контролирующим иммунологическое созревание центральных и периферических лимфоидных органов . Отсутствие ее ведет к количественным и качественным иммуноморфологическим изменениям в лимфоидной ткани, которые приводят к функциональным сдвигам в системе иммунитета.

Таким образом, нормальная микрофлора кишечника играет важную роль в регуляции иммунной системы, что определяет динамическое равновесие между макроорганизмом и средой.

Нарушение состояния микрофлоры как причина и следствие заболеваний.

Дисбактериоз кишечника может рассматриваться как фактор риска развития у больных тяжелых аллергических поражений органов дыхания, пищеварения и кожи. Ведущим механизмом формирования болезни является пищевая сенсибилизация, которая развивается в результате нарушения нормальных взаимосвязей в пищеварительной системе с образованием аномальных продуктов расщепления пищи, а также макромолекул и антигенных комплексов, содержащих микробные компоненты. Проникая через измененную слизистую кишечника в кровь, эти соединения вступают во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками, сенсибилизируют организм, что в конечном итоге проявляется различными аллергическими синдромами.

Бактериальной сенсибилизации организма в условиях дисбактериоза кишечника также принадлежит немаловажная роль в патогенезе и в течении хронических вирусных заболеваний печени (132, 142). Хотя течение хронических вирусных гепатитов зависит от состояния иммунологической реактивности организма, большое влияние на течение заболевания оказывает функциональное состояние кишечника. Исследование состояния микрофлоры у больных выявило дисбиотические сдвиги у 99,1 % . Помимо характерной для этой патологии гипериммуноглобулинемии, у этих больных имеет место повышенный синтез иммуноглобулинов в системе локального иммунитета, в том числе и высокое содержание иммуноглобулинов в секретах ротоглоточной полости и кишечника, что указывает на усиленную антигенную стимуляцию при этой патологии. В периферической крови отмечен рост сенсибилизированных лимфоцитов к микробным антигенам: гемолитическому стрептококку, стафилококку, кишечной палочке, протею. При этом тип реагирования лимфоцитов , увеличение их обнаружения к тому или иному антигену зависят от изменения микробного пейзажа кишечника , что свидетельствует о зависимости иммунного ответа от степени и характера дисбактериоза (146).

В литературе встречаются многочисленные сообщения о побочном действии иммунодепрессантов . Наиболее опасно их токсическое действие на органы и ткани , особенно на печень и желудочно-кишечный тракт , а также угнетение противомикробного иммунитета , обуславливающее инфекционные осложнения , вызываемые представителями эндогенной микрофлоры (стафилококк, эшерихиа, протей, кандида) (131). Проведенные исследования на лабораторных животных показали, что при пероральном введении водных растворов иммунодепрессантов у крыс на 7-14 день развивается дисбактериоз, характеризующийся уменьшением количества облигатной микрофлоры (лакто- и бифидобактерий , бактероидов) , а также резким увеличением количества грибов Candida и протея . Как следствие этого , у животных возникали септические осложнения эндогенного происхождения (130).

Таким образом, микрофлора кишечника играет важную роль в становлении и формировании иммунных реакций. В свою очередь , она находится в прямой зависимости от иммунного статуса макроорганизма . Нарушение равновесия в одной из систем сразу приводит к нарушению равновесия во второй.

Заболевания желудочно-кишечного тракта и дисбактериоз.

Самый разнообразный и значимый для человека микробиоценоз локализируется в толстом кишечнике. Поэтому наиболее частыми и постоянными проявлениями дисбактериоза следует считать проявления патологических состояний в желудочно - кишечном тракте.

Дисбактериоз кишечника как бы замыкает патологический порочный круг, который необходимо разорвать, чтобы предупредить прогрессирование поражения кишечника и его функций, а также для успешного лечения основного заболевания.

Реакция организма человека на кишечный дисбактериоз определяется состоянием иммунной системы и степенью нарушения биоценоза. Вероятные реакции на кишечный дисбактериоз у детей могут развиваться по следующей схеме (рис 4).

Рис.4.

Схема вероятных биологических реакций на кишечный дисбактериоз (100).

Подтверждением данной схемы могут служить данные других авторов, в которых отмечается, что характер микрофлоры отражает не только состояние толстой кишки, но также и верхних отделов желудочно - кишечного тракта: желудка, гепатобиллиарной системы, метаболизма в тонкой кишке, архитектонику кишечного содержимого и морфофункциональные изменения, характерные для различных болезней (10).

На примере небольшого обзора литературы за последние 2 года мы попытаемся продемонстрировать, что дисбактериоз в 95% «сопровождает» патологические состояния ЖКТ, а использование пробиотиков в комплексной терапии основного заболевания приводит к более быстрому купированию болезни.

Дисбактериоз кишечника может иметь самостоятельное значение в ряде случаев идиопатических энтеритов и колитов, реже дисбактериоз является причиной изолированного воспалительного поражения толстой кишки в виде изолированных эрозивных колитов (28).

Состояние микробиоценоза кишечника играет важную роль в патогенезе неспецифического язвенного колита (81,82,72), болезни Крона (78).

Ю.П. Федянин и соавт, опубликовали данные, согласно которым у 81% больных неспецифическим язвенным колитом выявлен дисбактериоз (77). Особенно упорным представляется дисбактериоз у больных неспецифическим язвенным колитом с выраженными воспалительно-деструктивными изменениями кишечной стенки и стойкими нарушениями моторики (74).

Т.К. Корнева на основании анализа дисбактериоза у 1171 больного неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, синдромом раздраженной толстой кишки, диффузным полипозом, дивертикулезом установила, что при этой патологии наиболее нестабильными являются популяции бифидо- и лактобактерий (10).

По данным НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.В. Сысина на состояние микробиоценоза в организме существенное влияние оказывают ухудшение качества питьевой воды и воздуха, высокая степень "загрязнения" пищевых продуктов антибиотиками из-за их широкого применения в животноводстве и ветеринарии, что приводит к возникновению дисбактериоза кишечника, а на его фоне - к развитию суперинфекций (10).

Акимкин В.Г. и соавт., считают, что нарушения флоры толстого кишечника сопутствуют заболеваниям органов пищеварения и выявляются у 94.3% больных гастроэнтерологического профиля. Так В.Г. Дорофейчук и соавт. (66) установили, что дисбактериоз кишечника выявляется у 76% больных гастродуоденитом, у 78% - с патологией гепатобилиарной системы и у 86 -100% с заболеваниями кишечника.

С.А. Иванова и Н.А. Пивторак (69) отмечают, что язвенная болезнь желудка, хронический панкреатит, хронический энтероколит не вызывают резких изменений кишечной флоры, но все же на фоне снижения количества кишечных палочек отмечено увеличение в 1.5-2 раза гемолитически и лактозонегативных эшерихий, протеев, клебсиелл, псевдомонад, грибов рода Кандида.

Е.М.Данилаш и соавт. на основании проведенных исследований показали, что дисбактериоз особенно часто сопутствует билиарной патологии, что должно найти отражение в лечебной тактике.

Таким образом, дисбактериоз регистрируется у большинства больных с патологией желудочно-кишечного тракта, что не может оставаться без внимания практикующих врачей.

Дисбактериоз в акушерско-гинекологической практике.

Важную роль в поддержании нормального физиологического статуса женских гениталий выполняет вагинальная микрофлора, которая за счет антагонистической активности симбионтов и продуктов их жизнедеятельности обеспечивает высокую степень бактериологической чистоты против патогенных и условно-патогенных бактерий. Нарушения как в качественном, так и количественном соотношении микробов-симбионтов нормофлоры может привести к возникновению воспалительных заболеваний. Нормальный биоценоз влагалища рассмотрен в разделе 1.2.2. При самых разнообразных неблагоприятных экзогенных и эндогенных воздействиях могут происходить качественные и количественные изменения микрофлоры человека, в том числе и в генитальном тракте. Уменьшение во влагалище количества бактерий, принадлежащих к нормальной микрофлоре, приводит к выраженному снижению колонизационной резистентности влагалища и избыточному размножению условно-патогенных микроорганизмов экзогенного и эндогенного происхождения, что обусловливает формирование патологических синдромов у женщин.

Распространение в обществе факторов, влияющих на нормальную микрофлору человека, все чаще приводит к формированию дисбиотических изменений гениталий и бактериальному вагинозу. Частота бактериального вагиноза в популяции женщин составляет 47-48% (21).

Бактериальный вагиноз рассматривают как общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа и сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно и факультативно анаэробных и условно-патогенных микроорганизмов. При этом резко снижается количество лактобацилл (10^4 КОЕ/мл и ниже) или они отсутствуют совсем, количество пептострепококков, бактероидов, мобилонкус возрастает в 10000 раз, а гарднерелл - в 1000 раз (202, 203). Изменяются взаимоотношения между микроорганизмами создавшегося биотопа в пользу условно-патогенных бактерий, возникают благоприятные условия для их размножения. Концентрация бактерий в 1 мл влагалищного секрета возрастает до 10^{11} КОЕ/мл и более (203, 204). Среди факультативных анаэробов, аэробов и микроаэрофилов преобладают микроорганизмы кишечного происхождения, а кишечная палочка и фекальные стрептококки присутствуют

всегда. Аэробные виды составляют малую часть микробного пейзажа (21). Соотношение анаэробов и аэробов становится 100:1-1000:1 (21).

Изменяются и взаимоотношения между микрофлорой влагалища и макроорганизмом: из-за снижения колонизационной резистентности снижается местный иммунитет, а условно-патогенные и патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности оказывают отрицательное влияние на макроорганизм и вызывают заболевание (202, 204, 207), уже инфекционно-воспалительного характера – вагинит. Бактериальный вагиноз (БВ) и вагинит тесно связаны друг с другом: воспаление слизистой оболочки влагалища способствует появлению тяжелых дисбиотических процессов; первично развившийся БВ может стать предрасполагающим фактором возникновения вагинита (207).

У больных с опущением или выпадением половых органов отчетливо прослеживается тенденция изменения биоценоза от типичной микрофлоры слизистых оболочек к микрофлоре кожных покровов. Происходит постепенное уменьшение строгих анаэробов, лактобацилл, увеличение пропионобактерий, стафилококков и бактерий кишечной группы. Соотношение анаэробов к аэробам становится 1:8. Эти изменения являются одной из форм вагиноза и связаны с патологической перестройкой слизистой оболочки влагалища. Появляются ороговевшие клетки эпителия, в которых значительно снижена концентрация гликогена (213).

Этиопатогенез бактериального вагиноза.

Этиопатогенез бактериального вагиноза (БВ) остается мало изученным. Бактериальный вагиноз – мультипричинный синдром, обусловленный многочисленными эндогенными и экзогенными факторами, и проявляется каскадом изменений в иммунной и эндокринной системах. Клинико-иммунологическое исследование показало, что у больных БВ имеются выраженные нарушения в системе местного иммунитета: снижение концентрации IgA и IgG, увеличение IgM на протяжении всего менструального цикла. Считают, что увеличение концентрации IgM происходит за счет усиленной транссудации дистрофически измененной слизистой вследствие нарушения микроциркуляции. Параллельно происходит увеличение трансферрина при уменьшении комплемента С3 и преальбумина. Система местного иммунитета является “первой линией” в защите организма от различных возбудителей, в том числе от индигенных анаэробов. Нарушения местного иммунитета способствуют возникновению, распространению и хронизации инфекционного процесса с последующими частыми рецидивами. Изменения же общего иммунитета происходят вторично, то есть развивается вторичный иммунодефицит. Нарушения общего иммунитета можно отметить только у пациенток, страдающих БВ более 5 лет (202,213). Эти нарушения характеризуются увеличением содержания IgA, IgM, трансферрина и реакции торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином. Увеличение иммуноглобулинов обычно сопровождает инфекционные процессы в организме. Концентрация IgM повышается при инфекционных заболеваниях кишечника. Обнаружено, что у 71% больных БВ имеет место дисбактериоз желудочно-кишечного тракта. Поэтому увеличение IgM может быть одним из проявлений общего **дисбиотического процесса в организме**. Кроме того, у 83% больных БВ выявлены различные аллергические реакции, которые также могут сопровождаться увеличением антител. Повышение уровня трансферрина в крови связано с недостаточностью железа в организме и является косвенным проявлением дисбактериоза кишечника (213).

Установлено, что у больных БВ имеет место умеренно выраженная гиперсекреция эстрадиола на фоне сохраненной секреции суммарных эстрогенов, а также гиперсекреция прогестерона на протяжении всего менструального цикла. Патогенетическая значимость нарушения функции яичников, видимо, заключается в повышении концентрации прогестерона, вследствие чего ускоряются процессы пролиферации клеток эпителия влагалища. Это приводит к снижению содержания гликогена в них и образованию “ ключевых клеток”. У больных БВ с длительностью заболевания более 5 лет имеются нарушения гонадотропной функции гипофиза, которые проявляются усилением секреции ЛГ и недостаточностью секреции ФСГ при сохранении средней величины их секреции (213).

Чаще всего бактериальный вагиноз обусловлен 4 факторами:

- изменениями гормонального статуса женщины в зависимости от фаз менструального цикла, периодов жизни женщины и состояния в связи с беременностью, родами, абортами и другими вмешательствами, заболеваниями, вредными привычками (курение);
- антибактериальной терапией;
- перенесенными или существующими воспалительными заболеваниями женских половых органов;
- постоянным воздействием малых доз ионизирующей радиации (200, 216, 229).

В возникновении БВ существенна роль неблагоприятного для здоровья экологического фона, переживания частых стрессовых и депрессивных состояний, недостаточного и несбалансированного питания, курения и других экзогенных факторов, совокупность которых находит отражение в понятии «тяжелая социальная и экологическая обстановка в России» (230, 231, 232, 229).

Воздействующими местно и способствующими возникновению БВ экзогенными факторами являются: контрацептивные средства – ВМК (213, 233), часто используемые спермициды, особенно в сочетании с диафрагмами (79), и спринцевания; инородные тела – влагалищные мембраны, ношение влагалищных колец, тампонов; высокая сексуальная активность с частой сменой половых партнеров (234) и нарушением личной гигиены.

Местными эндогенными факторами возникновения БВ являются анатомические нарушения – разрывы промежности, опущение и выпадение стенок влагалища, разрывы шейки матки, урогенитальные и кишечно-влагалищные свищи [201, 235,213].

БВ часто бывает обусловлен совокупностью общих и местных экзогенных и эндогенных причин. За последние годы отмечена высокая сексуальная активность подростков и молодежи и высокая распространенность болезней, передающихся половым путем (БППП), вредных привычек (236,207) и, как следствие, возникновение воспалительных заболеваний матки и ее придатков; многоочаговость поражения нижнего отдела половой системы – псевдоэрозии шейки матки у 42,3%, цервициты у 49,2%, кольпиты у 47,7% этих больных (237), частое сочетание воспалительных гинекологических заболеваний с хроническими экстрагенитальными заболеваниями воспалительного характера у 58,62% (214). Установлено, что гормональная контрацепция увеличивает риск заболевания хламидиозом и гонореей на ~70%, но по разным, еще точно неопределенным причинам. Предполагают, что использование оральной контрацепции приводит к цервикальной эктопии, которая повышает заболеваемость хламидиозом, а повышение заболеваемости гонореей связано с содержанием в контрацептивах андрогенных прогестинов (норгестрела) (238), хотя не исключается возможность простого увеличения сексуальной активности среди потребительниц гормональных таблеток (234). БППП и их последствия вызывают и поддерживают дисбиоз влагалища (233). Курение сигарет вызывает, а хронические воспалительные заболевания матки и ее придатков сопровождаются снижением эстрогенного фона, что также способствует возникновению дисбиотических состояний (229, 239).

В связи с приведенными выше данными частота БВ высока и в разных группах больных составляет по мнению разных авторов от 19,5 % до 40-60 и даже 86,8 - 95% (21, 202, 240, 200,213,233). У больных БВ часто выявляется дисбактериоз кишечника: среди гинекологических больных, страдающих бактериальным вагинозом – у 54,2-83,7% (200, 213), среди беременных с БВ – у 78% (222).

Наличие очагов хронической инфекции любой локализации у женщин репродуктивного возраста предполагает применение общей и местной антибактериальной терапии (46, 12, 15, 25, 31), что усугубляет состояние дисбактериоза влагалища и кишечника и состояние иммуносупрессии (237, 214, 239, 217, 241).

Дисбактериозами сопровождаются и заболевания, требующие заместительной гормональной терапии, цитостатической и лучевой терапии, лечение противовоспалительными, антипаразитарными и противогрибковыми средствами (204).

Под воздействием антибиотиков и других повреждающих факторов первой погибает резидентная микрофлора кишечника, уступая место условно-патогенной и патогенной, что приводит к снижению антигенных раздражений иммунокомпетентных образований кишечника – пейеровых бляшек. Пейеровы бляшки – основной орган, ответственный за секреторный

иммунитет не только по ходу кишечника, но и в целом организме, и в частности во влагалище и цервикальном канале (235).

Большая часть резидентной микрофлоры кишечника обладает не только антагонистической, но и адгезивной активностью, образуя «биопленку». Антибиотики и другие ксенобиотики **могут способствовать прорыву «биопленки из анаэробных бактерий»** на слизистой оболочке и благоприятствовать колонизации условно – патогенными и патогенными бактериями. Создаются условия для поступления в кровоток эндотоксинов, что повышает риск иммунодефицитных состояний (243). При нарушении **морфофункциональной целостности слизистой оболочки кишечника, которая возникает при тяжелой степени дисбактериоза**, и при снижении иммунитета, возможна транслокация высоковирулентных микроорганизмов (энтеробактерий) в кровь, в мезентеральные лимфатические узлы и внутренние органы, в том числе и половые, где они вызывают инфекционно-воспалительные заболевания гениталий и БВ [202, 247, 239].

Под воздействием антибиотиков первой погибает и резидентная микрофлора влагалища, уступая место условно-патогенной и патогенной, возникает дисбиоз (207, 214, 243, 248, 200, 201, 246). При этом концентрация бактерий возрастает до 10^{11} КОЕ/мл и больше, концентрация лактобацилл снижается до $10^4 – 10^2$ КОЕ/мл или до полного исчезновения, резко снижается перекисьобразующая способность лактобацилл (до 27%) [227]. Образование молочной кислоты снижается, pH вагинального секрета повышается, что стимулирует рост анаэробных микробов – пептострепококков, бактероидов, гарднерелл, мобилонкус. Возрастает продукция аномальных аминов факультативными анаэробами. Амины становятся летучими и обусловливают типичный «рыбный запах», который усиливается при добавлении во влагалищный секрет 10% раствора КОН (положительный «аминовый» тест).

Бактериальные амины вместе с находящимися во влагалище органическими кислотами (уксусной, сукциновой и другими) оказывают цитотоксическое действие, вызывая десквамацию эпителиальных клеток, что сопровождается усилением продукции вагинального секрета. Возникает главный клинический признак – выделения (бели). Их количество бывает более 2 мл и достигает 25 – 30 мл/сутки (201). Бели носят специфический характер: гомогенные сероватого цвета, сливкообразной консистенции, липкие, с типичным «рыбным « запахом и усиливающиеся после незащищенного презервативом полового акта (усиливается щелочность среды влагалища, т.к. сперма имеет высокие цифры pH) и перед менструацией (спад уровня эстрогенного и возрастание гестагенного фона) (21, 213).

К настоящему времени накоплен ряд убедительных доказательств отсутствия полового пути передачи БВ (202, 213, 233).

Янтарная кислота, продуцируемая бактериями рода мобилонкус, ингибирует функциональную активность полинуклеальных нейтрофилов. Гарднереллы продуцируют гемолизин, являющийся лейкотоксическим фактором, продукт метаболизма микроорганизмов рода бактероидов – сукцинат- ингибирует хемотоксическую способность лейкоцитов и их фагоцитирующую способность (204). Отсутствие лейкоцитов или их малое количество в неактивном состоянии в выделениях из влагалища при БВ связано с синергическим эффектом этих метаболитов бактероидов, гарднерелл, мобилонкус.

Эпителиальные клетки при БВ десквамируются в большом количестве. К их поверхности прикрепляется большое количество разных бактерий, образуются так называемые «ключевые клетки», обнаруживаемые в вагинальном содержимом при БВ в 85,7% случаев БВ (41).

Вагиноз у беременных.

Нарушения микрофлоры гениталий наибольшую опасность представляют для беременных женщин, так как могут быть причиной многих осложнений в течение беременности, родов, послеродового периода у матери и патологий у плода и новорожденного, а также быть причиной, усугублять течение и затруднять лечение многих гинекологических заболеваний. Высокая распространенность дисбактериоза влагалища среди женщин репродуктивного возраста, особенно среди молодых и нерожавших, возрастание числа патологий, связанных с ним, неблагоприятная демографическая обстановка в России обусловливают актуальность решения вопросов по диагностике, лечению и профилактике дисбактериозов у женщин.

При БВ у беременных женщин количество бактерий становится более 10^8 КОЕ/мл чаще 10^9-10^{10} КОЕ/мл, преобладают бактероиды в ассоциации с гарднереллами (у 82,4%) и мобилонкус (у 25%), пептострептококки. Их количество возрастает в 100-1000 раз (74). Лактобактерии выявляются в титре 104 КОЕ/мл и меньше или они отсутсвуют совсем в зависимости от степени выраженности БВ (211, 210). Соотношение анаэробов и аэробов при БВ у беременных колеблется в 1-ом, 2-ом и 3-ем триместре 1,5:1, 1,9:1, 2,6:1 соотвественно, а в послеродовом периоде – 1,3:1 (210). При наличии экстрагенитальных очагов инфекции среди обычных представителей влагалищной флоры может появиться 2-3 вида несвойственных среде обитания бактерий, идентичных по свойствам таковым из очага инфекции, а при дисбактериозе кишечника – кишечная микрофлора (энтеробактерии), что доказывает лимфогенный и гематогенный путь распространения инфекции в организме беременной (217).

БВ осложняет течение беременности, родов и послеродового периода у матери, приводит к патологическим состояниям у плода и новорожденного Об этом свидетельствует целый ряд работ (14, 204, 211, 214, 215, 218, 212, 216, 221).

При наличии БВ среди осложнений беременности наиболее частыми являются:

- угроза самопроизвольного выкидыша от 45 до 79,6%, причем у 43,4% беременных эта патология носит рецидивирующий характер. Самопроизвольные выкидыши происходят у 24-28% беременных, а преждевременные роды в 2,6- 3,8 раза чаще, чем у здоровых. Это объясняется тем, что бактероиды, обитающие во влагалище и цервикальном канале при БВ, выделят фермент фосфолипазу А2, которая обусловливает выделение арахидоновой кислоты из плодных оболочек и запуск простогландинового каскада, способного вызвать преждевременное прерывание беременности;
- фитоплацентарная недостаточность обнаруживается у 31,75% - 84% беременных и, как следствие ее, гипотрофия плода 1-2 степени возникает у 21,2 – 27,5%, внутриутробная гипоксия плода в 2 раза чаще, чем у здоровых, а после рождения у таких детей обнаруживается постгипоксическое поражение центральной нервной системы в 60 – 92,5%, аномалии развития плода от 5 до 16,6%;
- ообострение воспалительных заболеваний мочевыделительной системы возникает у 50% беременных, поздний гестоз -у 68%; анемия -у 49 –78% и гипотония- у 52%, как признаки хронической эндогенной интоксикации. Гестационный период характеризуется физиологической транзиторной общеорганной и выраженной маточной иммуносупрессией, которая не препятствует активации микрофлоры эндогенного очага инфекции любой локализации у беременной;
- роды осложняются чаще всего
  несвоевременным излитием околоплодных вод (с безводным периодом более 6 часов) у 32,8 – 48,9% рожениц,
  аномалией родовой деятельности у 31,1 – 59%,
  травмами родовых путей у 22,2 – 55%..
- в послеродовом периоде гнойно-септические осложнения встречаются у матерей с БВ в 2,5 – 5,8 раз чаще, чем у здоровых, так как роды и родовые травмы мягких родовых путей, оперативные вмешательства являются факторами, снижающими резистентность организма к инфекциям. После родов через естественные родовые пути ухудшается и состояние микробиоценоза кишечника: увеличивается количество бактероидов и кишечных палочек. В развитии раневой инфекции ведущая роль принадлежит также резидентной флоре, обитающей на кожных покровах.
- ранняя неонатальная инфекционно-воспалительная заболеваемость новорожденных при БВ составляет 25% в виде омфалита, конъюктивита, пневмонии. При рождении ребенка происходит его контаминация бактериями, колонизирующими родовые пути, кишечник и кожу матери. Обсемененность родовых путей условно-патогенной микрофлорой в концентрации 10^3 КОЕ/мл и выше служит источником инфицирования ребенка. Дополнительная обсемененность новорожденного в роддоме от матери из группы высокого риска по возникновению инфекционно-воспалительных заболеваний нарушает формирование нормального микробиоценоза ребенка, а несформировавшаяся иммунная система не может препятствовать возникновению инфекционно-воспалительных заболеваний.

Т. о., дисбактериоз влагалища представляет серьезную угрозу здоровью женщины и будущего ребенка. В настоящее время разработаны методы профилактики и лечения БВ, некоторые из них будут рассмотрены нами ниже.

Дисбактериозы у детей.

Факторы, влияющие на становление нормофлоры ребенка

Внутриутробный период развития плода в норме проходит в гнотобиологических условиях. Первичная колонизация начинается во время родов и продолжается после рождения под влиянием окружающей среды.

В связи с этим первичный бактериальный пейзаж будет определяться следующими факторами: **степенью доношенности, методом родоразрешения, биоценозом родовых путей матери, характером вскармливания, условиями пребывания в родильном доме.**

В случае рождения **недоношенного ребенка** повышается риск первичной патологической колонизации за счет несовершенства механизмов защиты: сниженный уровень комплемента, лизоцима и антител фракции материнского иммуноглобулина G, проявляющийся невысокой активностью фагоцитоза. Кроме того, недоношенности часто сопутствуют заболевания, препятствующие становлению нормальной микрофлоры (интубация трахеи, внутривенные катетеры, длительное пребывание в стационаре и вынужденно ограниченный контакт с матерью).

Формирование микробиоценоза зависит и от **метода родоразрешения**. В отличии от детей, родившихся естественным путем, у детей, извлеченных с помощью кесарева сечения, преобладают условно-патогенные и госпитальные штаммы, а сроки становления нормальной микрофлоры затягиваются. Это обусловлено антибактериальной терапией, которую получает мать и поздним началом грудного вскармливания. Кроме того, у каждой третьей женщины, родоразрешенной хирургическим путем, наблюдается гипогалактия, что влечет за собой ранний перевод на смешанное или искусственное вскармливание.

Грудное вскармливание имеет очень важное значение для формирования нормального биоценоза ребенка. Материнское молоко обладает антибактериальными свойствами благодаря содержанию в нем лизоцима, иммуноглобулинов и лактоферрина. После родов в молоке матери обнаруживаются бифидогенные факторы, стимулирующие рост облигатного представителя нормофлоры кишечника – бифидобактерий. Поэтому в кишечнике детей, находящихся на естественном вскармливании, преобладают бифидобактерии, а на искусственном доминируют, как правило, грибы рода Candida. Немаловажны и **сроки прикладывания к груди**: при позднем начале вскармливания обсемененность кишечника новорожденного условно-патогенными микроорганизмами наблюдается значительно чаще (50,51,52).

Установлено также влияние на процесс первичной колонизации **условий пребывания ребенка в родильном доме.** Раздельное пребывание матери и новорожденного не способствует становлению нормальной микрофлоры как в связи с отсутствием полноценных ее источников, так и широким профилактическим использованием антибиотиков. В результате только 30-35% детей выписывается из роддома с нормальным микробиоценозом, у остальных превалируют госпитальные штаммы. Совместное же пребывание матери и ребенка благоприятно для обоих: новорожденный получает материнские бифидобактерии, что препятствует заселению его кишечника условно-патогенными микроорганизмами, а у родильниц отмечают раннее становление лактации и большая ее продолжительность (53).

Влияние микрофлоры родовых путей матери на становление микробиоценоза новорожденного рассмотрено в главе 2.2.

При формировании микробиоценоза ребенка имеются 2 наиболее критических периода, когда в течение короткого времени происходят существенные изменения в количественном и качественном составе микроорганизмов: при рождении и переводе ребенка на искусственное вскармливание. Именно в это время ребенок особенно нуждается в направленном формировании микробиоценоза с помощью специальных препаратов, среди которых первое место принадлежит эубиотикам. В противном случае при наличии какого либо фактора, указанного в главе 1.3, происходит формирование дисбактериоза. Далее мы приводим список группы риска развития дисбактериозов у детей различных возрастных групп.

Группы риска развития дисбактериозов у детей:

В период новорожденности:

-осложненное течение беременности и родов;
-бактериальный вагиноз и мастит у матери;
-позднее прикладывание к груди;
-физиологическая незрелость моторной функции кишечника;
-наличие гнойных инфекций у новорожденных
-низкая оценка по шкале Апгар.

У детей раннего возраста:

-неблагоприятный преморбидный фон;
-раннее искусственное вскармливание;
-диспепсические нарушения;
частые ОРВИ и ОРВИ на 1-ом году жизни;
-явления атопии, рахита , анемии, гипотрофии;
-изменения в психоневрологическом статусе ребенка;
инфекционная или соматическая патология.

У детей дошкольного и школьного возраста:

-нерациональное питание;
-нахождение в закрытых коллективах;
-наличие хронических заболеваний;
-частые ОРВИ, аллергические реакции;
-вегетососудистая дистония;
-гормональная перестройка организма и эндокринопатии.

Вне зависимости от возрастной группы:

-кишечные инфекции;
-длительная антибактериальная терапия;
-оперативные вмешательства;
-длительная гормонотерапия или лечение нестероидными противовоспалительными препаратами;
-стрессорное воздействие;
- первичные и вторичные иммунодефициты;
-проведении химио- или лучевой терапии онкологических больных.

Наиболее значимые проявления дисбактериоза в детском возрасте отражены ниже.

Нарушения в микробиоценозе кишечника наступают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клинико-физиологическом статусе организма. При дисбиозе кишечника происходит угнетение иммунобиологических сил организма и повышается восприимчивость к инфекционным заболевания, снижается активность лизоцима, что способствует повышению уровня гистамина в органах и тканях – возможны различные аллергические реакции (пищевая аллергия, экссудативный диатез и т.д.). У 93-98% детей с различными формами пищевой аллергии регистрируется дисбиоз кишечника.

Дисбиозы кишечника являются одним из факторов, способствующих затяжному, рецидивирующему течению заболеваний, развитию осложнений. Так, пневмонии при ОРВИ у детей с дефицитом бифидобактерии в 3,5 раза чаще носит затяжной характер.

При дефиците бифидобактерии кишечник начинает заселяться условно-патогенной микрофлорой (клебсиеллами, протеем, стафилококками и т.д.), которая на фоне сниженной резистентности организма ребенка, сопутствующей патологии, может привести к развитию эндогенной инфекции и даже сепсиса.

При дисбиозах кишечника нарушаются процессы пищеварения и всасывания всех пищевых ингредиентов (белков, жиров, углеводов и др.), что приводит к гипотрофии, анемии, гиповитаминозам, ферментопатии.

Дисбиозы кишечника различной степени выраженности выявлен практически у всех больных с острой и хронической гастроэнтерологической патологией. Дисбиозы кишечника развиваются практически у всех детей с ОКИ.

Клинические проявления дисбактериоза усугубляются тем, что некоторые условно-патогенные микроорганизмы в процессе жизнедеятельности вырабатывают большое количество индола, скатола, сероводорода, которые, попадая в кровь, увеличивают токсическую нагрузку на печень, что способствует появлению или усилению симптомов интоксикации при различных заболеваниях.

Для практического пользования сегодня наиболее удобной является классификация, основанная на клинико – бактериологических данных (табл. 10) (6).

Таблица 10

Клинико – микробиологическая характеристика проявлений дисбактериоза у детей.

Микроб-я степень дисбактериоза	**Изменения в нормофлоре**	**Клин. степень дисбактериоза**	**Клинические проявления дисбактериоза**	**Рекомендации лечащему врачу**
1	2	3	4	5
1 степень	Снижение количества бифидобактерии, лактобактерий или тех и других вместе на 1-2 порядка. Снижение до 80% или повышение содержания кишечных палочек с появлением небольших титров измененных их форм.	1 степень	Клинические проявления дисфункции кишечника 1. Сниженный аппетит 2. Метеоризм 3. Нестабильная масса кривой тела 4. Запоры 5. Неравномерная окраска каловых масс	Диагностика дисбактериоза 1 степени при наличии 1-5, 1-3, 2-4 или 3-5. При наличии только 5 проверить состояние желчевыводящих путей
2 степень	Наличие одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не выше 105 или ассоциации условно-патогенных бактерий в небольших титрах: (E. Coli lac (-), E. Coli hly+, Proteus, Clostridium, Klebsiella, Pseudomonas, Enterococcus acinetobacter	2 степень	Клинические проявления ГАСТРИТА 1. Боли в животе, связанные с приемом пищи 2. Диспепсические расстройства: отрыжка, тошнота, рвота, изжога 3. Срыгивание 4. Симптом проскальзывания 5. Снижение аппетита 6. Отказ от пищи 7. Чувство распирания после приема пищи 8. Боли в эпигастрии 9. Метеоризм 10. Запоры Клинические проявления **энтерита** 1. Диарея 2. Вздутие живота 3. Метеоризм 4. Боли в животе 5. Повышение утомляемости 6. Раздражительность 7. Головная боль 8. Слабость, вялость 9. Полигиповитаминоз 10. Анемия 11. Нарушение минерального обмена 12. Нарушение кишечного всасывания 13. Хроническое расстройство пищи	О характере каловых масс смотри в таблице Показатель недостаточности эндокринной функции кишечника

			14. Экссудативная энтеропатия Клинические проявления **энтероколита** 1. Боли в животе спастические 2. Метеоризм 3. Симптом проскальзывания 4. Отказ от еды 5. Расстройство стула: понос при поражении тонкой кишки, запор при поражении толстой кишки, фекалии в виде овечьего или лентовидного кала 6. Усиленное отхождение газов 7. Еюнальная диарея 8. Задержка нарастания массы тела. Роста 9. Расстройство трофических процессов 10. Поливитаминоз 11. Анемия 12. Остеопороз 13. Нарушение всасывательной функции кишечника 14. Нарушение обмена веществ Клинические проявления **колита** 1. Расстройство стула: запоры, поносы, неустойчивый стул 2. Болевой синдром 3. Метеоризм 4. Синдром неполного опорожнения 5. Синдром повышенного газообразования 6. Язык обложен налетом **Для всех форм характерно** 1. спорадические аллергические реакции с изменением кожных покровов 2. синдром анемии 3. синдром гиповитаминоза синдром гипокальциемии	
3 степень	Высокий титр условно-патогенных микроорганизмов как одного вида, так и в ассоциациях	3 степень	**Транзиторная бактериемия** 1. Кратковременное повышение температуры тела 2. Озноб 3. Головная боль 4. Слабость 5. Схваткообразные боли в животе, преимущественно во второй половине дня 6. Синдром желудочно-кишечной диспепсии 7. Бактериурия 8. Бактериохолия 9. Очаги эндогенной инфекции	Обследовать мочевыводящие пути, гепатобилиарную систему

Внимание!

Клинико – микробиологические характеристики дисбактериозов у детей могут быть обусловлены синдромом мальабсорбции, нейроэндокринными нарушениями, ферментопатиями. Клинические проявления дисбактериоза должны (могут) объективизироваться результатами микробиологических исследований.

Таблица 11

Характеристика копрологических исследований при дисбактериозе у детей (6).

Показатели	Нормальный кал	Нарушение переваривания химуса в толстой кишке		Воспалительный процесс в толстой кишке	
		Бродильная диспепсия	Гнилостная диспепсия	Колит с запором	Ложные поносы
Количество	100-200 г.	больше	Больше	меньше	Больше
Консистенция	Оформленный, плотный	Кашицеобразный, пенистый	Жидкий	Твердый, овечий кал	Жидкий, смешанный
Цвет	Коричневый	Желтый	темнокоричневый	темнокоричневый	Темнокоричневый
Запах	Каловый	кислый	Гнилостный	гнилостный	Зловонный
Реакция	Слабо щелочная, нейтральн.	Резко кислая	Щелочная или резко щелочная	щелочная	Щелочная
Стеркобилин	+	+	+	+	+
Билирубин	-	-	-	-	-
Мышечные волокна	±	±	+	±	±
Соединительная ткань	-	-	-	-	-
Нейтральный жир	-	-	±	-	-
Жирные кислоты	-	+	-	-	-
мыла	+	±	+	+	+
Крахмал	-	+++	±	-	-
Переваренная клетчатка	-	+++	++	-	-
Йодофильная флора	-	+++	±	-	-
слизь	-	-	±	++	+
аммиак (усл. ед)	2-4	2-6	10-24	2-4	Больше 4
органические кислоты (усл. ед.)	12-16	20-40	12-16	12-16	12-16 или меньше

Дисбактериоз у больных инфекционными заболеваниями.

Проблема инфекционных заболеваний до сих пор остаются высоко актуальной во всем мире.

Мы проследили эффективность применения эубиотиков при различных заболеваниях, вызываемых патогенными микроорганизмами.

По данным ВОЗ ежегодно регистрируется до 1 – 1,2 млрд. диарейных заболеваний, умирает до 4 млн. человек, а 60 – 70 % заболевших составляют дети в возрасте до 14 лет. В России общая заболеваемость ОКИ, прежде всего у детей, остается на высоком уровне, и кишечные

инфекции устойчиво занимают 3 – 4 место среди всех инфекционных заболеваний. Достаточно высокой остается и смертность от кишечных инфекций (0,19 – 0,97 на 100 тыс.) , особенно в возрасте до двух лет. Как и в прежние годы, ведущее место по заболеваемости занимают шигеллезы (152,5 на 100 тыс.), сальмонеллез (83,8 на 100 тыс.), эшерихиозы (44,7 на 100 тыс.) и ротавирусная инфекция (19,3 на 100 тыс.). Течение и исход кишечных инфекций нередко определяются своевременностью и адекватностью проводимой терапии. Отношение к этиотропной, в частности, антибактериальной терапии кишечных инфекций, во всем мире пересмотрено в сторону ее резкого ограничения в первую очередь в связи с неуклонным ростом лекарственной резистентности возбудителей и частыми побочными реакциями. Это определяет необходимость дальнейшей разработки и усовершенствования комплексного лечения кишечных инфекций, поиск новых средств, обладающих достаточной эффективностью при минимальном отрицательном воздействии. К числу таких средств относятся биологические препараты (пробиотики).

Общеизвестно, что при кишечных инфекциях страдает нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта, являющаяся одним из факторов неспецифической защиты организма. По мнению многих авторов, важнейшей причиной, вызывающей нарушение сбалансированного состояния микрофлоры и, следовательно снижение уровня колонизационной резистентности, являются острые кишечные бактериальные инфекции(сальмонеллез, шигеллез, иерсениоз, кампилобактериоз, эшерихиоз, клостридиоз, хламидиоз), вирусы (ротавирусы, цитомегаловирусы, герпесвирусы) и инвазии (криптоспоридиоз, лямблиоз, описторхоз, клонорхоз, амебиаз, шистозомиаз и др.) (174).

При этом латентные и субкомпенсированные формы течения дисбактериоза более характерны для легких и среднетяжелых форм дизентерии и сальмонеллеза, постдизентерийных колитов. Декомпенсированный дисбактериоз отмечается при тяжелом и затяжном течении острых кишечных инфекций. В зависимости от степени выраженности, дисбактериоз является либо локализованной формой, либо, распространяясь, вовлекает весь желудочно-кишечный тракт (5). На фоне развивающегося дефицита нормальной микрофлоры, обладающей высокой антагонистической активностью, и снижения резистентности организма развивается эндогенная инфекция – суперинфекция, которая в тяжелых случаях может привести даже к развитию сепсиса (1). Чаще всего в результате элиминации индигенных микроорганизмов экологические ниши заселяются представителями условно-патогенной аэробной флоры –представителями родов Klebsiella , Enterobakter, Proteus, Staphylococcus, Clostridium (Cl.difficile), Acinetobacter, Pseudomonas и грибов рода Candida, которые высокорезистентны к антибиотикам и менее требовательны к условиям размножения. Среди всех изученных культур условно-патогенных энтеробактерий (УПЭБ) самым высоким уровнем устойчивости к антибиотикам отличались Proteus (89%), затем Klebsiella (51 – 94%), Enterobacter (56 – 98%), Staphylococcus (67 – 90%) – по данным исследований О.Г.Крамаря, 1997 (175). Автором статистически показано, что популяции этих клинических штаммов находятся в настоящее время в стадии эпидемиологического преобразования. Продолжение широкого и бесконтрольного применения антибактериальных препаратов делает возможным переход их в стадию эпидемического распространения. С наибольшей вероятностью, по мнению автора, данным изменениям будут подвергаться эшерихии и протеи, что делает их наиболее опасным в санитарно – гигиеническом и эпидемическом плане.

Таким образом, при постановке этиологического диагноза острой и хронической дисфункции желудочно-кишечного тракта (смотри раздел классификация дисбактериозов – по виду доминирующего возбудителя) необходимо учитывать качественный и количественный состав и популяционный уровень различных видов индигенных и транзиторных представителей микрофлоры толстой кишки. (54)

Но говорить об инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами, правомерно при наличии высоких или нарастающих в динамике титров специфических антител к инвазирующему агенту или его токсинам. Именно это и служит границей между дисбиозом и инфекционным заболеванием (27).

Широкое распространение дисбактериозов по мнению большинства авторов следует считать одним из важнейших условий, приводящих к увеличению частоты и тяжести острых и

хронических инфекционных заболеваний. По данным статистики 95 – 98% острых и 100% хронических инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта сопровождается дисбактериозом кишечника, который провоцирует их затяжное и хроническое течение и способствует развитию осложнений (1,176).

Эта точка зрения подтверждается исследованиями клинических и бактериологических проявлений дисбактериоза, которому принадлежит существенная роль в патогенезе и клинике дизентерии и постдизентерийных осложнений (177),. У 80% больных шигеллезом Флекснера качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника имеют декомпенсированный характер, что приводит к возникновению вторичного иммунодефицита (178).

Особенно страдают нормальный состав микробных популяций и их биохимическая активность в условиях антибиотикотерапии и хронизации дизентерийного процесса. Даже после перенесенной острой дизентерии без признаков хронизации у 25% больных имеют место нарушения микробного пейзажа в кишечнике, которые сохраняются в течение 5 лет и более. (177).

Дисбактериоз и аллергические проявления

У людей, страдающих различными формами аллергоза, нередко наблюдаются заболевания пищеварительного тракта.

При этом в одних случаях они являются фактором, предрасполагающем и усугубляющем течение аллергии, в других – проявлением аллергического процесса в гастроэнтерологической системе.

Заболевания ЖКТ и печени выявляются у ≈90% людей с аллергозами примерно с одинаковой частотой при всех нозологических формах, но ниже при поллинозе и отеке Квинке (255,262).

Наиболее часто выявляется дисбактериоз кишечника: почти у всех больных с экземой, нейродермитом, предастмой, у большинства (70%) пациентов с бронхиальной астмой (БА), и значительно реже – при поллинозе и крапивнице (29 и 31% соответственно). У большинства (61%) в период обострения отмечается нарушение характера стула: неустойчивый стул, запоры, реже – длительная диарея. Дисбиоз, как правило, носит выраженный характер и соответствует 2-3 степени. Характеризуется дисбактериоз изменением качественного состава, количественного соотношения, антагонистических свойств и ферментативной активности микроорганизмов. При этом выявляется снижение количества резидентной микрофлоры, чаще всего анаэробной и увеличение частоты высевания и количества условно-патогенных микроорганизмов. Среди УПМ наиболее часто встречаются энтеробактерии с измененными свойствами, протеи, грибы рода Candida, Citrobacter, Klebsiella. Реально эти изменения носят неспецифический характер и встречаются при дисбактериозах различной этиологии. В разных источниках обращается внимание на резидентный характер вегетирования протея, стафилококка, частоту обнаружения грибов рода Candida и характерное для детей с пищевой аллергией совместное вегетирование коагулазоположительного стафилококка со стрептококком (256, 257, 266).

По результатам исследования Лукановой А.В. установлено, что существует прямая корреляционная связь объективных показателей аллергического компонента с характером кишечной микрофлоры: чем выше степень нарушения микробиоценоза, тем выше выявляется повышенная концентрация Ig E и гистамина в крови и слюне, а также нарушение местной иммунограммы в секрете ротовой полости.

Воздействие кишечной микрофлоры на проявления пищевой аллергии у детей может быть реализована следующими механизмами.

Влияние на иммунную систему. Известно, что кишечный дисбактериоз способствует снижению общей и местной резистентности организма, увеличению проницаемости кишечной стенки и проникновению условно-патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма. Более подробно нарушения в области местного и общего иммунитета под воздействием дисбиозов рассмотрены нами в разделе 1.8 .

Изменение проницаемости кишечной стенки. При наличии дисбактериоза изменяется слизистая оболочка кишки и нарушается ее барьерная функция, что способствует поступлению в кровь нерасщепленных белковых пищевых антигенов и усилению пищевой сенсибилизации.

Одновременно облегчается поступление в кровь полимеров бактериальной стенки и эндотоксинов бактерий. Считается, что условно-патогенные микроорганизмы оказывают более выраженное сенсибилизирующее действие. Использование теста ППН (показателя повреждения нейтрофилов) для оценки сенсибилизации к микробной флоре больных инфекционно - аллергической бронхиальной астмой показало, что с усилением дисбиотических изменений повышается показатель ППН с аллергенами кишечной палочки и протея. Наиболее высокая степень сенсибилизации обнаруживалась у больных с 3 стадией дисбактериоза (195, 152, 258, 259).

Высвобождение биологически активных веществ из клеток-мишеней аллергической реакции. Показано, что под воздействием декарбоксилазы и взаимодействия пептидогликана клеточной стенки бактерий с лектином, находящимся на поверхности тучных клеток и базофилов, происходит дегрануляция последних и высвобождаются БАВ (серотонин, гистамин, лейкотриены и др.), усиливающие деструкцию кишечной слизистой оболочки, секреторные и моторные нарушения (260).При этом слизистая оболочка кишки не продуцирует гистаминазу – фермент, разрушающий гистамин. Бактерии кишечной микрофлоры вызывают активизацию клеток – мишеней аллергической реакции 1 типа с высвобождением гистамина, более зничительным у лиц с аллергической патологией. Наиболее выраженное индуцирующее влияние на процесс высвобождения гистамина оказывают E. Coli, Staph. Aureus. Eubacterium cloacae, Proteus vulgaris. Стоит отметить, что увеличение именно этих бактерий в составе кишечной микрофлоры наиболее часто наблюдается у детей с пищевой аллергией (260).

Образование биогенных аминов, в т.ч. гистамина, непостредственно в просвете кишечника под влиянием бактериальных ферментов. Известно, что гистамин может образовываться из гистидина под воздействием фермента гистидин – декарбоксилазы. Данный фермент в различных количествах обнаруживается в фекалиях и здоровых людей, и с различной патологией. Разные представители кишечной микрофлоры обладают различной способностью синтезировать гистидин – декарбоксилазу (261). Поэтому изменения в микробиоценозе с превалированием тех или других патогенных микроорганизмов и при наличии оптимального субстрата могут привести к существенному повышению синтеза гистамина в кишечнике и утяжелению клинической картины имеющейся аллергии.

Выявлены корреляционные связи между микрофлорой кишечника и кожи: дисбиотические сдвиги в кишечнике способствуют нарушениям микробного пейзажа кожи с уменьшением представителей нормальной микрофлоры и увеличением числа условно-патогенных микроорганизмов. При этом микробов (особенно условно-патогенных) на коже больше при распространенном процессе (экзема, нейродермит), чем при ограниченном (141).

Использование в схеме лечения кожных проявлений пищевой аллергии пробиотиков, нормализующих микробиоценоз кишечника, достоверно приводит к улучшению состояния больных. Это выражается как в нормализации работы кишечника, уменьшению болей и вздутия кишечника так и в уменьшении симптомов основного заболевания: происходит быстрое исчезновение экссудации пораженных участков кожи, ослабление кожного зуда. Отдаленные наблюдения показывают, что у больных, прошедших курс коррекции микробиоценоза реже развиваются обострения кожного процесса, чем после обычного лечения (141, 197, 267,).

Кишечный дисбактериоз, наблюдаемый у большинства больных БА, не только способствует затяжному течению заболевания, но и приводит к более раннему возникновению побочных эффектов стероидных гормонов в виде кандидомикозов и стоматитов (262, 263). При коррекция микробиоценоза больных БА эубиотиками (бифидумбактерин, бификол) у большинства отмечается не только уменьшение проявлений дисбактериоза, но и нормализация иммунного статуса (за исключением IgG, характеризующего сенсибилизацию организма), а также урежение приступов БА (152, 263).

Роль дисбактериоза в развитии хирургической инфекции.

К сожалению, в настоящее время очень мало внимания обращают хирурги на нарушение микробиоценоза, хотя гнойно-воспалительные осложнения, вызываемые условно -патогенными микроорганизмами в послеоперационном периоде у больных, не один десяток лет остаются основной проблемой хирургической клиники, так как 42% летальных исходов после операций

обусловлены гнойно-септическими осложнениями. Ведущую роль в эндогенном инфицировании играет транслокация микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта. Результаты экспериментальных исследований и клинико-бактериологических наблюдений показывают, что развитие и уровень бактериальной транслокации наряду с другими факторами (структурная целостность слизистой оболочки кишечного тракта, нарушение общей и региональной гемодинамики в системе мезентериального кровотока, состояние иммунной системы макроорганизма) во многом определяются состоянием микроэкологии желудочно-кишечного тракта. В научной литературе практически не освещен вопрос о состоянии микробиоценоза кишечника у хирургических больных, не определена этиологическая роль дисбактериоза кишечника в возникновении гнойных осложнении, хотя имеющиеся работы показывают актуальность данных исследований.

Примером тому служит работа М.М. Саитова с соавт. (268), целью которой явилась попытка установить связь между состоянием микрофлоры кишечника у больных и частотой возникновения и характером течения хирургической инфекции. Было обследовано 64 больных, оперированных по поводу распространенного перитонита различной этиологии. В реактивной стадии перитонита поступили 24 (37,3%) больных в
токсической — 26 (40,6%), в терминальной — 14 (21,8%). Серозный перитонит обнаружен у 30 (46,8%) пациентов, фибринозно-гнойный — у 15 (23,4%), гнойный — у 19 (29,6%).

Анализ результатов количественного и видового состава микрофлоры кишечника показало, что в 93;7% случаев у больных острым распространенным перитонитом имел место дисбактериоз разной степени выраженности. При этом была выявлена
прямая зависимость между глубиной дисбактериоза и стадией перитонита.
Дисбактериоз 1 стёпени выявлен у 4,6%, 2 — у 8,2%, 3 — у 87,2% обследованных больных. У больных с токсической и особенно с терминальной фазой перитонита обнаружены более глубокие нарушения в соотношении микроорганизмов,
населяющих кишечник.
Дисбактериоз характеризовался как значительным уменьшением количества основных бактериальных симбионтов облигатной флоры – бифидобактерий, так и массивным ростом условно-патогенной факультативно-аэробной флоры.

Таким образом, у больных с распространенным перитонитом вследствие резкого ' угнетения двигательной - активность кишечника, стаза кишечного содержимого происходят глубокие нарушения в составе микрофлоры, выраженность которых определяется стадией перитонита. Утрачивается одна из основных функции кишечной микрофлоры - антагонистическая активность по отношению к патогенным и гнилостным
микроорганизмам. Последние начинают интенсивно размножаться и активно функционировать. Это приводит к усилению токсико -инфекционного воздействия продуктов жизнедеятельности и распада бактерий, углублению эндотоксикоза.
Активное размножение условно-патогенных микроорганизмов на фоне ослабления барьерных свойств кишечной стенки в условиях перитонита могут являться источником гнойно - септических осложнений. Некоторые авторы (269) даже вводят понятие «критический количественный уровень» (10^7 — 10^8 КОЕ), по достижении которого все представители условно-патогенной микрофлоры преодолевают кишечный барьер и попадают в брыжеечные лимфоузлы, печень, селезенку.
Изучение состояния кишечной микрофлоры у 72 больных после выполнения экстренных оперативных вмешательств по поводу острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости (аппендэктомия, холицистэктомия) и травм (первичная хирургическая обработка ран) показало, что почти у всех больных выявлен дисбактериоз различной степени. При этом наблюдалась высокая корреляционная связь между глубиной дисбактериоза и частотой развития хирургической инфекции.
Подобная картина наблюдалась и после плановых оперативных вмешательств (остеосинтез, грыжесечение и др.) у 57 больных. При дисбактериозе 3 степени нагноения ран отмечены в 50% случаев, а при 1 степени,— всего в 3%.

Анализ результатов клинических наблюдений явно обосновывает необходимость дополнения существующих схем послеоперационной терапии больных с сопутствующим дисбактериозом кишечника для предупреждения развития гнойно-септических осложнений.

КАЧЕСТВО МИРОБИОЦЕНОЗА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ

В настоящее время проявляется неуклонный рост числа заболеваний, связанных с нарушением микробиоценоза человека. Причем это - не только гастроэнтерологические заболевания. Имеющийся дисбиоз проявляется и как этиологический фактор, и как фактор, усугубляющий течение основного заболевания. При этом прослеживается определенная зависимость между состоянием микрофлоры и уровнем здоровья человека.

Дисбиоз кишечника выявляется у 75-90% больных с острыми и хроническими заболеваниями ЖКТ и практически у всех пациентов с ОКИ. При этом для различных заболеваний характерны определенные изменения микробиоценоза. В таблице 12. представлена частота выявления различных представителей нормофлоры у здоровых людей и проктологических больных.

Таблица 12.

Частота выявления фекальной микрофлоры у проктологических больных в процентах к остальным популяциям (10)

Микроорганизмы	У здоровых	У больных					
		Неспец. язвенн. колит (89,3% больных)	Бол. Крона (85,5% больных)	Синдром раздраж. толст. кишки (66,8%)	Диффузный полипоз толст. кишки (59,8%)	Хронич. толсто-киш. стаз (43,4% больных)	Девиртикулез толстой кишки (43,6%)
Бифидобактерии	18,5	7,5	9,8	8,3	4,6	15,5	8,6
Лактобактерии	12,6	5,4	7,3	6,3	4,2	5,8	5,2
Бактероиды	16,6	12,4	16,4	15,1	21,1	17,4	16,5
Анаэробные кокки	16,6	13,1	18,7	20,4	19,4	13,7	16,7
Клостридии	9,4	6,7	5,3	8,6	7,8	10,9	7,1
Фекальные стрептококки	11,1	6,1	2,9	3,1	2,3	1,2	4,2
Эшерихии	12,6	12,6	14,1	22,3	26,1	20,4	16,8
Условно-патогенная флора							
Условно-патогенные энтеробактерии	-	55,8	46,6	32,9	26,7	28,5	19,0
Гемолитическая микрофлора	-	33,6	51,2	11,1	39,4	28,5	14,0
протеи	-	30,3	33,3	41,1	13,5	14,1	9,5

Таким образом, при различных заболеваниях не только снижается уровень нормальной микрофлоры, но идет перегруппировка ее представителей с уменьшением числа анаэробных представителей, увеличением аэробов или факультативных аэробов и условно-патогенных микроорганизмов.

Подобные нарушения характерны и для заболеваний верхнего отдела ЖКТ (табл. 13.). При этом установлено, что уровень представителей нормофлоры падает и одновременно растут частота высеваемости и число условно-патогенной флоры, приобретающей токсигенность по ходу цепочки нозологических единиц: хронический гастрит – гастродуоденит – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Т.е. чем выраженнее и интенсивнее течение патологического процесса, тем глубже и существеннее изменения в микробном балансе человека. Так, если при хроническом гастрите среднее количество бифидобактерий и лактозопозитивных эшерихий составляло 317,67 и 260,24 млн. клеток в 1 г фекалий, а при

гастродуодените снизилось соответственно до 45,63 и 198,98 млн., то при язвенной болезни оно достигало 4,00 и 29,45 млн. микробных тел. Кроме того, при язвенной болезни, представляющей собой крайнюю степень прогрессирования гастродуоденальной патологии, создаются наиболее благоприятные условия для роста и размножения токсигенных штаммов кишечной палочки и других условно-патогенных микроорганизмов: золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов и протея. В результате еще больше снижается количество нормальной эшерихии, лакто - и бифидобактерий.

Таблица 13

Качественный и количественный состав кишечной микрофлоры детей с гастродуоденальной патологией (196).

Микроорганизмы	Частота высеваемости микробов, %		Среднее количество микроорганизмов в 1 г фекалий в абсолютных числах	
	У здоровых	У больных	У здоровых	У больных
Бифидобактерии	100	100	$1{,}23\times10^{9}$	$1{,}54\times10^{8}$
Эшерихии:	100	100	$4{,}13\times10^{8}$	$4{,}34\times10^{8}$
- лактозопозитивные	100	94,17	$4{,}03\times10^{8}$	$2{,}07\times10^{8}$
- лактозонегативные	16,13	62,14	$4{,}12\times10^{7}$	$2{,}55\times10^{8}$
-со сниженными ферментативными свойствами	16,13	15,53	$2{,}00\times10^{7}$	$4{,}19\times10^{8}$
-гемолитические	6,45	58,25	$3{,}00\times10^{5}$	$3{,}21\times10^{7}$
Энтерококки				
-негомолитические	61,29	46,63	$4{,}18\times10^{7}$	$1{,}09\times10^{8}$
-гемолитические	6,45	29,13	$1{,}45\times10^{6}$	$6{,}46\times10^{7}$
Стафилококки				
-эпидермальные	-	15,53	-	$2{,}04\times10^{7}$
-сапрофитные	3,23	16,50	$1{,}00\times10^{5}$	$2{,}80\times10^{7}$
-золотистый	-	21,36	-	$2{,}80\times10^{7}$
Дрожжеподобные грибы	9,68	44,66	$5{,}60\times10^{5}$	$2{,}68\times10^{7}$
Протеи	-	12,62	-	$1{,}74\times10^{6}$

Любое оперативное вмешательство на желудке, кишечнике или желчном пузыре усугубляет дисбактериоз, особенно в раннем послеоперационном периоде. С – Петербургские врачи показывают, что нарушения микробиоценоза в послеоперационный период сохраняются и через месяц после оперативного вмешательства не только в области ЖКТ, но и на любых других органах. При этом адекватная коррекция микробиоценоза значительно улучшает течение послеоперационного периода и ускоряет восстановление функций организма. Эти же специалисты обращают внимание на тот факт, что дисбиоз сопровождает самые разные заболевания, а его коррекция помогает добиться более динамичного процесса выздоровления.
В табл. 14. представлены данные по состоянию микробиоценоза при различных заболеваниях.

Таблица 14.

Частота дисбактериоза кишечника у обследованных больных с ранними заболеваниями (195)

Основное заболевание	Число обследованных больных	Число больных с явлениями дисбактериоза	Микробиологическая характеристика дисбактериоза				
			Бифидум-дефицитный	эшерихиозный	стафилококковый	кондидозный	прочие
Неспецифический язвенный колит	46	46	30	6	3	2	5
Хронический пиелонефрит	21	17	12	1	-	2	2
Хронический аднексит	18	16	9	3	1	1	2
Состояние после холецистэктомии	27	20	11	2	-	-	7
Состояние после резекции желудка	38	28	13	10	-	4	1
Состояние после ампутации матки	24	17	7	4	1	3	2

Интересной представляется связь между уровнем нарушения микробиоценоза и иммунной системой, а также проявлением аллергических состояний организма человека.

Одной из функций нормальной микрофлоры является участие в регуляции иммунитета. Известно, что видовые и функциональные изменения нормальной микрофлоры сопряжены, как правило, с нарушениями в состоянии иммунной системы. В связи с этим до сих пор является дискуссионным вопрос, что является первичным: либо процесс начинается с дисбактериоза и ведет к развитию иммунодефицитов, отражаясь на течении основной болезни, либо дисбактериоз является следствием неблагоприятных воздействий на организм и его нормофлору различных патогенетических факторов, в результате чего снижается функция иммунной системы. Каким бы ни был ответ на данный вопрос, практикой установлено, что при различных заболеваниях наличие дисбактериоза ведет к большему нарушению иммунитета, чем у больных с нормальным микробиоценозом. В качестве примера мы приведем данные по содержанию Т-лимфоцитов и их популяций у больных бронхиальной астмой (табл. 15.)

Таблица 15.

Содержание Т-лимфоцитов и их популяций при обострении бронхиальной астмы, 1 мкл. крови, % (197)

Группа обследованных	Кол-во обследованных	Е - РОК						Коэффициент $\frac{\text{ТФР-РОК}}{\text{ТФЧ-РОК}}$
		Е-РОК		ТФЧ-РОК		ТФР-РОК		
		Абсол. число	%	Абсол. число	%	Абсол. число	%	
Здоровые (1 группа)	21	898,89	48,55	257,62	14,55	641,27	34,00	2,64
Дисбакт. отсутствует (2гр)	20/15	724,70	39,03	221,85	11,98	541,65	27,94	2,52
Наличие дисбактер. (3гр)	75/63	650,94	39,16	163,28	9,58	557,42	31,77	3,92

Примечание: во втором столбце в числителе – количество лиц, у которых определяли Т-лимфоциты, в знаменателе - количество лиц, у которых определяли субпопуляции Т-лимфоцитов.

Из таблицы видно, что у больных бронхиальной астмой и без наличия дисбактериоза происходят нарушения клеточного звена иммунитета, а в группе больных с имеющимся дисбактериозом кишечника эти изменения более выраженные и проявляются снижением не

только числа Т-лимфоцитов, но и содержания ТФЧ-РОК, сопровождаемым снижением иммунорегуляторного индекса, что косвенно свидетельствует об угнетении супрессорной функции Т-лимфоцитов (197).

Еще одним примером связи нарушения микрофлоры кишечника и уровня здоровья человека могут служить проявления кожных заболеваний. В настоящее имеются данные о влиянии микрофлоры кишечника как на аллергические, так и инфекционные заболевания кожи.

Из таблицы видно, что у большинства больных (91,7-97,6%) кожные проявления пищевой аллергии сопровождаются микроэкологическими сдвигами в кишечнике.

Вывод, который может быть сделан на основании данных, приведенных выше, представляется очевидным - дисбактериоз сопровождает любое заболевание, усиливаясь при использовании антибактериальных препаратов и ухудшает течение основного заболевания.

Таблица 16.

Состав фекальной микрофлоры у детей
с различными кожными проявлениями пищевой аллергии (262)

	Микроорганизмы									
Содержание (lg в 1 г фекалий)	Бифидобактерии	лактобактерии	E. coli	Лактозонегативная E. coli	Гемолитические E. coli	энтерококки	протей	стафилококки	клостридии	Дрожжепод. грибы
Ограниченная экзема	5,83	6,33	8,00	46,0	6,0	5,83	2,08	3,82	4,22	3,5
Частота встречаемости	100	100	100	41,6	25	100	100	91,6	75,0	83,3
Распространенная экзема	5,91	6,0	8,18	32,5	5,77	5,54	2,56	4,0	3,7	3,3
Частота встречаемости	100	100	100	36,3	39,3	100	81,8	100	90,9	87,6
Ограниченный нейродермит	5,88	6,18	7,55	18,1	5,43	5,76	2,50	3,21	3,97	3,03
Частота встречаемости	100	100	100	33,3	21,2	100	90,9	100	93,9	90,9
Распространенный нейродермит	5,43	6,17	7,29	31,6	5,33	5,79	2,44	3,44	3,85	3,4
Частота встречаемости	100	100	100	28,5	21,4	100	85,7	97,6	95,2	97,6
Крапивница и отек Квинке	6,33	6,00	7,80	17,50	-	5,60	1,93	3,33	3,33	2,10
Частота встречаемости	100	100	100	13,3	0	100	93,3	100	100	100

Эти явления можно предупредить, если наряду с базисной терапией будут подключены целенаправленные профилактические и лечебные мероприятия, о которых подробно изложено ниже.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДИСБАКТЕРИОЗА И СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА

Основные принципы терапии дисбактериоза.

В настоящее время можно выделить несколько схем коррекции микробиоценоза кишечника. Разработаны схемы лечения дисбактериоза у детей и взрослых в зависимости от степени дисбактериоза. Ниже мы приведем некоторые из них.

Наиболее оптимальным представляется комплексный подход к профилактике и терапии дисбактериозов, включающий:

- патогенетическое этиотропное лечение основного заболевания
- в сочетании с заместительной терапией биопрепаратами из нормальной микрофлоры кишечника (пробиотиками) (29). Целесообразно использование препарата из нескольких видов и штаммов бактерий, введение в препарат компонентов и отдельных веществ, повышающих резистетность организма (иммуноглобулины, лизоцим) или оказывающих иммуномодулирующее действие. Среди них особо следует выделить иммуномодуляторы перорального применения, например, производные мурамилпептида, адаптогены
- при дисбактериозах показаны: фитотерапия, оказывающая антибактериальное, противовоспалительное действия, регулирующая функциональную активность пищеварительной системы, а также повышающая защитные силы организма (6, 29, 58) и
- диетотерапия (195)

Целесообразен дифференцированный подход к коррекции микробиоценоза с учетом типа нарушений (изолированный, комбинированный, дислоцированный) и степени тяжести (6).

Лечение компенсированного дисбактериоза (1 степени)

1. Пробиотики.

При всех видах дисбактериоза бифидумбактерин, жидкие концентраты живых бифидобактерий, лактобактерин и др.

2. Пребиотики (бифидогенные средства).

При всех видах дисбактериоза витамины, микроэлементы, пищевые волокна, продукты обмена бактерий (хилак - форте), лактулеза, лизоцим, пантотенат кальция, олигосахариды (соя, морковь, тыква, кабачки, яблоки).

3. Стимулирующая терапия.

Необходима при всех видах дисбактериоза (левамизол, пентоксил, милайф, реаферон, натрия нуклеинат, КИП - компл. иммунноглобулиновый препарат). Адаптогены растительные (настойки и экстракты заманихи, левзеи, радиолы розовой, элеутерококка, пантогематоген и др.).

4. Фитотерапия.

Применяется в период клинических проявлений и в период реконвалесценции (30). Показано: плоды абрикоса, листья и корень бадана, листья и ягоды брусники, корни и корневище девясила, зверобой, календула, листья и цветы кипрея, ягоды клюквы, кровохлебка, плоды и листья малины, морковь, ромашка, листья и ягоды смородины черной, тмин, укроп, тысячелистник, череда , черника, яблоки и др. ягоды. Наиболее выраженно антибактериальное действие у следующих ягод и фруктов:

- Брусника – свежий сок подавляет рост грибов рода Candida;
- Гранат – сок задерживает рост бактерий рода Shigella;
- Земляника лесная – наиболее эффективна в отношении стафилококка;
- Клюква – ягоды оказывают бактерицидное действие на гнилостные бактерии;
- Малина – плоды и листья обладают антибактериальными свойствами в отношении стафилококков;
- Смородина черная – водные настои свежих и высушенных ягод действуют на золотистый стафилококк и вульгарный протей;
- Черника – имеет наибольшую антибактериальную активность по отношению к стафилококку;

- Шиповник – угнетает в основном грамположительные бактерии, активность повышается при добавлении аскорбиновой кислоты;
- Яблоки – оказывают бактериостатическое действие.

Лечение субкомпенсированного дисбактериоза (2 степени)

1. Пробиотики (см. выше).
2. Пребиотики (бифидогенные средства). См. выше.
3. Энтеросорбенты.
4. При всех видах дисбактериоза – назначаются на 7-10 дней – СУМС – 1, смекта, энтеродез, полифепам, нутрикон, карболонг, уголь активированный.
5. Стимулирующая терапия (см. выше).
6. Фитотерапия (см. выше).
7. Ферментные препараты.
   С целью улучшения процессов пищеварения : мезим- форте, панкреатин, панзинорм, панцитрат, фестал, энзистал.
8. Препараты с селективной антибактериальной активностью: коли- протейный фаг, интестифаг, комбинированный бактериофаг, поливалентный пиобактериофаг.
9. Группа биопрепаратов из бацилл: споробактерин, биоспорин, бактисубтил.

Назначение антибиотиков детям с дисбактериозами 2 степени при отсутствии выраженных признаков воспаления в кишечнике нецелесообразно (6) .Они применяются в случае развития выраженных воспалительных процессов в виде энтероколита и при упорном и длительном выделении из кала условно-патогенных микроорганизмов, если исчерпаны возможности рекомендуемых выше препаратов.

Лечение декомпенсированного дисбактериоза (3 степени).

1. Энтеросорбенты.

Терапия начинается с применения энтеросорбентов курсами 3-7-10 дней (характеристику смотри выше).

2. Препараты с селективной антибактериальной активностью.

На фоне применения энтеросорбентов или сразу после, проводится курс бактериофагов (по показаниям, с учетом видового спектра условно-патогенных микроорганизмов).

3. Стимулирующая и иммуномодулирующая терапия.
4. Ферментные препараты.

Длительность применения ферментных препаратов 1-2 недели в зависимости от сроков купирования клинических проявлений дисбактериоза. При необходимости можно проводить повторные курсы ферментотерапии : 2 недели - лечение, 2 недели – перерыв.

5. Антибактериальная терапия.

Показана больным дисбактериозом 3 степени при наличии гнойных инфекционных очагов внекишечной локализации, токсикоза, диарейного синдрома. Лечение антибактериальными препаратами должно быть кратковременным – 5-7 дней с учетом вида условного патогена, преобладающего в биоценозе, и его индивидуальной чувствительности к антибактериальному препарату.

6. Пробиотики.

Для защиты нормальной микрофлоры кишечника антибиотикотерапию рекомендуется осуществлять одновременно с применением жидких бифидосодержащих биологически активных добавок (31).

7. Пребиотики – см. выше.
8. Противогрибковые препараты. Используются при наличии грибковой инфекции.

Таким образом, коррекция нарушенного микробиоценоза является сложной комплексной задачей, решаемой с учетом степени изменений просветной микрофлоры толстого кишечника и типа дисбиотических нарушений.

Солдатова Г.С. с соавт. (48) предлагают принципы лечения дисбактериозов кишечника в зависимости от вида доминирующего условно-патогенного микроорганизма (табл.17.).

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА Табл. 17.

Вид лечения	Вид возбудителя - Потенциально-патогенные бактерии семейства кишечных									
	Стафилококки	Протей	Энтерококки	Эшерихии	Клебсиеллы	Цитробактеры	Ддругие энтеробактерии	Грибы	Синегной-Ная палочка	Клостридии
Антимикробные препараты (назначаются при установлении этиологического фактора, сроком на 5 -7 дней с целью воздействия на возбудителя)	**Нитрофураны** (фуразолидон и др.) **Сульфаниламиды** (бисептол, бактрим, сульгин) **Макролиды** (эритромицин, макропен,кларитромицин) **цефалоспори-ны** (кефзол, цефамезин) **аминогликози-ды**(гентамицин, канамицин, карбенициллин) [хлорофилипт)	**Нитрофураны** (фуразолидон **сульфанилами-ды** (бисептол, бактрим) **Аминогликo-зиды** (гентамицин, канамицин, карбенициллин) **Невиграмон Макролиды** (эритромицин, макропен) 5-НОК, норфлоксацин	**Нитрофураны** (фуразолидон **сульфаниламиды** (бактрим)	**Нитрофураны** (фуразолидон **сульфаниламиды** (бактрим), **кислота налидиксовая** (неграм, невиграмон)	**Нитрофураны** (фуразолидон **Сульфаниламиды (**бактрим) **Полимиксин** норфлоксацин	**нитрофураны** (фуразолидон **сульфаниламиды** (бактрим)	**Нитрофураны** (фуразолидон **сульфаниламиды** (бактрим) Эритро-мицин	**Нистатин, леворин дифлюкан 5-НОК микогептин, декамин,, кетоконазол, амфотерицин В,(фунгимин, фунгизон, кандистатин**	**Полимиксин Аминогликозиды (**гентамицин, канамицин, карбенициллин)	**макролиды** (эритромицин, макропен **нитрофураны** (фуразолидон) энтерол, налидиксовая кислота,метронидазол (250-500мг 4 раза в день не менее 10 дней
Оксихинолины (энтероседив –кишечный антисептик)- при всех типах дисбактериозов										
Препараты с селективной антибактериальной активностью	Антистафилококк. иммуноглобулин, антистафилококковая плазма, бактериофаг	Антипротейная гипериммуная плазма, колипротейный бактериофаг		Пиобактерифаг поливалентны	Клебсиелезный поливалентный бактериофаг				Гипериммунная плазма, специфический гамма глобулин,синегнойный бактериофаг	
Стимулирующая терапия	Необходима при всех видах дисбактериоза (левамизол, пентоксил, милайф, реаферон,натрия нуклеинат, КИП-компл.иммуноглобулиновый препарат, лейкинферон-(a_2-интерф+цитокины) Адаптогены растительные (настоики заманихи, левзеии, радиолы розовой, элеутерококка, пантогематоген и др.									
Энтеросорбенты	При всех видах дисбактериоза – назначаются на 7-10 дней- СУМС-1, смекта, энтеродез, полифепам, Нутрикон, литовит, холестирамин, карболонг, СКН, уголь активированный, белая глина и др.									
Пробиотики	При всех видах дисбактериоза- бифидумбактерин, жидкие концентраты живых бифидобактерий, лактобактерин),									
Бифидогенные средства	При всех типах дисбактериозов – витамины, микроэлементы, пищевые волокна, продукты обмена бактерий (хилак-форте), лактулеза, лизоцим, пантотенат кальция, Олигосахариды (соя, морковь, тыква, кабачки)									
Ферментные препараты, улучшающие процессы пищеварения- мезим-форте, панкреатин, панзинорм, панцитрат, креон, фестал, энзистал										

Классификация и характеристика некоторых бактерийных препаратов

Пробиотики чаще всего применяют:

- для коррекции микрофлоры при дисбактериозах кишечника различной этиологии, как у детей, так и у взрослых;
- при острых кишечных инфекционных заболеваниях (острой бактериальной дизентерии, сальмонеллезе, эшерихиозах, вирусных диареях);
- при хронических воспалительных заболеваниях тонкого и толстого кишечника, кишечных дисфункциях на фоне дисбактериозов, стафилококковых инфекциях с поражением желудочно-кишечного тракта;
- для коррекции микрофлоры при дисбактериозах кишечника у детей первого года жизни, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании, а также получавших антибактериальные препараты;
- детям, страдающим частыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и другой бронхолегочной патологией с рецидивирующим течением;
- ослабленным детям с различными хроническими соматическими заболеваниями, приводящими к снижению резистентности организма, гиповитаминозу, нарушениям пищеварения;
- при комплексном лечении детей с сепсисом, пневмонией и другими инфекционными заболеваниями;
- взрослым и детям с целью предупреждения химиотерапевтического дисбактериоза на фоне лечения антибиотиками, гормональными и химиопрепаратами, а также на фоне лучевой терапии с пролонгированием курса лечения после отмены терапии;
- в комплексе профилактических мероприятий у лиц, пребывающих длительное время в нехарактерных для человека зонах обитания, контактирующих в процессе производственной деятельности с промышленными отходами, а также с производственными вредностями.

Бактерийные препараты условно можно подразделить на 5 групп: (рис. 5)

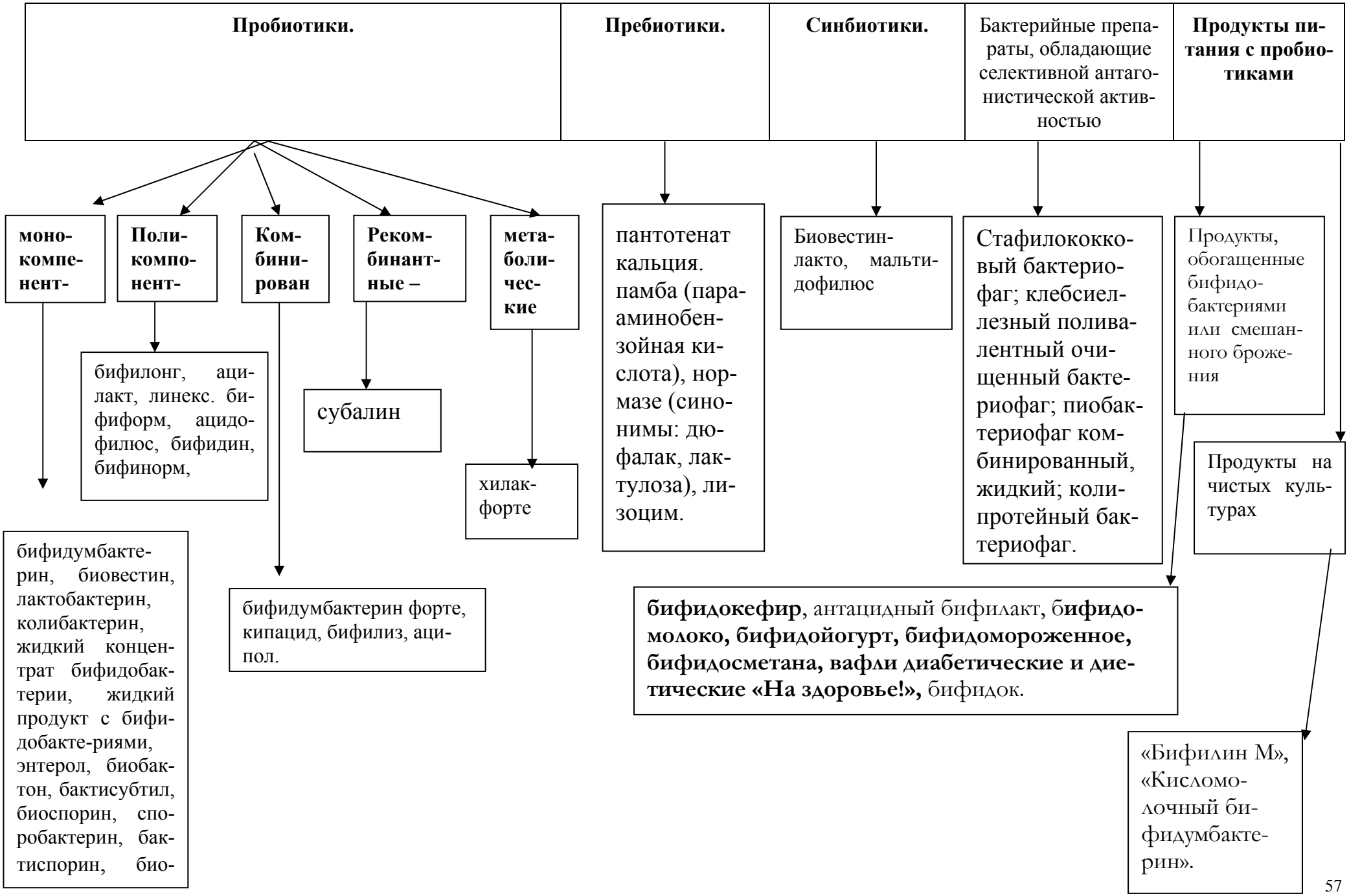
1. Пробиотики.
2. Пребиотики.
3. Синбиотики.
4. Бактерийные препараты, обладающие селективной антагонистической активностью.
5. Продукты питания с пробиотиками.

При этом каждая группа в свою очередь делится на подгруппы:

- монокомпонентные, содержащие живые бактерии, относящиеся к представителям нормальных симбионтов (бифидобактерии, лактобактерии, кишечные палочки, пропионовокислые бактерии и др.), или самоэлеминирующие антагонисты (Bacillus subtilis, Bacillus coagulans, B. licheniformis, Saccharomyces boulardii).

К указанным препаратам относятся бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, «Жидкий концентрат бифидобактерий», энтерол, бактисубтил, биоспорин, споробактерин, бактиспорин, биобактон, биофлор, нутралин.

- Поликомпонентные – состоящие из нескольких микроорганизмов: бифилонг (Bifidobacterium bifidum и B. longum), ацилакт (Lactobacillus acidophilus - 3 разных штамма 100 АШ, NK1, К3, Ш24 линекс (L. acidophilus, B. bifidum, Enterococcus faecalis), биоспорин (B. subtilis, B. licheniformis), бифиформ (B. longum, Enterococcus faecium), ацидофилюс (L. acidophilus, L. bulgaricum, Streptococcus thermophilus), бифидин (Bifidobacterium adolescentis и Escherichia coli), бифинорм (B. bifidum, B. adolescentis, B. longum);


Пробиотики.
Пребиотики.
Синбиотики.
Бактерийные препараты, обладающие селективной антагонистической активностью
Продукты питания с пробиотиками
моно-компонент-
Поли-компонент-
Комбинированн
Рекомбинантные –
метаболические
пантотенат кальция. памба (парааминобензойная кислота), нормазе (синонимы: дюфалак, лактулоза), лизоцим.
Биовестин-лакто, мальтидофилюс
Стафилококковый бактериофаг; клебсиеллезный поливалентный очищенный бактериофаг; пиобактериофаг комбинированный, жидкий; колипротейный бактериофаг.
Продукты, обогащенные бифидобактериями или смешанного брожения
бифилонг, ацилакт, линекс. бифиформ, ацидофилюс, бифидин, бифинорм,
субалин
хилак-форте
Продукты на чистых культурах
бифидумбактерин, биовестин, лактобактерин, колибактерин, жидкий концентрат бифидобактерии, жидкий продукт с бифидобакте-риями, энтерол, биобактон, бактисубтил, биоспорин, споробактерин, бактиспорин, био-
бифидумбактерин форте, кипацид, бифилиз, ацилпол.
бифидокефир, антацидный бифилакт, бифидомолоко, бифидойогурт, бифидомороженное, бифидосметана, вафли диабетические и диетические «На здоровье!», бифидок.
«Бифилин М», «Кисломолочный бифидумбактерин».

- Комбинированные – бифидумбактерин форте, состоящий из B. bifidum, адсорбированных на активированном угле в виде микроколоний, кипацид, содержащий L. acidophilus и комплексный иммуноглобулин, бифилиз, включающий B.bifidum и лизоцим, ацилол, содержащий L. acidophilus и полисахарид кефирных грибков;
- Рекомбинантные или генно – инженерные – субалин, который представляет собой штамм B. subtilis, несущий клонированные гены, контролирующие синтез альфа интерферона;

Краткая характеристика некоторых из них представлена ниже.

Лактобактерин сухой представляет собой микробную массу живых лактобацилл, лиофилизированных в среде культивирования. Эффект лактобактерина основан на антагонистической активности лактобацилл по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам, а также на его иммуномодулирующих свойствах.

Колибактерин сухой. Лиофилизированная микробная масса живых бактерий *E. coli* М-17, обладающих высокой адгезивной способностью к эпителию толстой кишки, муцину, фибронектину и конкавалину А. Препарат показан при нарушении микробиоценоза, вызванного аэробной и факультативно- анаэробной микрофлорой, особенно клебсиеллами и серрациями.

Бификол сухой. Комплексный препарат, состоит из совместно выращенных живых антагонистически активных штаммов бифидобактерий и кишечной палочки М-17. Оказывает корригирующее действие на микробиоценоз и стимулирует репаративные процессы в кишечнике при кишечных инфекциях и дисбактериозе.

Ацилакт. Лактосодержащий биологический препарат представляет собой смесь антагонистически активных лактобактерий, оказывает положительное влияние на рост количества лактобактерий и бифидобактерий в кишечнике, снижает число условно-патогенных микроорганизмов. Показан при острых и затяжных кишечных инфекциях, бациллоносительстве патогенных и условно-патогенных микробов.

Ацилол. Препарат из ацидофильных лактобактерий, обладает антагонистической активностью в отношении многих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Состоит из смеси живых активных штаммов ацидофильных лактобацилл и инактивированных прогреванием кефирных грибков.

Биобактон. Высушенная лиофильным способом культура ацидофильной палочки, обладает выраженными биологическими свойствами за счет антибактериальной и ферментативной активности.

Бифидумбактерин сухой Представляет собой высушенную взвесь живых бифидобактерий штаммов № 1, 791, ЛВА-2. Выпускается во флаконах по 5 доз. В одной дозе препарата содержится 10^9 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц) бифидобактерий. Высокий количественный уровень бифидофлоры и ее преобладание в микробиоценозе способствует нормализации деятельности ЖКТ, улучшает обменные процессы, повышает неспецифическую резистентность организма, препятствует активизации условно-патогенной флоры.

Бифидумбактерин – форте. Представляет собой высушенную микробную массу живых бифидобактерий, иммобилизованных на сорбенте. Терапевтический эффект бифидумбактерина форте обусловлен заселением кишечника бифидобактериями, которые в иммобилизованном состоянии обеспечивают высокую локальную колонизацию слизистых оболочек и, тем самым, быстрее восстанавливают нормофлору кишечника. Бифидумбактерин форте можно применять одновременно с антибактериальными препаратами.

Бифацил. Сухой биопрепарат, вырабатывается на основе сухого молока и содержит комплекс живых штаммов бифидобактерий *(B.adolescenyis* В-1) и ацидофильных палочек *(LactЬacillus acidophylus),* подвергнутых лиофильной сушке. Препарат обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Биовестин. Жидкая пищевая добавка. Содержит B. adolescentis и бифидогенные вещества (соевые олигосахариды, лактулеза, солод).

Споробактернн. Живая культура штамма сенной палочки, выделяет антибактериальную субстанцию, имеющую широкий спектр действия, подавляет развитие эшерихий, стафилококков, стрептококков, протеев, клебсиелл и других микроорганизмов.

Биоспорин сухой. Живые микробные клетки бацилл *B. subtilis* и *B. cereus* обладают высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условнопатогенных микроорганизмов.

Энтерол. Представляет собой высушенную микробную массу живых дрожжей Saccharomyces Boulardii. Обладает выраженными биологическими свойствами за счет антибактериальной и ферментативной активности.

Хилак-форте. Стерильный концентат продуктов метаболизма нормальных кишечных симбионтов, образующих молочную кислоту, лактозу, аминокислоты. Способствует восстановлению нормофлоры и поддержанию физиологической функции слизистой оболочки кишечника.

Ко **второй группе относятся пребиотики** или препараты, применяемые для стимуляции роста микроорганизмов нормофлоры кишечника.

Пантотенат кальция. Участвует в процессах ацетилирования и окисления в клетках, углеводном и жировом обменах, синтезе ацетилхолина, стимулирует образование кортикостероидов в коре надпочечников. Утилизируется бифидобактериями и способствует увеличению их биомассы.

Памба (парааминобензойная кислота). Способствует росту бифидобактерий, лактобактерий и кишечных палочек.

Нормазе (синонимы: дюфалак, лактулоза). Синтетический дисахарид. Способствует понижению pH содержимого толстого кишечника, снижению концентрации гнилостных бактерий, стимулирует перистальтику кишечника, усиливает рост бифидобактерий.

Лизоцим. Фермент белковой природы. Препарат обладает муколитическими и бифидогенными свойствами, активен в отношении грамположительных кокковых микроорганизмов.

3 группа – синбиотики представлена на рынке только препаратами «Биовестин», «Биовестин-лакто» и мальтидофилюс.

«Биовестин–лакто» содержит 2 штамма бифидобактерий: фармакопейный B.bifidum 791, характерный для детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливаниии, и B.adolescentis МС-42, обладающий высокой антагонистической активностью в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и устойчивостью к терапевтическим дозам наиболее распространенных антибиотиков, фармакопейный штамм лактобактерий - L. plantarum 8 РАЗ и бифидогенные факторы.

Мальтидофилюс – содержит высушенные L. acidophilus, L. bulgaricum, B.bifidum и мальтодекстрин.

4 группа - средства, обладающие селективной антибактериальной активностью

К данной группе бактерийных препаратов относятся бактериофаги:

Стафилококковый бактериофаг; клебсиеллезный поливалентный очищенный бактериофаг; пиобактериофаг комбинированный, жидкий; коли-протейный бактериофаг.

5 группа -продукты питания с пробиотиками.

Все бифидосодержащие продукты можно разделить на три группы.

- В первую входят продукты, обогащенные бифидобактериями. Сами бифидобактерии выращиваются отдельно на специальных средах. Размножение этих микроорганизмов в продукте не предусмотрено. К подобным продуктам относится Бифидокефир, Антацидный бифилакт, Бифидомолоко, Бифидойогурт, Бифидомороженное, Бифидосметана, вафли диабетические и

диетические «На здоровье!» (вафли производятся в Новосибирске, обогащаются концентратом бифидобактерий производства ООО «Био-Веста»).

- Вторая группа бифидосодержащих продуктов включает в себя продукты смешанного брожения, чаще всего сквашенные совместной культурой бифидобактерий и молочнокислых микроорганизмов. Это – напитки «Углический», «Вита».
- К третьей группе относятся продукты, сквашенные чистыми или смешанными культурами бифидобактерий, в производстве которых активизация роста достигается обогащением молока бифидогенными факторами различной природы. Кроме того, могут использоваться штаммы бифидобактерий, адаптированные к молоку и способные расти в аэробных условиях. Среди таких продуктов - «Бифилин М», «Кисломолочный бифидумбактерин».

По концентрации бифидобактерий и продуктов их жизнедеятельности первая и вторая группы очень близки. Это объясняется тем, что скорость роста бифидобактерий по сравнению со всеми кисломолочными микроорганизмами очень низка и при совместном сквашивании количество бифидобактерий увеличивается незначительно.

Продукты третьей группы («Бифилин М», «Кисломолочный бифидумбактерин») наиболее полезны для профилактики и лечения дисбактериозов, так как содержат максимальное количество бифидобактерий и продуктов их метаболизма. Количество бифидобактерий в 200 мл продукта составляет не менее $2{,}0 \cdot 10^{10}$ живых бифидобактерий и эквивалентно количеству этих бактерий в 40 флаконах лиофилизированного бифидумбактерина. В комплекс продуктов метаболизма входят различные кислоты, бактерицины и иммуномодулирующие вещества. Кроме того, в «Бифилин М» добавляют бифидогенные факторы, активизирующие рост аутоштаммов бифидобактерий.

Достоинства сухих и жидких пробиотиков.

Сухие препараты хороши тем, что достаточно долго хранятся при комнатной температуре, но есть существенный недостаток - после процесса лиофилизации бактерии ослаблены и плохо приживаются в кишечнике, потому что требуется 8-10 часов для их перехода от анабиоза к активному физиологическому состоянию, но к этому времени большая их часть уже элиминируется из кишечника.

Жидкие препараты представляют собой микробную массу бактерий в живой активной форме. В 1 мл. препарата содержится 100 доз (10 млрд живых бактерий).

Жидкие препараты имеют ряд преимуществ перед сухими:

- Бактерии находятся в активном состоянии и способны к колонизации ЖКТ уже через 2 часа после попадания в организм.
- Жидкие препараты кроме бактерий содержат продукты их жизнедеятельности, полезные для организма человека – незаменимые аминокислоты, органические кислоты, интерферонстимулирующие вещества и, таким образом, включают в свой состав несколько действующих начал: живые микроорганизмы, пребиотики и метаболитные пробиотики.

Противопоказания для назначения пробиотиков отсутствуют, однако необходимо учитывать, что в ряде случаев их применение требует осторожности. Препараты «Бифидумбактерин сухой». «Бификол». «Лактобактерин», «Колибактерин» содержат среду, в которой культивировались микробы и это может привести к развитию аллергических реакций при их введении, поэтому применение этих препаратов должно проводиться под строгим наблюдением врача. Этот недостаток отсутствует у «Бифидумбактерина сухого лиофильно высушенного в порошке», однако лактоза, входящая в его состав, также может выступать в роли аллергена, и поэтому данный препарат необходимо применять с осторожностью у детей младшего возраста и у пожилых людей, для которых высок риск развития лактазной недостаточности.

Бактерийный препарат «Колибактерин» показан только при некоторых случаях дизентерии, когда отмечается резкое снижение уровня нормальных кишечных палочек.

Необходимость применения препарата «Колибактерин» для коррекции микрофлоры кишечника при дисбактериозах является спорной, так как искусственное заселение кишечника при нарушении микробного баланса большим количеством эшерихий, удельный вес которых в

норме в составе микрофлоры кишечника незначителен, не приводит к восстановлению уровня бифидобактерий, лактобактерий и нормализации микробиоценоза в целом.

Широкое распространение в России, благодаря активному рекламированию, получили бактерийные препараты, в состав которых входят аэробные спорообразующие бактерии, обитающие в почве, в окружающей среде и не входящие в состав представителей нормальной микрофлоры кишечника: «Бактисубтил» (Bacillus cereus) и «Споробактерин» (B. subtilis).

Вопрос об использовании этих препаратов в лечебной практике спорный. Некоторые исследователи рекомендуют применять данные препараты при наличии условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике, другие – категорически против.

Мнение противников бациллярных биопрепаратов кажется нам достаточно аргументированным. Искусственное введение в кишечник этих бактерий в больших количествах и излишнее размножение бацилл в этой нехарактерной для них экологической нише, сопровождающееся распространением бацилл за пределы кишечника, на фоне снижения уровня бактерий, относящихся к представителям облигатной нормальной микрофлоры, может увеличивать степень дисбиотических нарушений и в значительной мере ухудшать общее состояние пациента. Учитывая то, что бациллы, входящие в состав «Споробактерина», продуцируют протеолитические ферменты, например фибринолизин, а B. cereus, входящие в состав препарата «Бактисубтил» синтезируют гемолизины, разрушающие эритроциты крови человека, а также значительно уступают бифидобактериям и лактобактериям в способности обеспечивать формирование колонизационной резистентности кишечника использование этих препаратов не является целесообразным.

Известны многочисленные клинические случаи инфекционных осложнений, обусловленных бациллами (192,193). Авторы препарата «Споробактерин» на основе «живого штамма сенной палочки N 534» сообщают, что он обладает высокой протеолитической активностью и «при приеме внутрь, согласно феномена транслокации, бактерии через здоровую слизистую в небольшом количестве систематически проникают в кровь, лимфу и достигают лимфатических узлов, селезенки, печени. В последующем они концентрируются в очаге повреждения, где выполняют роль «биологической фабрики», продуцируя биологически активные вещества» (194). Из этого цитирования авторов препарата «Споробактерин» ясно видно, что он обладает рядом свойств, характерных для патогенных микроорганизмов и ни в коем случае не должен назначаться пациентам!

Еще одним биопрепаратом микробного происхождения, активно рекомендуемым по целому ряду показаний, в том числе и во время беременности и кормления грудью, является препарат «Хилак форте - капли». Как следует из аннотации, предоставляемой производителем «капли содержат: ... продукты обмена веществ грамотрицательных и грамположительных симбионтов тонкого и толстого кишечника» и далее «I капля соответствует биосинтетическим действующим веществам в 100 миллиардов бактерий». Сразу же возникают принципиальные вопросы: если в тонкой и толстой кишке обитают более 400 видов бактерий, то каков количественно-качественный состав этих 100 миллиардов бактерий?; за какой период времени синтезированы «биосинтетические действующие вещества» этими 400 различными видами бактерий?; какое количество и каков качественный спектр этих «биосинтетических веществ»?; какая биологическая активность каждого из этих «биосинтетических веществ»? Известно, что продукты метаболизма многих представителей микрофлоры толстой кишки неблагоприятно воздействуют на организм хозяина. Присутствуют ли они в данном препарате, представляющем собой «продукт обмена веществ грамположительных и грамотрицательных симбионтов тонкого и толстого кишечника»? Если нет, то как их удаляют из препарата? Каковы контроли? Вопросы врача к производителю препарата можно было бы продолжить, но из представленной производителем инструкции и так ясно, что в настоящее время этот препарат не может рассматриваться и применяться как лекарственный препарат. А для подтверждения заявленных изготовителем показаний к применению препарата «Хилак форте -капли» требуется проведение многолетних исследований (45).

Сравнительная характеристика различных штаммов бифидобактерий

Бифидобактерии являются основными представителями нормофлоры кишечника человека и это – единственный вид, у которого не выявлено патогенных для человека свойств.

Поэтому бифидобактерии в настоящее время являются наиболее предпочтительным микроорганизмом нормальной микрофлоры, с использованием которого создаются пробиотики и продукты питания лечебно-профилактического назначения.

В настоящее время описано более 11 видов бифидобактерий, различающихся между собой по биохимическим, физиологическим и серологическим признакам:

B. bifidum, B. adolescentis, B. infantis, B. breve, B. longum, B. pseudolongum, B. thermophilum, B. suis, B. asteroides, B. coryneforme, B. indisum, B. lactentis и т.д., и более 500 штаммов этих микроорганизмов.

Наиболее часто у человека встречаются следующие виды:

- у детей, находящихся на грудном вскармливании - B. bifidum, B. parvulorum, B. breve, B. longum, B. lactentis;
- у детей, находящихся на искусственном вскармливании - B. bifidum, B. parvulorum, B. breve, B. lactentis, B. longum, B. adolescentis;
- у взрослых - B. bifidum, B. adolescrentis, B. longum. (188).

Наиболее универсальными видами, которые встречаются как у детей, так и у взрослых в значительном количестве, являются виды B. bifidum, B. longum, B. adolescentis. Эти виды бифидобактерий представляют наибольший интерес с точки зрения прмышленного производства пробиотиков.

Требования, предъявляемые к промышленным штаммам, следующие: штамм должен

- быть непатогенным и нетоксичным;
- обладать способностью к выживанию и жизнедеятельности в условиях кишечного микроокружения, т.е. выдерживать низкие значения pH;
- обладать высокой антогонистической активностью по отношению к условно – патогенным и патогенным мироорганизмам;
- обладать устойчивостью (по возможности) к антибиотикам;
- быть толерантным к другим представителям нормофлоры человека;
- обладать высокой адгезивной способностью;
- созранять жизнеспособность в течение длительного времени;
- присутствовать в микробиоценозе человека всех возрастов.

Соотношение видов бифидобактерий в кишечнике человека в зависимости от возраста и, соответственно, характера питания, различно. В раннем возрасте преобладающими штаммами являются B. longum и B. bifidum, с возрастом увеличивается содержание B. adolescentis.

Такое положение, по мнению некоторых специалистов, является результатом специфического типа вскармливания с раннего детства материнским молоком или молочной пищей. Смещение количественных соотношений видов бифидобактерий в кишечнике в сторону вида B. adolescentis связывают с переходом особей от доминирующего молочного питания раннего детства по мере взросления. Подобная точка зрения подтверждается данными по биохимической и физиологической активности и тем фактом, что при грудном вскармливании ребенка, когда имеется достаточное количество лактозы и бифидогенных факторов материнского молока, у ребенка в основном содержатся штаммы бифидобактерий longum и bifidum. При переводе его на искусственное вскармливание, когда рацион питания содержит меньшее количество лактозы, увеличивается процент субстратнезависимого штамма B. adolescentis.

Сравнительная характеристика сахаролитической активности различных штаммов бифидобактерий представлена в таблице 18 (189).

Известно, что действие пробиотиков направлено на создание временного искусственного микробиоценоза в кишечнике, во время существования которого создаются условия для активизации собственной микрофлоры. Поэтому очень важно, чтобы пробиотик содержал в своем составе штаммы, обладающие высокой антагонистической активностью по отношению к

условно-патогенным и патогенным микроорганизмам (продукция бактериоцинов), быстро размножался в кишечнике, т.е. имел хорошую скорость роста и быстро закислял содержимое кишечника.

Таблица 18.

Ферментативная активность бифидобактерий.

Вид бифидобактерий	Число штаммов	Арабиноза	Ксилоза	Манноза	Лактоза	Целлобиоза	Инулин	Маннит	Сорбит	Инозит	Салицин	Без углеводов
B. bifidum	67	-	-	-	+	∨	-	-	-	-	-	-
B. longum биовары :												
a	62	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
b	95	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
c	97	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
B. adolescentis биовары :												
a	4	+	+	∨	+	+	+	+	+	-	+	-
b	33	+	+	∨	+	+	+	+	-	-	+	-
c	19	+	+	∨	+	+	+	-	+	-	+	-
d	44	+	+	∨	+	+	+	-	-	-	+	-

Обозначения : "-" отрицательная реакция;
"+" положительная реакция;
"∨" вариабельная реакция.

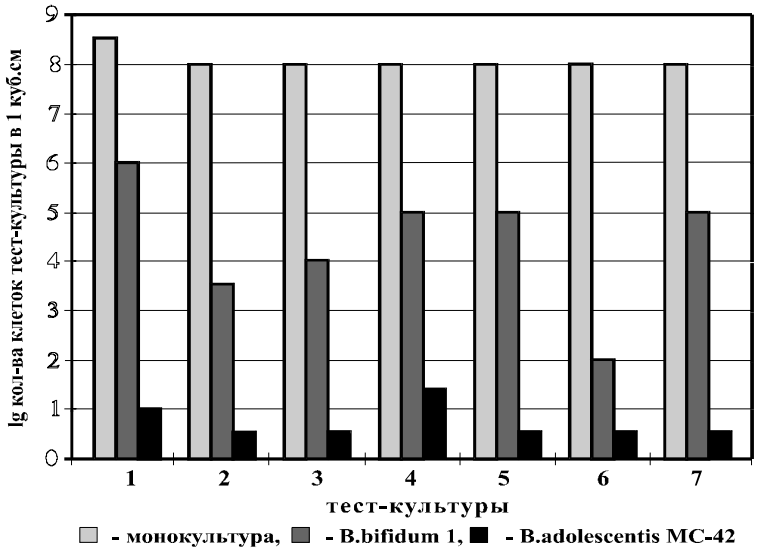
Из таблицы видно, что виды бифидобактерий adolescentis и longum сбраживают большее количество углеводов, что говорит об их субстратнезависимости от молока.

Сравнительная характеристика данных параметров различных видов бифидобактерий представлена в таблице 19 и на рис.5, на котором даны результаты культивирования семи патогенных микроорганизмов, как отдельно (обозначение на рисунке – монокультура), так и совместно с различными штаммами бифидобактерий (189, 190).

Таблица 19

Физиологические свойства бифидобактерий

Штаммы	Активность роста	Активность спирто- и кислотообразования				Антагонистическая активность		
	млрд. КОЕ/мл	^{0}T	pH	ацетат, %	этанол, %	E. coli	Pr. vulgaris 102	Staph. Aureus. 209p
B. bifidum 1	0,09	49,4	6,0	0,112	0,030	63,0	80,4	47,5
B. bifidum 791	2,1	82,4	4,8	0,122	0,062	96,5	81,6	81,9
B. adolescentis MC-42	3,8	61,5	4,8	0,290	0,108	98,2	87,2	83,2
B. longum B 379 M	0,52	43,3	5,6	0,144	0,003	94,6	82,8	81,1



Сравнительная антагонистическая активность штаммов бифидобактерий

Рис.5

1-Staph. Aureus 209 p (золотистый стафилококк), 2-Sh. flexneri 170 ,
3- Sh. flexneri 337 , 4-Sh. sonnei 174 b ,5- Proteus vulgaris F-30,
6- Proteus mirabilis F-196,7-E. coli O-147.

Максимальными показателями ростовой, спирто-, кислотообразующей и антагонистической активности обладает вид B. adolescentis и, в частности, штамм B. adolescentis MC-42. Этот штамм обладает также лучшей кислотообразующей и ростовой активностью в молоке (таблица 20), что определяет его технологическую пригодность для промышленного производства продуктов питания лечебно-профилактического назначения. (191).

Таблица 20

Кислотообразующая активность и развитие бифидобактерий в стерильном молоке

Культура	Время культивирования, час	Титруемая кислотность, ^{0}Т	Количество клеток в 1 см^3, млн. ед.	Время образования сгустка, час
B. bifidum 1	48	48±2	6±0,3	120
B. longum B-379 M	48	98±0,4	430±70	30±2
B. bifidum "Висби"	48	118±5	680±60	22±2
B. adolescentis MC-42	16	97±7	1380±320	13±1

Из рассмотренных материалов можно сделать вывод о том, что наиболее активными по своим биохимическим, физиологическим и ростовым характеристикам является вид Bifidobacterium adolescentis , в частности, штамм MC-42. Из этого следует, что данный вид бифидобактерий будет обладать наибольшей активностью при коррекции микробиоценозов. Поскольку этот вид бифидобактерий присутствует в кишечнике и новорожденных детей, и взрослых, его можно использовать для нормализации микрофлоры людей всех возрастов.

С использованием штамма Bifidobacterium adolescentis MC-42 в качестве закваски разработаны такие продукты питания лечебного назначения, как Бифилин и Бифидин, а также препараты «Бифацид», «Биовестин» и «Биовестин-лакто», прекрасно зарекомендовавшие себя в клинической практике.

Данный штамм был выделен в 1978 г. из фекалий грудного ребенка сотрудниками ВНИМИ и в настоящее время разрешен для применения в пищевой промышленности.

Характеристика, свойства и способ применения пробиотиков «Биовестин» и «Биовестин-лакто»

Биологически активные добавки, выпускаемые ООО "БИО-ВЕСТА», сложно отнести к какой либо группе биопрепаратов. Они включают в свой состав комплекс из различных действующих начал:

- это живые микроорганизмы, один или несколько видов нормальных симбионтов,
- метаболиты нормальной микрофлоры кишечника,
- вещества, стимулирующие рост собственной флоры.

Таким образом данные продукты обладают комплексом свойств, присущих поли - или монокомпонентным, метаболитным пробиотикам и пребиотикам.

БИОВЕСТИН (Жидкий концентрат бифидобактерий)

Биологически активная добавка к пище

«Биовестин» является продуктом высокотехнологичного наукоемкого производства и представляет собой экологически чистую молочную эмульсию бежевого цвета. Широкий оздоравливающий эффект препарата определяют содержащиеся в нем в живой активной форме бифидобактерии вида адолесцентис (Bifidobacterium adolescentis МС-42).

Это штамм бифидобактерий, отличается высокой скоростью роста, кислотообразующей способностью и высокой антагонистической активностью к целому ряду условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, таких как Staph. Aureus 209 p (золотистый стафилококк), Sh. flexneri 170 , Sh. flexneri 337 , Sh. sonnei 174 b , Proteus vulgaris F-30, Proteus mirabilis F-196,E. coli O-147.

Bifidobacterium adolescentis МС-42 характерен для людей всех возрастов, однако у детей до года он чаще встречается при переходе на искусственное и смешанное вскармливание. Это обусловлено, по нашему мнению, его независимостью в отношении субстратов (данный штамм одинаково хорошо растет при наличии широкого спектра углеводов).

Штамм Bifidobacterium adolescentis МС-42 устойчив к терапевтическим дозам распространенных антибиотиков и может быть использован уже на стадии антибиотикотерапии для профилактики дисбиотических изменений.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.

Перед применением флакон тщательно встряхнуть, при этом возможно вспенивание препарата.

“Биовестин” обычно принимают через рот за 20-30 минут до еды, разбавляя или запивая указанные ниже дозы препарата небольшим количеством молока или воды (с температурой не выше 37-40^{o}C).

Дети до года – от 1 капли до 1 мл в день по рекомендации врача.

Дети старше 1 года – от 1 до 3 мл, один - два раза в день.

Взрослым – от 1 до 3-х мл, два - три раза в день.

Рекомендуемая длительность приема «Биовестина» – 2-3 недели, при необходимости - до 2 месяцев. В начале приема «Биовестина» может наблюдаться временное учащение стула.

Недопустимо добавление препарата в **горячие** воду или молоко, хранение в разбавленном виде. В 1 мл содержится 20 капель пипеткой.

При повышенной кислотности (гастрит, язва) прием препарата начинать с минимальных доз. При появлении изжоги продолжить прием препарата вместе с щелочной минеральной водой, использовать также введение препарата микроклизмой в прямую кишку.

В связи с индивидуальными особенностями возможно временное учащение стула.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Непереносимость молочного белка.

ФОРМА ВЫПУСКА: Флаконы по 6 мл, 12 мл, 50 мл.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ:

"Биовестин" хранится при температуре +2+6^{o}C не менее трех месяцев. При хранении возможно отслоение сыворотки.

ЖИДКИЙ ПРОДУКТ С БИФИДОБАКТЕРИЯМИ.

“Жидкий продукт с бифидобактериями» содержит в своем составе бифидобактерии Bifidobacterium bifidum 791.

В отличии от Bifidobacterium adolescentis МС-42, данный штамм бифидобактерий более характерен для детей грудного возраста, находящихся на грудном вскармливании. Встречается он и у взрослых, однако с возрастом или переходом на искусственное вскармливание его количество в кишечнике снижается.

Кисломолочный “Жидкий продукт с бифидобактериями” предназначен для обогащения продуктов питания бифидобактериями и для непосредственного употребления в пищу.

Оздоравливающий эффект препарата определяют содержащиеся в нем бифидобактерии в живой, активной форме.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.

Перед употреблением флакон необходимо встряхнуть.

Продукт рекомендуется принимать за 20 мин. до еды, запивая теплым молоком или водой. В целях сохранения биологической активности не следует нагревать продукт выше 40^{o}С.

Для получения рекомендуемого количества бифидобактерий достаточно употребить от 1 до 3 мл продукта 1-2 раза в день.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Непереносимость молочного белка.

ФОРМА ВЫПУСКА: флаконы по 6 мл, 12 мл.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ:

Продукт хранится при температуре +2+6^{o}С не менее 2-х месяцев. Конечный срок реализации указан на флаконе. При хранении возможно отслоение сыворотки.

БИОВЕСТИН-ЛАКТО

Биологически активная добавка к пище

«Биовестин-лакто» – комплексный препарат. Содержит в своем составе бифидо- и лактобактерии, представители нормальной микрофлоры человека.

Известно, что в кишечнике человека в зависимости от возраста, характера питания и других причин встречаются различные виды бифидобактерии. Увеличить эффективность заселения кишечника бифидобактериями можно путем введения в состав препарата нескольких видов бифидобактерий.

Поэтому «БИОВЕСТИН–ЛАКТО» содержит 2 штамма бифидобактерий: фармакопейный B. bifidum 791, характерный для детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании, и B. adolescentis МС-42, обладающий высокой антагонистической активностью в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и устойчивостью к терапевтическим дозам наиболее распространенных антибиотиков.

Поскольку при воздействии на человека вредных факторов окружающей среды (повышенная радиация, стрессы, использование химических веществ в пищевой промышленности, применение антибиотиков и иных химиопрепаратов в медицине) погибают, как правило, все представители нормофлоры, **в состав «БИОВЕСТИН–ЛАКТО» кроме бифидобактерий входят и лактобактерии.** При этом используется фармакопейный штамм, известный своими позитивными свойствами при лечении дисбиозов человека - L. plantarum 8 РАЗ.

Наличие в препарате лактобактерий, являющихся индигенной флорой гастроинтестинального тракта, способствует повышению защитных функций слизистых оболочек, в первую очередь желудка, двенадцатиперстной и тощей кишок. Содержащиеся в препарате бифидобактерии, более активно колонизирующие дистальные отделы кишечника, позволяют хорошо восстанавливать кишечный барьер.

Таким образом, за счет наличия в «БИОВЕСТИН–ЛАКТО» нескольких разных микроорганизмов, увеличивается область применения данного продукта и повышается эффект от применения данной биологически активной добавки.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.

«Биовестин-лакто» рекомендуется принимать за 20 мин. до еды, запивая теплым молоком или водой. В целях сохранения биологической активности не следует нагревать продукт выше 40°С.

Дети до года – от 1 капли до 1 мл. в день по рекомендации врача.

Дети старше 1 года – от 1 до 3 мл. один - два раза в день.

Взрослым – от 1 до 3-х мл., два - три раза в день.

Продукт отбирают из флакона стерильным шприцем, прокалывая резиновую пробку иглой. Вскрытый флакон хранить в холодильнике для детей до года не более суток, для детей старше года и взрослых не более 3 суток.

При хронических заболеваниях кишечника эффективно вводить «Биовестин-лакто» микроклизмой в прямую кишку (в 30-50 мл теплой воды).

Рекомендуемая длительность приема биологически активной добавки к пищи для профилактики дисбиоза – две-три недели.

При повышенной кислотности (гастрит, язва) прием препарата начинать с минимальных доз. При появлении изжоги продолжить прием препарата вместе с щелочной минеральной водой, использовать также введение препарата микроклизмой в прямую кишку.

В связи с индивидуальными особенностями возможно временное учащение стула.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Непереносимость молочного белка.

ФОРМА ВЫПУСКА: Флаконы по 6 мл, 12 мл, 50 мл

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ:

«Биовестин-лакто» хранится при температуре +2+6°С не менее трех месяцев. При хранении возможно отслоение сыворотки.

ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ МИКРОБНОЙ ЭКОЛОГИИ.

Влияние пробиотиков на различные уровни иммунной системы.

В последние годы все большее количество практикующих врачей вводят в схему лечения своих больных препараты, содержащие бактерии и бифидогенные факторы. Накоплен достаточно большой опыт знаний о применении концентратов бифидо - и лактобактерий в клинике и эксперименте. Так в экспериментах на лабораторных животных было показано, что бифидобактерии с высокой степенью достоверности увеличивают исходно сниженную численность субпопуляций иммунокомпетентных клеток и практически не влияют на нормальную (157). Применение лактобактерий, входящих в состав эубиотиков, оказывало следующее влияние на факторы неспецифической резистентности:

1. Стимуляция клеточного ответа.
2. Усиление антителообразования
3. Усиление фагоцитарной активности клеток (захвата и выведения антигена) (162).

Как показано , при культивировании бактерий Bifidobacterium bifidum , Lactobacillus acidophilus , L. dulgaricus , L. casei с перитонеальными макрофагами , клетками селезенки и пейеровых бляшек усиливался синтез фактора некроза опухоли , интерлейкинов 1, 5, 6 , увеличивалось общее число клеток , синтезирующих иммуноглобулины (в частности Ig A) (158,161, 166, 169). Введение мышам бифидогенных факторов приводило к увеличению количества антителобразующих клеток селезенки (134).

Употребление внутрь Bifidobacterium breve активизировало гуморальный иммунный ответ ; увеличивало продукцию антивирусного Ig A, продукцию антигрипповых Ig G, что вело к повышению противоинфекционного иммунитета. Также было отмечено, что B. breve ингибирует опухолевый рост и активизирует клеточный иммунный ответ (171).

Большой клинический материал накоплен при применении бактерий нормофлоры при различных заболеваниях. Применение бифидобактерий у больных хроническими гастродуоденитами и энтероколитами вело к восстановлению нарушенного соотношения между

отдельными классами иммуноглобулинов и увеличению количества плазматических клеток. Применение же препарата у **больных атопическим дерматитом показало, что он является мощным, но мягким иммуностимулятором, т.к. значимо улучшает или нормализует состояние исходно угнетенной иммунной системы** и практически не влияет на показатели. находящиеся в норме (137). При этом бифидобактерин прекрасно корректирует кишечный дисбактериоз (143, 144, 152).

В последние годы отмечается увеличение распространения аллергических реакций у детей на пищевые антигены. При коррекции препаратами бифидо- и лактобактерий у этих детей наблюдалось клиническое улучшение аллергического дерматита, ринита , бронхита. У 50 % больных снижалась сенсибилизация к протеину молока, снижалась чувствительность к гистамину, нормализовалось количество сывороточных иммуноглобулинов (138, 143). Как показали последние исследования (164, 165), некоторые виды лактобактерий обладают антиканцерогенной активностью, т.е. способностью поглощать пищевые мутагены, попадаемые в организм при повышенном употреблении жареного, печеного, консервированных продуктов. Таким образом, потребление лактобактерий людьми с предрасположенностью к опухолевым процессам могло бы снизить риск возникновения раковых опухолей толстой кишки.

Также следует выделить то, что в настоящее время разрабатываются новые принципы лечения аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет, тереоидит, ревматоидный артрит, гломерулонефрит и т.д., средствами, воздействующими на микрофлору желудочно-кишечного тракта. У больных аутоиммунными эндокринопатиями, леченными бифидобактериями в комплексе со стандартными препаратами, отмечаются следующие клинические сдвиги: исчезновение симптоматики нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта (нормализация перистальтики, газообразования), улучшение состояния кожных покровов, исчезновение дерматитов, отеков. Все это происходит на фоне нормализации показателей иммунного статуса (144).

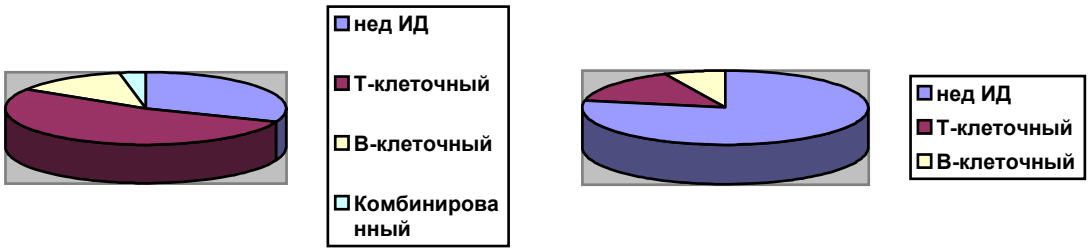
При наличии инфекционного процесса в организме человека наблюдается депрессия иммунной системы и нарушение микробиоценоза экониш человека независимо от места локализации инфекции. Использование пробиотиков при лечении инфекций помогает не только восстановит микробиоценоз, но и позитивно отражается на показателях иммунитета. Подобные исследования были проведены на кафедре педиатрии ФУВ НМА к.м.н Крук Т.П. под руководством д.м.н., проф. Гавалова .

Целью работы явилось изучение эффективности "Биовестин - лакто" в 11 семьях (33 чел) из очагов урогенитального хламидиоза (УГХ). Для решения поставленной задачи было проведено комплексное обследование в динамике и лечение 18 родителей (11 матерей и 7 отцов) и 15 детей (13 девочек и 2 мальчиков). Для оценки эффективности препарата проводились исследования в динамике: клинических симптомов, состояние иммунного статуса больных (методом проточной цитофлоуметрии определялись CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+), местного иммунитета (S Ig A по методике Manchini), микробиоценоза толстого кишечника и урогенитального тракта, расширенный цитологический анализ вагинальных, цервикальных и уретральных секретов с определением степеней деструкции клеток. Диагноз УГХ основывался на клинико-анамнестических данных, результатах лабораторных исследований. Диагноз УГХ был доказан у 29 пациентов: 11 матерей, 6 отцов, 11 девочек и 1 мальчика. Для эрадикации хламидий применяли ровамицин. Для профилактики и лечения существующего дисбактериоза использовали «Биовестин-лакто», который назначали в течение 3 недель как перорально, так и местно (интравагинально и интрауретрально, девочкам в виде аппликаций).

Результаты исследований позволили отметить, что в ходе лечения с использованием «Биовестин-лакто» отмечена положительная динамика жалоб, предъявляемых пациентами. В процессе терапии большинство имеющихся у пациентов жалоб исчезли или имели явную регрессивную тенденцию уже в первые 3 – 5 дней. Состояние иммунного статуса у больных с урогенитальным хламидиозом до лечения было следующим: превалировал Т клеточный иммунодефицит – 53% больных, В – клеточный был зафиксирован всего у 13%, а комбинированный – 3% . Не обнаружено нарушений иммунитета только у 31% пациентов.

После проведенного курса произошло полное восстановление иммунитета у 78% больных. Сохранялся Т клеточный иммунодефицит у 15% , а В клеточный - у 7% (рис.6).

До лечения После лечения



Исследование иммунитета у больных хламидиозом. Рис. 6.

Значительной оказалась и положительная динамика местного иммунитета толстого кишечника. Следует отметить, до применения «Биовестин – лакто» секреторный иммуноглобулин А определялся только у каждого 5 больного и то в низких количествах. После лечения было зафиксировано незначительное усиление синтеза S Ig Ау каждого 2 больного, хотя у половины больных сохранялось отсутствие S Ig A в смывах. Это можно объяснить как небольшими сроками применения «Биовестин-лакто», так и сохраняющимися структурными нарушениями на клеточном уровне.

Анализируя собственные исследования и полученные разными авторами данные, можно отметить, что эубиотики повышают резистентность организма, положительно влияют на иммунную систему, нормализуют обмен веществ , ослабляют вредное воздействие на организм стрессовых ситуаций , радиации и химиопрепаратов , сдерживают процессы старения организма . Особенно перспективно применение эубиотиков в тех случаях , когда воспалительный процесс вызван патогенными микроорганизмами в акушерстве и гинекологии, дерматологии, педиатрии. Препараты обладают антиканцерогенным действием, повышают иммунитет , что оправдывает их применение при различных формах иммунодефицитов , осложненных дисбактериозами , и заболеваниях , при лечение которых применяются препараты иммунокоррекции (иммуностимуляторы и иммунодепрессанты).

Пробиотики в терапии заболеваний ЖКТ.

Ранее мы показали, что у большинства больных с патологией органов пищеварения регистрируется дисбактериоз кишечника.

Применение препаратов нормальной кишечной микрофлоры, или пробиотиков является общепринятым методом коррекции дисбиотических нарушений (61,62).

Практика применения пробиотиков выявила некоторые дополнительные рекомендации по использованию эубиотиков в частных клинических проявлениях, а также вопросы, которые до сих пор являются предметов обсуждений и дискуссий.

Т.Л. Михайлова и соавт., (74) отмечали, что бактериологически выявленное изменение микробиоценоза не всегда соответствует клиническим изменениям. Так, при применении пробиотиков в комплексном лечении больных неспецифическим язвенным колитом нормализация микрофлоры или переход дисбиоза в более легкую степень отмечены у 20% больных. В то же время стихание клинических симптомов болезни произошло у 69% больных. Наиболее значимо уменьшались болевые ощущения и метеоризм. На необходимость назначения препаратов восстанавливающих микрофлору кишечника у данной категории больных указывают Е.Н.Левина и соавт.(72), Г.А.Григорьева и соавт.,(63).

Н.М. Грачева (1998) считает применение пробиотиков наиболее физиологичным методом при лечении дисбактериозов, однако указывает, что назначать последние только в соответствии с изменениями отдельных представителей микрофлоры кишечника больного недостаточно.

Необходимо учитывать характер и фазу основного заболевания. Так, например, следует воздержаться от применения колисодержащих биологических препаратов у больных с неспецифическим язвенным колитом, чтобы не усугубить течение заболевания.

Х.Ф. Фергет и соавт.,(78) считают, что успех управления микрофлорой кишечника при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, мукозном колите невозможен без применения кишечных симбионтов и приводят в качестве доказательства результаты лечения около 5000 пациентов.

Григорьев П.Я., и соавт (31) отмечают, что хотя эффективность пробиотиков для заместительной терапии до настоящего времени не доказана, явно, что молочные продукты, обогащенные бифидобактериями вреда больному не принесут. Они так же указывают, что нельзя начинать лечение со специфической заместительной терапии препаратами, содержащими живые бактерии, так как с их помощью невозможно восстановить нормальный микробиоценоз. Необходим комплексный подход.

Более того, в настоящее время изменилось мнение о механизме действия пробиотиков. Считается, что они не обязательно должны колонизировать кишечник человека. **Основная роль пробиотиков из живых симбионтов – создание временного искусственного микробиоценоза, создающего оптимальные условия для активации собственных биоваров микроорганизмов**, индивидуальных для каждого человека.

Среди функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта наиболее часто встречается синдром раздраженной толстой кишки. Дисбиотические изменения при синдром раздраженной толстой кишки, как правило, характеризуются дефицитом бифидобактерий и увеличением популяционного уровня условно-патогенных микроорганизмов. При отсутствии выраженной патогенной микрофлоры рекомендуются пробиотики - бифидумбактерин, бификол, бифидок, ацилакт, аципол и др. Пробиотики элиминируют условно-патогенную и патогенную флору и нормализуют содержание представителей рода Lactobacillus и Bifidobacterium, которые играют определенную роль в регуляции нормобиоценоза и его стабильности (68). Г.И.Гончарова и соавт.,(64) при использовании бифидумбактерина у взрослых, больных хроническими колитами или энтероколитами с длительностью заболевания до 5-10 лет, через 7-10 дней на фоне нормализации бифидофлоры кишечника выявили положительную динамику клинических симптомов: уменьшение или исчезновение болей по ходу толстой кишки, вздутий, тенезмов, отмечали нормализацию стула улучшения общего самочувствия. Изучение ректороманоскопической картины на протяжении 3-4 недельной бифидотерапии показывает постепенное исчезновение отека и гиперемии, появление сосудистого рисунка, исчезновение спазмов.

Н.А.Жуковская и Л.М.Крумс (67), Н.Е.Федоров и соавт.,(76) рекомендуют применение бифидумбактерина и бификола в комплексном лечении больных хроническим энтероколитом, отмечая, что оба препарата обладают выраженным эффектом и не обладают побочным действием. Г.Г.Кузнецова и соавт.,(71) на основании проведенных исследований делают вывод об эффективности применения бифидумбактерина у больных с различными формами хронического колита, а также при функциональных расстройствах кишечника, связанных с нарушением кишечной микрофлоры, отмечая, что при его применении у 64% больных отмечена стойкая ремиссия, у 29% - уменьшение рецидивов в 2-4 раза. Г.И.Ханина и соавт,(75), проведя анализ результатов лечения больных хроническими постинфекционными колитами с использованием препаратов бифидумбактерина и бификола, выявили существенно более положительную динамику клинических симптомов по сравнению с контрольными группами. Так боли урчание и вздутие кишечника были устранены к концу лечения у 91% больных, нормализация стула была достигнута в 90% случаев, зоны кожной гиперестезии по ходу толстого кишечника исчезли в 91%. Те же показатели в контрольной группе составляли соответственно 63, 67, и 61%.

П.И.Коломейцев и соавт. (70) рекомендуют для улучшения состояния больных болезнью Гиршпрунга и улучшения результатов оперативного лечения в предоперационную подготовку включать бифидоконцентрат, бифилин и бифидокефир.

Е.А.Лыкова и соавт. (73) на основании проведенных исследований установили лечебный эффект применения пробиотиков при антихеликобактерной терапии таких

хеликобактерассоциированных заболеваний, как хронический гастрит и язвенная болезнь. В.Г.Дорофейчук и соавт. считают, что для лечения гастродуоденитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, протекающих на фоне гиперацидного состояния желудка, целесообразно использовать анацидный бифилакт.

Клиническая проверка эффективности препарата «Биовестин» (жидкий концентрат бифидобактерий штамма adolescentis мс-42) при лечении гастродуоденитов у детей, проводимая на базе отделения клинической педиатрии Института медицинских проблем Севера СО РАМН, подтвердила, что использование жидкого концентрата бифидобактерий в терапии детей с гастродуоденитами оказывает положительное воздействие, повышая эффективность базисной терапии, уменьшая побочное действие на состав микрофлоры кишечника применяемых лекарственных средств (антациды, желчегонные препараты, седативные средства).

Мы приводим здесь краткий отчет о проведенных исследованиях. Более подробно заинтересованные лица могут ознакомиться в офисе НТФ «Био-Веста».

Всего обследовано 45 детей в возрасте 7-14 лет. Основная группа (30 детей с гастродуоденитами) параллельно с базовой терапией получала «Биовестин» (бифидоконцентрат). Контрольная группа (15 детей с гастродуоденитами) получала только базовую терапию

Отбор больных детей и включение в группы исследования проводился с точным установлением диагноза "гастродуоденит". Методы исследования включали клиническую оценку эффективности препарата путем ежедневного осмотра, эндоскопическое исследование, дуоденальное зондирование, копрологическое и бактериологическое исследование кала.

В результате исследования установлено положительное влияние препарата на стабилизацию клинических проявлений заболевания, а также моторно-двигательную деятельность желудочно-кишечного тракта. Значительно положительный эффект был установлен и при оценке становления физиологического формирования биоценоза кишечника.

Имеющиеся результаты позволяют прийти к выводам:

1. Противопоказаний к назначению жидкого бифидоконцентрата нет.

2. Показаниями к включению бифидоконцентрата в лечение детей с гастродуоденитами являются: дисбактериоз, нарушения моторной функции кишечника (особенно сопровождаемые запорами), выделительной функции желчного пузыря (при гипотоническом типе дискинезий), наличие рефлюкса, зияния привратника и кардии желудка, эзофагиты.

3. У всех обследуемых детей опытной и контрольной групп при первичном обследовании микрофлоры кишечника не было нормальных соотношений показателей микробиоценоза кишечника, характерного для здоровых детей.

4. Анализ протоколов исследований по заключительной градации об эффективности проводимого лечения на экспериментальной группе показал, что значения:

"очень эффективно" - 0
"эффективно" - 16
"удовлетворительно" - 8
"не эффективно" - 6

из 30 наблюдаемых детей, т.е. соотношение положительного и нейтрального значения комплексного лечения с применением Жидкого концентрата бифидобактерий составило 4:1. Эффект положительного клинического значения применения бифидобактерий составил 80%, эффект не выявлен - 20%.

Следовательно, тенденция значительного превышения положительного клинического эффекта воздействия Жидкого концентрата бифидобактерий у детей с клиникой гастродуоденитов очень четко проявляется в эксперименте.

5. Отсутствие выраженной положительной динамики у части детей основной группы может быть связано с одновременным применением лекарственных препаратов, отрицательно влияющих на микрофлору кишечника. Данный постулат является основанием для продолжения научных исследований (клиническое подтверждение) по изменению способов применения (подбор оптимальных разовых и курсовых дозировок).

Е.Е.Моисеенко считает, что наиболее эффективной терапией больных со смешанной описторхозно-лямблиозной инвазией следует считать сочетание противолямблиозных и противоописторхозных препаратов с пробиотиками.

По результатам исследования, проводимого в областной больнице г. Новосибирска под руководством главного гастроэнтеролога области, враач высшей категории Н.В. Лесневской, использование препарата «Биовестин-Лакто» при энтероколитах, болезни Крона в дозе 4-5 мл 3 раза в день в течение 6-8 недель с повторением курса через 2-3 месяца, способствовало более быстрому купированию симптомов заболевания, уменьшению диспептических явлений, астенических жалоб, интоксикации, снижению болевого абдоминального синдрома, улучшению аппетита и общего состояния. Микробный пейзаж имел явную тенденцию к нормализации. Бифидобактерии обнаруживались в более высоких разведениях, чем у детей, не принимавших препарат, а условно-патогенная флора не обнаруживалась уже через две недели после начала приема препарата. При паразитозах назначение «Биовестин-Лакто» позволяло уменьшить длительность применения противопаразитарных препаратов, что особенно важно для детей младшего возраста, т.к. противопаразитарные препараты обладают высокой токсичностью.

Эффективность применения живых представителей нормофлоры при коррекции микробиоценоза кишечника мы проверили при клинических исследованиях молочного продукта «Жалын», обогащенного Биовестином (жидким концентратом бифидобактерий). Клинические испытания проводились на базе 1-й городской больницы г. Усть- Каменогорска силами временного трудового коллектива, состоящего из специалистов первой городской больницы и здравпункта Востокмашзавода (ВКМЗ).

Для оценки эффективности “Биовестина” изучалось общее состояние, наличие жалоб (тошнота, рвота, нарушение стула, метеоризм, изжога, боли по ходу кишечника, зуд и высыпания на коже), микрофлора кишечника (микробиологическая оценка дисбактериоза), состояние слизистой кишечника и общий иммунологический статус, переваривающая и секреторная функция кишечника (копрологическое исследование). Для выявления остроты процессов пользовались неспецифическими лабораторными тестами (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, формула крови, уровень общего белка и белковых фракций в сыворотке крови).

Для исследований была подобрана группа рабочих ВКМЗ, общим признаком которых являлась работа на основных производствах ВКМЗ, связанных с воздействием вредных факторов, характерных для большинства предприятий машиностроительной отрасли (интенсивный физический труд, воздействие пыли, кислот, щелочей, красителей и др.). С целью оценки неспецифического воздействия напитка “Жалын” при подборе группы, состояние здоровья (наличие каких либо форм заболеваний, приема лекарственных препаратов) не учитывалось.

Эксперимент предусматривал употребление продукта "Жалын" в течение двух недель с кратностью приема - 3 раза в день, в разовой дозе 100-150 мл, что соответствует по технологическим условиям приему минимум 3-5 фармакопейных доз бифидобактерий в день.

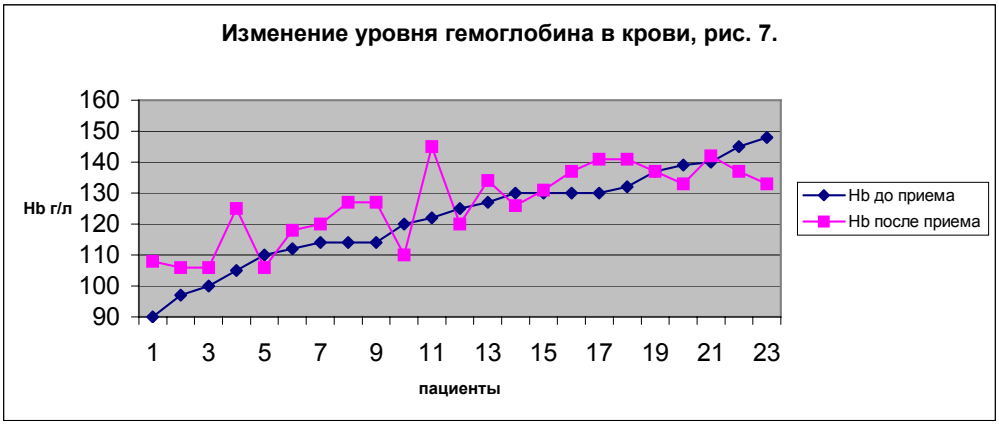
В результате исследования было выявлено, что у большинства больных (93%) нормализовался стул, исчезли жалобы на тошноту, боли по ходу кишечника, вздутие живота и у 57% - исчезли жалобы на общее недомогание.

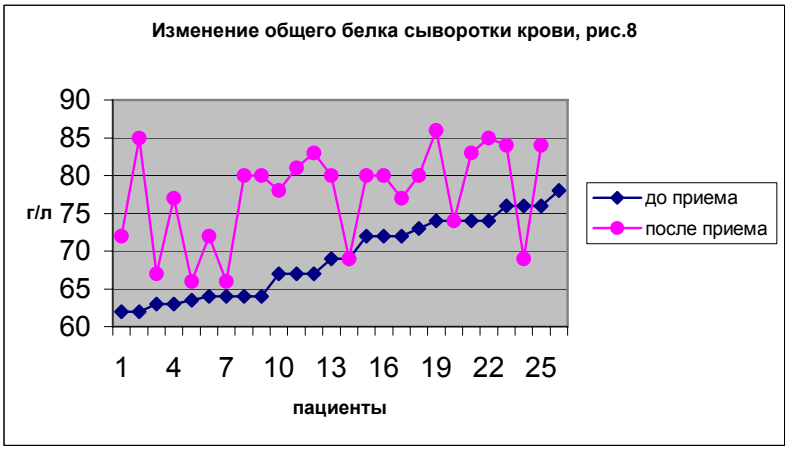
Из лабораторных данных наиболее информативными были изменения со стороны копрологической и микробиологической картины (рис.6) В результате приема бифидосодержащего продукта «Жалын» у 52% больных нормализовался толстокишечный микробиоценоз.

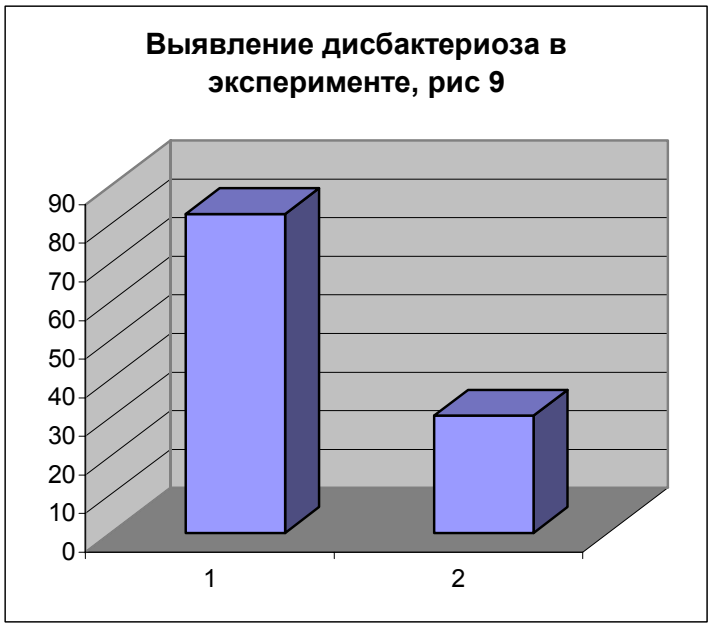
После приема напитка "Жалын" улучшилась адсорбирующая способность слизистой кишечника, уменьшились процессы брожения (в копрограмме нормализовалось количество мышечных волокон, растительной клетчатки, уменьшилось количество жирных кислот, внутриклеточного крахмала, нейтрального жира, мыла).

Из клинических исследований показательными были изменения гемоглобина после приема в течение двух недель напитка "Жалын" .У 69,6% участников эксперимента отмечалось увеличение гемоглобина в среднем на 7,64 г/л (рис. 7), уровень белка сыворотки крови вырос в

среднем на 12,88% (рис. 8), что является показателем улучшения белоксинтезирующей функции печени.







Оценку клинической эффективности жидкого бактериального концентрата "Биовестин-лакто", содержащего живые культуры бифидо- и лактобактерий, в терапии хронических заболеваний кишечника с синдромом дисбактериоза; оценка переносимости и безопасности "Биовестина-лакто" у группы исследуемых больных проводили на кафедре гастроэнтерологии Учебно-научного центра Медицинского центра УД Президента к.м.н М.Д. Ардатской под руководством зав. каф., проф. О.Н. Минушкина.

Наблюдали 10 больных в возрасте от 25 до 75 лет. Мужчин -1 человек, женщин -9. Согласно основной нозологии больные распределялись следующим образом:

" синдром раздраженного кишечника с болями и метеоризмом -6 человек;
- синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи -1 человек;
- синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора -1 человек;
- дисбактериоз после антибактериальной терапии по поводу проводимой эрадикации P.pylori (язвенная болезнь 12 перегной кишки, ассоциированная с P.pylori) - 2 человека.

Больные предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности и локализации, изменение характера стула и его консистенции, вздутие, урчание и метеоризм в животе.

«Биовестин-лакто» назначался по 3 мл 2 раза в день до еды в течение 30 дней-

Критерием оценки эффективности и переносимости Биовестина-лакто служили:

- динамика клинических симптомов,
- посев кала на дисбактериоз до и после лечения,
- - определение метаболитов сахаролитической флоры в кале до и после лечения,
- - время транзита по кишечнику активированного угля (карболена) -"карболеновая проба. В норме время транзита карболена по пищеварительному тракту 24-48 часов.

Практически у всех больных (100%) исходно констатировался дисбактериоз кишечника; в кале выявлялся дефицит облигатной флоры» изменение состава сопутствующей флоры, наличие условно-патогенной флоры: грибов рода Кандида, клебсиеллы, энтеробактера, гемолизирующих энтерококков, золотистого стафилококка и др.

На фоне 30-ти дневного курса лечения Биовестином отмечены четкие положительные сдвиги в клинической симптоматике: болевой симптом купирован у 8 человек (80%) (исходно наблюдался в 90%). урчание у 7 человек (исходно наблюдалось у 8 чел (80%), переливание у 6 человек (исходно - в 60%), метеоризм у 7 человек (исходно - 80%). После лечения Биовестином нормализовалась консистенция стула: кашицеобразный и полуоформленный стул отметили 30% больных, оформленный 70% больных (исходно 70% жидкий, кашицеобразный и полуоформленный, 10% -твердый)

Увеличилось время транзита карболена по пищеварительному тракту: до лечения карболеновая проба составила 19,1 часа, после окончания лечения ~ 24,5 часа. У 1 пациентки с СРК с преобладанием запора время карболеновой пробы после лечения составило 24 часа (исходно 72 часа), но необходимо отметить, что в схему терапии входил прокинетик Перистил .

Выявлялась тенденция к положительным сдвигам в составе микрофлоры толстой кишки: уменьшилось число больных с неполноценной и гемолизирующей кишечной палочкой, уменьшилось количество условно-патогенных энтеробактерий, отмечается увеличение количества облигатной флоры (бифидо" и лактобактерий) у большинства больных, однако продолжали выявляться грибы рода Кандида, гемолизирующие кишечная палочка и энтерококки, золотистый стафилококк. Однако, констатировано увеличение количества больных с менее выраженной степенью дисбактериоза.

Методом газо -жидкостного хроматографического анализа были исследованы короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) в кале до и после курса приема препарата "Биовестин - лакто" .

По результатам исследования абсолютного содержания отдельных КЖК и их суммарного количества в кале наблюдается тенденция к снижению абсолютного содержания КЖК в кале (как отдельных кислот, так и их суммарного количества) после лечения Биовестином..

При исследование относительного (частотного) содержания КЖК выявлено, что в удельном содержании кислот исходно доминирует пропионовая кислота, изомасляная, изовалериановая, изокапроновая, при снижении доли уксусной и масляной, что свидетельствует

о нарушенном анаэробно-аэробном равновесии. После лечения наблюдаются разнонаправленные изменения в относительном содержании кислот в сторону формирования нормопрофиля.

Проведен анализ относительного содержания трех основных кислот: уксусной, пропионовой и масляной, до и после лечения "Биовестин - лакто". У 1 пациентки, страдающей синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора, исходно констатировано резкое увеличение доли уксусной кислоты при снижении долей пропионовой и масляной кислот, что приводило к смещению значений анаэробного индекса в сторону слабоотрицательных значений. В основной группе изменения наблюдались в увеличении относительного содержания пропионовой и масляной кислот, что приводило к смещению значений анаэробных индексов в сторону резкоотрицательных значений. Анализ анаэробных индексов свидетельствовал об изменении окислительно-восстановительного потенциала среды: как было отмечено выше, наблюдается тенденция к выравниванию данного параметра.

Побочных реакций не отмечено ни у одного пациента. Препарат "Биовестин" хорошо переносился.

Таким образом, "Биовестин - лакто" представляет собой эффективный препарат для комплексного лечения хронической патологии кишечника, сопровождающейся синдромом дисбактериоза. Клинические проявления дисбактериоза после 30-ти дневного курса лечения "Биовестин - лакто" были купированы или значительно уменьшились в 90% случаев.

Нормализовалось время транзита по пищеварительному тракту.

Выявлена тенденция к положительным сдвигам в составе экосистемы толстой кишки:, происходит изменение метаболической активности толстокишечной микрофлоры и родового состава микрофлоры. Отмечается тенденция к нормализации анаэробно-аэробных взаимоотношений, происходит изменение внутриполостного окислительно-восстановительного потенциала в сторону нормальных значений.

"Биовестин - лакто" характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций.

Применение пробиотиков для коррекции микробиоциноза в акушерско-гинекологической практике.

Итак, важную роль в поддержании физиологического статуса женских гениталий выполняет вагинальная микрофлора, главным представителем которой является палочка Додерлейна, отождествляемая в настоящее время с видом L.acidophilus и L. fermentum. Но в последние годы все чаще встречаются случаи нарушения нормального состава вагинальной микрофлоры, что выражается в исчезновении специфических высокоактивных бактерий-антагонистов и замене их на представителей патогенных и условно-патогенных видов. Причинами дисбактериоза влагалища являются острые и хронические воспалительные заболевания гениталий, возрастные кольпиты и вульвовагиниты, обусловленные гормональными нарушениями, а также поступление в организм антибактериальных и других лекарственных препаратов, отрицательно воздействующих на микрофлору организма, отрицательные воздействия экологических факторов внешней среды. Сформировавшийся дисбактериоз поддерживает патологические процессы в полости влагалища, которые в свою очередь утяжеляют течение и затрудняют лечение заболеваний шейки матки и влагалища, матки и ее придатков. Дисбактериоз может препятствовать наступлению беременности, осложнять течение наступившей беременности и родов, а после них создавать реальную угрозу гнойно-септических осложнений у матери и ребенка. Все это свидетельствует об актуальности мероприятий, направленных на санацию полости влагалища у гинекологических больных и беременных.

Раньше с этой целью использовали различные химические антисептические средства или антибиотические средства (фурацилин, риванол, эмульсия синтомицина и стрептоцида и другие), которые давали временный положительный эффект. Действуя в равной степени против микроорганизмов как патогенной и условно-патогенной, так и резидентной бактериальной микрофлоры влагалища, они вызывают вторичный дисбактериоз. Кроме того, эти препараты нередко вызывают аллергические реакции, так как дисбиозы часто сопровождаются сенсибилизацией организма.

С целью коррекции вагинального микробиоциноза в последние годы предлагается использовать бактерийные препараты кислотопродуцирующей группы, действующим началом которых являются живые культуры бифидо - и лактобактерий различного видового состава. Существенным преимуществом биопрепаратов перед химиотерапевтическими является их полная физиологичность и отсутсвие побочного действия (13, 246).

Механизм лечебного действия бактерийных препаратов основан на использовании их антагонистической, конкурирующей активности в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и функциях бифидо - и лактобактерий в организме женщины. Также считается, что в механизме лечебного действия бактерийных препаратов имеет место стимуляция собственной эндогенной микрофлоры и стимуляция местного иммунитета влагалища (204, 249, 250).

Было показано, что L. Acidophilus ("Ацилакт"), L.plantarum SP-A3 ("Лактобактерин"), и B. adolescentis MC-42 ("Бифибумбактерин", "Биовестин") наиболее активны в отношении стрептококков В и стафилококков, а также энтеробактерий родов Proteus, Esherichia и Citrobacter, но мало активны в отношении грибов рода Candida и энтерококка (19). B. adolescentis MS-42 активен в отношении шигелл Флекнера и Зонне, что позволяет расширить показания для применения этого вида бактерий. Использование перечисленных препаратов было эффективно у 82,4% гинекологических больных против 37,5% больных, лечившихся без применения бактерийных препаратов, и у 76,5% беременных из группы риска по возникновению инфекции против 43,5% из группы контроля.

В отношении грибов рода Candida, гарднерелл и мобилонкус эффективно применение ассоциации Bacillus subtilis и Bacillus licheniformis-31 ("Биоспорин") (251).

Мартикайнен З. М. показала ведущую роль коринебактерий в запуске механизмов восстановления микробиоценоза слизистой гениталий в раннем послеродовом периоде и рекомендует часто встречающиеся виды генитальных "макрокоринеформ" С. гр.1-2, C.aquaticum, C. mitutissimum для создания новых бактерийных препаратов (252).

Ведутся разработки по созданию удобных для применения форм бактерийных препаратов – свечи (13), а также разрабатываются новые биологически активные бифидо- и лактосодержащие пищевые добавки**.**

На основе лактобактерий вагинального происхождения создан препарат "СолкоТриховак" для системного применения. Он представляет собой суспензию из убитых лактобактерий. При этом используется иммуностимулирующее воздействие лактобактерий, связанное с наличием в составе их клеточной стенки компонентов пептидогликана и тейхоевых кислот, стимулирующих местный иммунитет влагалища. При применении препарата клиническое выздоровление наступает у 82-96% больных с хроническими рецидивирующими белями, что сопровождается значительным повышением числа нормальных лактобацилл, выраженным снижением величины pH и нормализацией степени чистоты влагалищного секрета [204]. "СолкоТриховак" эффективен при лечении БВ, неспецифических бактериальных вагинитов и трихомонадных кольпитов.

Ведутся разработки по созданию бактерийных препаратов, содержащих лактобациллы с улучшенными адгезивными, перекисьобразующими и другими свойствами, выведенные с помощью генной инженерии. Также возможно использование генетически выведенных авирулентных видов кишечной палочки для лечения инфекций мочевыводящих путей [246].

Среди пищевых добавок успешно используются в акушерско-гинекологической практике для местного и перорального применения "Биовестин", содержащий B. Adolescentis MC-42, "Биовестин-лакто", содержащий бифидо - и лактобактерии, и продукты, содержащие живые бифидобактерии: "Бифилин-М", "Бифилин" и "Кисломолочный бифидумбактерин", выпускаемые НПФ "Био-Веста"[249].

Женщинам репродуктивного возраста для коррекции микробиоценоза влагалища и кишечника рекомендуется использовать сочетание этих продуктов:

- для местного применения – "Биовестин-лакто",
- для перорального-"Биовестин" и продукты "Бифилин-М", "Бифилин".

Бифидобактерии штамма Adolescentis MC-42, содержащиеся в указанных продуктах, устойчивы к воздействию терапевтических доз 8 антибиотиков: стрептомицина, мономицина,

оксациллина, гентамицина, левомицетина, канамицина, полимиксина и бензилпенициллина, что позволяет успешно их применять на фоне лечения перечисленными антибиотиками ([67). Нами проведено клиническое испытание лечебно-профилактической пищевой добавки “Биовестин-лакто” для восстановления микробиоценоза влагалища после эндо - и парацервикального лечения антибиотиками женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями матки и ее придатков. Исследования проводили на базе 5 МДКСБ каб. «Планирования семьи» под руководством врача-акушера высшей категории Логиновой Р.С.

При этом получен положительный клинический эффект у 100% лечившихся женщин, причем у 65% из них уже после 2-3 процедур. Через 3-4 недели во втором курсе лечения “Биовестин-лакто” нуждалось 15,3% женщин. Через 3 месяца положительный клинический эффект сохранялся у 92,3%, а через 6 месяцев - у 53,8%женщин (см. таблицу 21).

Табл. 21

Сравнительная эффективность лечения "Биовестином" и "Биовестин-лакто".

	Клиническое улучшение после	Клиническое улучшение после 1 курса	2 курс пробиотиками	Положительный клинический эффект через		Использование солкотрих.
				3 мес.	6 мес.	
"Биовестин-лакто"	2-3 процедур	100%	15,3%	92,3%	53,8	2,56
"Биовестин"	4-5 процедур	92,9%	21%	78,5%	28,5	14,2
контроль				40%		

Из 52 женщин, лечившихся "Биовестином" и "Биовестин-лакто", перед лечением антибиотиками у 13 обнаруживались споры гр. Candida: у 3 (23%) из них кандидозная инфекция активизировалась, у 7 женщин (53,8%) споры гр. Candida исчезли. У 5 женщин из 39, у которых не было указания на грибковую инфекцию, появились споры гриба Candida (12,8%). Поэтому вопрос о спорах грибка Candida в анализах как противопоказание к лечению "Биовестином" и "Биовестин-лакто" спорный и требует дальнейшего изучения

На основании исследований была разработана методика местного использования "Биовестин-лакто": достаточно использовать 2 мл препаратов для орошения влагалища без применения предварительных ванночек из дезинфицирующих (содовых) растворов и тампонов. Для достижения положительного эффекта достаточно проведение 5 процедур.

Эффективность "Биовестина" и "Биовестин - лакто" при лечении хламидийной инфекции проводили на кафедре акушерства и гинекологии Российского Государственного медицинского университета под руководством к.м.н. Л. Н. Богинской.

В настоящее время хламидиозные инфекции являются причиной многих заболеваний урогени-тдьиой системы и высеваются в 85% случаев. В соответствии с современной точкой зрения лечение хламидиоза исходит только из применения антибактериальных препаратов, а именно антибиотиков, в меньшей степени иммунокорректирующей терапией, и внедрение в практику медицинской деятельности "Биовестина" и "Биовестин - лакто" является элементом нового подхода, позволяющего достичь более эффективной терапии.

Из 110 взрослых больных, получавших антибактериальную терапию по поводу хламидиоза, 25-ти больным проводилась стандартная терапия антибиотиками, 60 больным одновременно с антибиотиком назначали "Биовестин - лакто" и 25 больным "Биовестин" per os no 6 мл 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 21 дня наряду с интравагинальным орошением раствором 6 мл бактериального препарата в 10 мл стерильной ваты на протяжении 10 дней. Больным проводилось бактериологическое исследование мазка из vagina по стандартной методике.
В результате проведенного исследования применение БАД "Биовестин" и "Биовестин - лакто" на ряду со стандартной антибактериальной терапией позволяет достичь более эффективных результатов в лечении урогенитальных инфекций.

Необходимо отметить, что в ряде случаев (у 5 пациентов), у которых высевались грибы Candida, на фоне лечения "Биовестин - лакто" наблюдалось обострение молочницы, что является элементом указывающим на необходимость применения в этих случаях другого препарата данного ряда, не содержащего лактобактерий – "Биовестина".
Таким образом, положительные результаты применения "Биовестина" и "Биовестин - лакто" в комплексной терапии урогенитальных инфекций дает возможность рекомендовать данные БАД, содержащие бифидо - и лактобактерий, в поликлинической и госпитальной практике.

Исследования эффективности "Биовестин - лакто" при лечении хламидийной инфекции, проводимые на кафедре педиатрии ФУВ Новосибирской медицинской академии к.м.н. Т.П. Крук под руководством прф. С.М. Гавалова показали, что использование "Биовестин - лакто" при лечении больных с УГХ не только нормализовало микробиоценозы желудочно-кишечного и урогенитального тракта пациентов, положительно повлияло на состояние иммунной системы, но и способствовало восстановлению структурных изменений на клеточном уровне.
Дисбиотические нарушения в УГТ до начала курса терапии биовестин-лакто были отмечены у 30,3% (10) больных. Структура дисбиоза была представлена: превышением уровня (10', 10'): Stafilococcus haemolyticus -6 пациентов, Streptococcus faecalis- 3, E coli — 1. По окончании лечения дисбиотические изменения определялись всего у 2 (6,1%) больных.
В исследованиях принимало участие 11семей (33 чел: 11 матерей, 7 отцов, 13 девочек и 2 мальчика) из очагов урогенитального хламидиоза.

Дисбиотические нарушения в УГТ до начала курса терапии "Биовестин - лакто" были отмечены у 30,3% (10) больных. Структура дисбиоза была представлена: превышением уровня (10', 10'): Stafilococcus haemolyticus -6 пациентов, Streptococcus faecalis- 3, E coli — 1. По окончании лечения дисбиотические изменения определялись всего у 2 (6,1%) больных.

Значительной оказалась и положительная динамика изменения уровня S Ig A в урогенитальных смывах. До применения "Биовестин - лакто" S Ig A определялся только у каждого пятого больного и то в низких количествах. После лечения было зафиксировано незначительное усиление синтеза S Ig A у каждого 2 больного, но у половины больных сохранялось отсутствие S Ig A в смывах. Это можно объяснить как небольшими сроками применения "Биовестин - лакто" (21 день), так и сохраняющимися структурными нарушениями в эпителиальных клетках.

Для исследования действие "Биовестин - лакто" на клеточном уровне оценивали динамику цитологических параметров клеток плоского эпителия и нейтрофилов в урогенитальных секретах у 11 матерей и 11 девочек. До лечения клетки плоского эпителия.располагались в основном пластами, наряду с нечеткостью клеточных границ и изменением формы клеток определялись гипохромия цитоплазмы и ядер. Преобладали альтеративные изменения: везикулизац ия цитоплазмы в сочетании с изменениями размеров клеток. В 71,6% обнаруживались эпителиоциты с характерными изменениями, свойственными для хламидийных поражений. В подавляющем большинстве на клетках локализовалась скоплениями кокковая или смешанная флора.
Положительное влияние "Биовестин - лакто" на клетки плоского эпителия вагины и уретры проявилось в увеличении их общего числа в 1,3-1,4 раза. Возросло количество эпителиальных клеток без признаков деструкции у матерей — в 11,6 раза, у девочек — в 1,2 раза, с одновременным снижением СПД в 1,5 и 1,3 раза. Но следует отметить, что полного восстановления индексов деструкции эпителиальных клеток не происходило. Качественная характеристика клеток плоского эпителия под влиянием "Биовестин - лакто" также значительно менялась.
Синхронно с затуханием воспалительной реакции в УГТ происходила "перестройка" эпителия. Следует отметить, что уровень альтеративных и дистрофических процессов в клетках плоского эпителия заметно снижался, но полностью не восстанавливался.
Нейтрофилы до лечения были преобладающими клетками в урогенитальных секретах. Располагались они скоплениями, имели нечеткие очертания и вакуолизированную, часто разрушенную цитоплазму. Нейтрофилы активно участвовали в фагоцитозе и в ряде случаев наблюдались остатки их цитоплазмы, «нафаршированные» микрофлорой. После лечения препаратом уровень нейтрофилов в секретах снизился в 2,9 и в 1,6 раза соответственно. Нечеткость клеточных границ и изменение формы клеток была отмечена лишь в единичных случаях. Снижались и показатели деструктивных процессов, но более медленно, чем в эпителиальных клетках. Полного

восстановления структуры нейтрофилов также не происходило, что можно связать с небольшими сроками назначения "Биовестин - лакто".

Все это позволяет дать положительную оценку препарата "Биовестин - лакто" и рекомендовать его применение в семьях с УГХ. Целесообразны более длительные курсы (более 3-х недель) применения данного препарата.

Литяева Л.А. подтвердила этиологическую роль дисбактериоза кишечника и влагалища в возникновении заболеваний новорожденных. Среди беременных из группы риска по возникновению инфекционно – воспалительных заболеваний у новорожденных, которую составили женщины, страдающие неспецифическими кольпитами, гестозами, угрозой прерывания беременности, пиелонефритом, у 98,7% выявлен дисбактериоз влагалища 2 и 3 степени и у 100% дисбактериоз кишечника 2 и 3 степени. Это послужило основанием для проведения беременным из группы риска коррекции микрофлоры влагалища и кишечника одновременно в сочетании с комплексным иммуноглобулиновым препаратом (КИП), что значительно уменьшило частоту осложнений в течении беременности, родов и послеродового периода у женщин и в 3,5 раза снизило частоту инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных [222,223] по сравнению с группой нелеченных женщин. На основании проведенных исследований была выявлена «группа риска» беременных, которым рекомендуется лечение пробиотиками и иммуномодуляторами.

К “группе риска”, подлежащей предродовой подготовке иммунокорректирующими препаратами и эубиотиками, подлежат следующие женщины:

1. Беременные женщины, которые в период беременности имели:
- - неспецифические кольпиты;
- - острые вирусные и бактериальные инфекции;
- -обострение хронической патологии кишечника, печени, поджелудочной железы;
- - заболевания почек и мочевыводящих путей;
- - обострения хронической патологии органов дыхания и ЛОР - органов;
- - дисбактериоз кишечника;
- - аллергические заболевания;
- - антибактериальную, гормональную терапию;
- - гестоз (нефропатия);
- - анемия;

2. Беременные, которым планируется абдоминальное родоразрешение;
3. Роженицы (родильницы) “группы риска”:
   при осложненных родах (длительность безводного периода более 6 часов,
- длительность родового акта более 16 часов);

4. Беременным повышенного риска по невынашиванию беременности, из влагалищного выделяемого которых высевается патогенная и условно - патогенная флора, а степень бактериальной зараженности половых путей превышает 10^8 КОЕ/мл (18, 19).

Известно, что в естественных условиях представители микрофлоры кожи растут микроколониями, образуя на поверхности кожи биопленку различной толщины. На коже молочных желез основу биопленки создают колонии стафилококков, коринебактерий и микрококков. Наибольшая плотность этих микроорганизмов обнаруживается на соске, на два порядка меньше – на ареоле, наименьшая – на коже вокруг ареолы. Они фиксируются к строго определенным рецепторам кожи. У беременных женщин преобладают стафилококки, а количество коринебактерий и микрококков снижается. У родильниц в микробиоценозе появляются стрептококки, энтерококки и грибы – бактерии, несвойственные данному биотопу. Это происходит в результате обмена микрофлоры между матерью и ребенком.

У женщин, принимавших антибиотики в прошлом на протяжении 5 лет, на коже молочных желез наблюдается дисбиоз, характеризующийся появлением бактерий семейства Enterobacteriaceae и грибов Aspergillus. У беременных женщин, принимавших антибиотики, увеличивается число стафилококков, устойчивых к пенициллину, метициллину, тетрациклину, эритромицину, линкомицину. Наибольшее число резистентных штаммов наблюдается по отношению к эритромицину и линкомицину (224, 225, 223).

В первые трое суток у родильниц нередко возникают трещины сосков. Через повреждения кожи и молочные ходы инфекция легко распространяется и вызывает лактационный мастит. Становится понятно, что наличие дисбактериоза кожи молочных желез представляет риск для развития послеродовых маститов у родильниц и инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных (стоматит, диарея). Использование пробиотиков в виде аппликации на сосок и ареолу, проводимые по 3 раза в день за неделю до родов, корректируют микробиоценоз молочных желез.

Таким образом, формирование микробиоценоза новорожденного находится в тесной связи и зависит от микробиоценоза матери, способствуя его нормальному формированию или создавая предпосылки для развития дисбактериоза. Формирование микробиоценоза новорожденного зависит и от способа родоразрешения женщины: наибольшие нарушения микробиоценоза возникают у детей, родившихся путем кесарева сечения (18). Пероральное введение материнских штаммов бифидобактерий новорожденному в первые часы его жизни предотвращает патологическую колонизацию кишечника и благотворно влияет на течение периода адаптации у него.

В связи с вышеизложенным необходимо отметить, что в настоящее время одним из реальных резервов снижения частоты осложнений в акушерской практике является совершенствование дородовой помощи с акцентом на выявление и коррекцию дисбиотических состояний, профилактику и лечение скрытого инфицирования не только у всех беременных на протяжении всего срока гестации (216), а также у тех женщин, которые планируют зачатие с целью деторождения (68). Обследованию на наличие БВ и соответствующему лечению подлежат все женщины, которым предстоит оперативное вмешательство или инвазивная диагностическая процедура при гинекологических заболеваниях, а также медицинский аборт (227).

Педиатрическая практика

Наиболее часто в педиатрической практике в лечебно-профилактических целях назначают пробиотики.

Целесообразность их использования можно показать на примерах испытания "Биовестин - лакто", и «Биовестина», проведенных в различных клиниках России.

«Биовестин - лакто» применяли в условиях стационара областной больнице г. Новосибирска под руководством главного гастроэнтеролога области, врача высшей категории Н.В. Лесневской у детей с различной гастропатологией, сопровождающейся выраженным дисбактериозом. Нарушения микробиоценоза у больных до лечения отмечались по двум, трем и более показателям, характеризующимся дефицитом бифидофлоры, кишечной палочки, лактобактерий, а также наличием условно-патогенной флоры (Cytrobacter, Klebsiella и др.). Кроме нарушений микробного пейзажа у поступающих детей были отмечены изменения со стороны копрологических показателей.

Названный препарат применяли как в случае документированного дисбактериоза (наличие той или иной условно-патогенной флоры, нарушение соотношения микробной флоры), так и без документации, поскольку факт нарушения микробного пейзажа является доказанным при:

- гельминтозах и паразитозах;
- язвенной болезни;
- гастро-дуоденитах типа Б;
- хронических панкре**а**титах;
- длительном применении антибактериальных препаратов;
- клинических витаминодефицитах и иммунодефицитах;
- однообразном питании;
- рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях.

Таким образом, круг назначения «Биовестин-лакто» на фоне активной терапии был довольно широк. Назначаемые дозы зависели не столько от возраста, сколько от клинической ситуации.

Препарат рекомендуем назначать:

- при гельминтозах, паразитозах, клинически выраженных витамино- и иммунодефицитах, частых вирусных и бактериальных инфекциях - в дозе 0,5-1 мл 3 раза в день в течение 2-3 недель. повторный курс через 5-6 месяцев;

- при язвенной болезни, холангиохолециститах, панкреатитах - в дозе 2-3 мл 3 раза в день в течение 4-5 недель, повторный курс через 3-4 месяца;

- при энтероколитах, болезни Крона - в дозе 4-5 мл 3 раза в день в течение 6-8 недель, повторный курс через 2-3 месяца.

Использование препарата «Биовестин - лакто» при различных выше отмеченных состояниях способствовало более быстрому купированию симптомов заболевания, уменьшению диспепсических явлений, астенических жалоб, интоксикации, снижению болевого абдоминального синдрома, улучшению аппетита и общего состояния. Микробный пейзаж имел явную тенденцию к нормализации. Бифидобактерии обнаруживались в более высоких разведениях, чем у детей, не принимавших препарат, а условно-патогенная флора не обнаруживалась уже через две недели после начала приема препарата.

При использовании «Биовестин-лакто» в случае респираторных вирусных и бактериальных заболеваний ускорялось выздоровление и предупреждались рецидивы.

При паразитозах назначение «Биовестин-лакто» позволяло уменьшить длительность применения противопаразитарных препаратов, что особенно важно для детей младшего возраста, т.к. противопаразитарные препараты обладают высокой токсичностью.

На кафедре пропедевтики детских болезней Челябинской медицинской академии под руководством д.м.н., проф. Узуновой А.Н. для изучения эффективности применения биологически активной добавки Биовестин у детей с патологией дистальных отделов желудочно-кишечного тракта проведено обследование 20 больных в возрасте от 2 до 14 лет.

Все наблюдаемые больные были обследованы по единой программе, которая включала общеклинические исследования, изучение биохимических параметров крови, проведение реакции Требуле, ультразвуковое обследование органов брюшной полости, эндоскопические и функциональные методы диагностики патологии отделов органов пищеварения. Исследование микробиоценоза кишечника проводилось биологическим методом до начала лечения и после 10-14-дневного применения «Биовестина». Для уточнения характера патологического процесса в дистальном отделе кишечника всем больным проводилась ректоманоскопия по общепринятым правилам.

Ведущим в клинике был синдром кишечной диспепсии, который регистрировался у 90% больных, у 70% обследованных детей отмечался болевой синдром. У 2-х детей была выявлена железодефицитная анемия. У 75% больных было обнаружено нарушение состава кишечной микрофлоры различной степени выраженности. По данным ректоманоскопии катаральный проктосигмоидит встречался в 75% случаев, катарально-фоллекулярный проктосигмоидит – 25% случаев.

Препарат «Биовестин» назначался всем больным в комплексе терапии в дозе 1-3 мл два раза в день за 20 мин до еды в течение 14 дней независимо от степени дисбактериоза. В процессе лечения болевой синдром купировался у всех детей в течение первых 5 дней наблюдения, к концу 2 недели исчезли диспепсические жалобы, отмечалось улучшение микробиологического спектра кишечной микрофлоры, нормализация показателей красной крови без терапии железосодержащими препаратами. Побочных эффектов от проводимой терапии отмечено не было.

Таким образом установлено, что использование бифидосодержащего препарата "Биовестин" в комплексе терапии детей с дистальными колитами оказывает положительной воздействие на динамику клиническим симптомов со стороны органов пищеварения, копрологических данных и микробного пейзажа кишечника.

Исследование эффективности применения "Биовестин - лакто" для лечения детей с установленным дисбактериозом 2 степени, проводимые в институте педиатрии и детской хирургии МЗ РФ под руководством зав. клинико-диагностическим отделением к.м.н., проф. Деевой Т.Ф. показало, что после применения биологически активной добавки "Биовестин-лакто" явления дисбиоза исчезли, у детей отмечалась хорошая прибавка в весе. После отмены препарата стул у всех был стойко оформленным. Бактериологическая санация или резкое снижение условно-патогенных микробов наступила у всех детей.

Таким образом, получена хорошая положительная динамика на фоне применения биологически активной добавки "Биовестин-лакто".

Исследования эффективности биологически активной добавки «Биовестин-лакто», проводимые в детской городской клинической больницы №3 им Н.Ф.Филатова (г. Москва) под руководством зав. педиатрическим отделением Заянчковской И.Б, касались терапии детей 1 года жизни с дисбиозом кишечника.

Высокая степень риска развития дисбактериоза кишечника с элиминацией бифидо- и лактофлоры отмечена с перевода младенцев на раннее искусственное вскармливание, а также при длительном введении в организм антибиотиков.

Было обследовано более 50 детей с диагнозами: диспепсия, колиэнтериты и энтериты, аллергические состояния и гнойно-септические заболевания новорожденных.

Проведенный анализ показал в 50% случаев полное отсутствие бифидо- и лактобактерий при увеличении содержания условно-патогенных энтеробактерий: протея, клебсиелл, цитробактера. Реже выявлено резкое снижение общего количества нормальных эшерихий до единичных экземпляров.

Проведенные нами исследования показали необходимость применения пробиотиков.

Этим детям был предложен жидкий концентрат бифидобактерий и лактобактерий "Биовестин-лакто".

Под наблюдением находились более 50 детей 1-го года жизни . Препарат назначался: детям от 0 до 3 месяцев в дозе 2 мл х 2 раза в день; от 3 месяцев до 1 года в дозе 3 мл х 3 раза в день в течение 30 дней.

Во время приема препарата практически у всех детей отмечалось улучшение состояния. Дети становились спокойнее, исчезали жалобы на понос, запор, вздутие в животе.

При бактериологическом обследовании фекалий после курса "Биовестина-лакто" . увеличивается содержание бифидобактерий до 10^8 - 10^9 КОЕ/г и лактобактерий до 10^6 -10^7 КОЕ/г, исчезает гемолитическая микрофлора, условно-патогенные грамотрицательные палочки (представители рода Proteus, Klebsiella, Citrobacter, Pseudomonas).

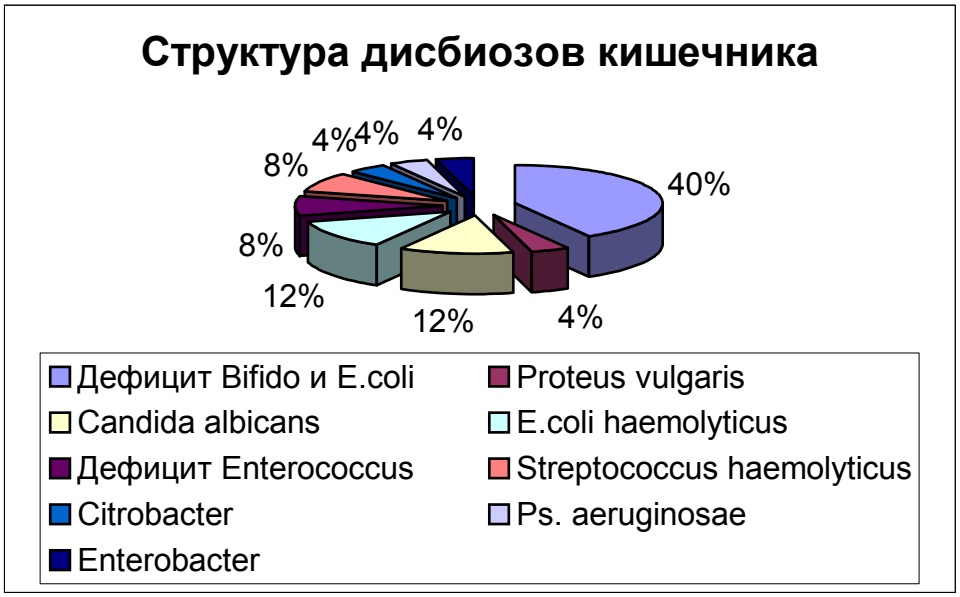
Снижается уровень обнаружения золотистых стафилококков.

Все эти факторы служат показанием к применению "Биовестин-лакто" детям с нарушением микробиоценоза кишечника, в том числе и первого года жизни.

Исследрвания эффективности применения "Биовестин - лакто" при заболеваниях урогенитальным хламидиозом, проведенные на кафедре педиатрии ФУВ НМА к.м.н Крук Т.П. под руководством д.м.н., проф. Гавалова С.М. показали, что пробиотики нормализуют как кишечный, так и генитальный микробиоценозы. По ходу исследрвания определяли дисбактериозы в 11семьях (33 чел: 11 матерей, 7 отцов, 13 девочек и 2 мальчика) из очагов урогенитального хламидиоза.

При первичном бактериологическом исследовании фекалий обнаружены следующие изменения: дисбиоз был выявлен у 86,2% (25) пациентов, при этом редукция облигатных представителей - бифидо- и лактобактерий определялась у 40,0% пациентов. У остальных больных (60%) редукция бифидо- и лактофлоры сочеталась с увеличенным количеством условно-патогенной микрофлоры: Candida albicans (12%), гемолитической E coli (12%), Str. haemolyticus (8%), Proteus vulgaris (4%), Ps. aeruginosae (4%), Citrobacter sp.(4%), Enterobacter sp.(4%), снижением энтерококков (8%). После окончания терапии с использованием "Биовестин-лакто" дисбиоз определялся только у 10,3% (3) пациентов (рис.10). Следует отметить, что уровень бифидобактерий полностью восстановился у всех больных, а дисбиотические изменения выражались лишь в снижении уровня нормально ферментирующей E Coli на 1 – 2 порядка.

Дисбиотические нарушения в УГТ до начала курса терапии "Биовестин-лакто" были отмечены у 30,3% (10) больных. Структура дисбиоза была представлена: превышением уровня (10^5, 10^6): Stafilococcus haemolyticus – 6 пациентов, Streptococcus faecalis- 3, E coli – 1. По окончании лечения дисбиотические изменения определялись всего у 2 (6,1%)больных.



Структура дисбиозов кишечника.

Рис. 10

Таким образом, использование "Биовестин-лакто" при лечении больных с урогенитальными хламидиозами нормализовало микробиоценозы желудочно-кишечного и урогенитального тракта пациентов, что положительно влияло на процесс выздоровления пациентов.

Необходимо отметить, что эубиотики являются прекрасным профилактическим средством ОРВИ, особенно в детском возрасте. Примером может служить наш небольшой эксперимент, проведенный в одной группе детского комбината п. Краснообск под руководством педиатра - аллерголога Носовой Т.А.

Необходимость снижения заболеваемости в детских дошкольных учреждениях - одна из важнейших задач профилактической медицины. На первое место в решении этой задачи выходят неспецифические средства профилактики ОРВИ и кишечных инфекций. Из литературы известно, что нормализация микрофлоры желудочно-кишечного тракта приводит к стимуляции неспецифического иммунитета, что проявляется в уменьшении простудных заболеваний у детей. В последнее время широкое распространение получили препараты и продукты питания, содержащие представителей нормальной микрофлоры человека, чаще всего бифидобактерии.

Жидкий концентрат бифидобактерий МС-42 использовали для оздоравливания детей детского комбината №5 п. Краснообск Новосибирской области.

Дети принимали Биовестин по 1 мл. 2 раза в день за 30 мин. до еды в течение месяца.

В исследовании участвовали 24 ребенка, из них - 5 человек - из группы ЧДБ (часто и длительно болеющие дети), 2 - с атопическим дерматитом, 2 ребенка только начали посещать детский сад (период адаптации).

После месячного использования "Биовестина" ("жидкого концентрата бифидобактерий") в рационе детей посещаемость детского учреждения возросла в среднем на 28,5%.

Таким образом, жидкая форма препарата «Биовестин-лакто» показала эффективность при использовании ее в педиатрической практике для лечения многих заболеваний, сопровождающихся дисбактериозом и может быть рекомендована в лечебных и профилактических целях у детей с патологией, сопровождающейся дисбактериозами.

Инфекционные заболевания

Рассматривая выше связь дисбактериоза с инфекционными заболеваниями человека, мы показали, что качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника после перене-

сенных ОКИ имеют декомпенсированный характер, что негативно отражается на состоянии больного.

Таким образом, использование бактерийных биологических препаратов (ББП) в комплексной терапии ОКИ патогенетически обосновано и рассматривается как один из путей повышения эффективности специфического лечения. При этом, благодаря коррекции нарушенной экологии микробов кишечника не только нормализуется функция ЖКТ, но и восстанавливается эубиоз других биотопов, ликвидируется вторичный иммунодефицит, сопровождающий дисбактериоз (54).

В лечении больных ОКИ (шигеллезом, протеозом и др. инфекциями), нередко возникают затруднения при выборе терапевтических средств, назначение которых необходимо для бактериологической санации, так как предшествующая антибактериальная терапия не привела к элиминации возбудителя. В этой ситуации выбор в первую очередь падает на пробиотики.

В терапии 20 детей в возрасте с 7 месяцев до 5 лет, больных кишечными инфекциями и продолжавших после курсов антибактериальной терапии и использования специфических бактериофагов при бактериологических исследованиях испражнений многократно выделять возбудителей кишечных инфекций, использовали БАД «Биовестин-лакто», производства ООО «БиоВеста», г. Новосибирск. Исследования проводили в детском инфекционном отделении МОНИКИ (Москва) под руководством д.м.н., проф. Феклисовой Л.В.

У 10 больных, в возрасте от 1 года до 5 лет перенесших сальмонеллез (6) или шигеллез (4) в среднетяжелой и легкой форме, возбудитель (соответственно сальмонелла тифимуриум или шигелла Зонне) обнаруживался в 3-6 бактериологических анализах фекалий при нормализовавшихся испражнениях.

У 10 воспитанников дома ребенка в возрасте от 7 месяцев до 1,5 лет в течение 2 месяцев наблюдался неустойчивый стул, а при бактериологических исследованиях фекалий упорно выделяли протей мирабилис (на протяжении 5-6 анализов). Проведение 2 курсов колипротейным бактериофагом оказалось безуспешным.

Указанным 20 больным была применена биологически активная добавка - "Биовестин-лакто", представляющая собой жидкую микробную массу бифидобактерий штамма B. adolescentis MC-42, B. bifidum 791 и лактобактерий L. plantamm 8 РАЗ, в дозе 0,5 мл х 2 раза в сутки детям до года и по I мл х 2 раза в сутки детям от 1 до 3 лет в течение 10 дней.

После отмены стул у всех был стойко оформленным. Бактериологическая санация наступила у 12 из 20 детей, в одинаковом числе случаев при обнаружении патогенных и условно-патогенных микробов.

Таким образом, применение биологически активной добавки "Биовестин-лакто" способствует элиминации упорных бактериовыделителей, перенесших кишечную инфекцию, в целом в 60% случаев.

Механизм действия пробиотиков изучен недостаточно и в этой связи существует несколько мнений по поводу целей применения пробиотиков. По мнению А.А. Воробьева с соавторами (29), применение эубиотиков для коррекции дисбиозов при острых и хронических заболеваниях и дисфункциях ЖКТ является типичным примером заместительной терапии.

В то же время Румянцев (27) считает, что использование пробиотиков в комплексной коррекции дисбактериозов, и в т.ч. проявляющихся при ОКИ, является средством, обеспечивающим условия для восстановления собственной аутохронной микрофлоры.

Однако назначать ББП следует не только в соответствии с качественными и количественными изменениями в микрофлоре кишечника, но и с учетом характера и фазы основного заболевания (1). Так, колисодержащие биологические препараты (колибактерин, бификол и др.), учитывая их выраженный стимулирующий эффект, целесообразно назначать больным с затяжным течением заболевания (например, затяжным течением дизентерии). Средний курс терапии - 7 дней (по окончании этиотропного лечения) по 5 доз 2 раза в сутки (179,180).

Препараты, содержащие бифидобактерии, гораздо шире используются в детской практике при лечении ОКИ и дисбактериозов кишечника, развивающихся на фоне других заболеваний. У взрослых бифидосодержащие препараты назначаются больным с профилактической целью или в тех случаях, когда по характеру заболевания лучше воздержаться от назначения колисодержащих биологических средств (1).

Широко используются при дисбактериозах кишечника и лечении ОКИ лактосодержащие биологические препараты. Они с успехом применяются при ОКИ как бактериального, так и вирусного характера. Учитывая высокую антибиотикорезистенотность лактобактерий, их актуально использование также совместно с антибактериальными препаратами в тех случаях, когда последние нельзя отменять (1). Это же относится и к бифидосодержащим препаратам на основе бифидобактерий вида B. Adolescentis.

Наиболее перспективными в терапии дисбактериозов, в т.ч. протекающих на фоне или вызванных ОКИ, являются комбинированные ББП. Поиск, разработка и использование новых препаратов, прежде всего этой группы, а также включающих иммуномодуляторы, факторы, повышающие естественную резистентность (иммуноглобулины, лизоцим и др.), тем самым способствующие более эффективному действию бактерий – крайне актуален и необходим (29,181).

Колибактерин достаточно эффективен у детей старше 1-2 лет при затяжном течении дизентерии Флекснера и Зонне, а также при длительном бактериовыделении после перенесенной дизентерии. Бифидумбактерин назначался авторами у больных сальмонеллезом, кишечной инфекции неустановленной этиологии, стафилококковом энтероколитом, коли инфекции при затяжном кишечном процессе и бактериовыделении после нормализации стула. Эффективность применения пробиотиков составила 75-90% при длительности курса в 2-3 недели (181). Авторы рекомендуют использовать бифидобактерии в более ранние сроки (со 2-4 дня заболевания при смешанных кишечных инфекциях у детей, а также при одновременном течении ОКИ и ОРВИ. Более длительные курсы (до 30 дней) лечения бифидобактерином по 5-10 доз ОКИ различной этиологии ежедневно предлагают Л.А. Литяева с соавт (182).

Перспективным является использование бифидосодержащих препаратов не только вида bifidum, но и других видов этого облигатного для нормофлоры человека рода микроорганизмов, в частности бифидобактерии вида adolescentis,. Прежде всего благодаря их свойствам (высокой колонизационной резистентности, антагонистической активности и устойчивости ко многим широко применяемым антибиотикам) – см. раздел выше.

В.А. Новокшенова с соавторами (181,183) рекомендует схемы терапии препаратом «Бифидин» на основе бифидобактерий вида B. adolescentis МС –42: по 5 доз два раза в день в течение 7 – 10 дней (у отдельных больных курс до двух недель) детям старше трех лет, а также детям первых трех лет и первого года жизни, находившимся на раннем искусственном вскармливании преимущественно с затянувшимся инфекционным процессом, в том числе при лечении длительного бактериовыделения сальмонелл. Клиническая эффективность препарата – 87,8%. Другой, комбинированный препарат «Бифацид», представляющий собой комплекс бифидобактерий вида B. adolescentis и ацидофильных лактобацилл, рекомендован авторами для использования у детей с самого раннего возраста при ОКИ различной этиологии, в том числе вызванных условно-патогенными представителями семейства энтеробактерий, при курсе лечения от 7 – 10 дней до 14 дней по 10 – 15 доз в сутки у детей до 1 года и 15-20 доз в сутки у детей старших возрастных групп. Клиническая эффективность «Бифацида» составила 94%.

М.З. Шахмарданов (178,184,185) в терапии шигеллеза у больных с декомпенсированными нарушениями микробиоценоза рекомендует назначение пробиотика «Бифидумбактерин - форте» в течение 7 дней по окончании этиотропной терапии по 5 доз 3 раза в сутки для коррекции вторичного иммунодефицита.

С.И. Трембовля с соавторами (186) предлагают использовать бифидумбактерин и Бификол в терапии сальмонеллеза в период реконвалесценции после окончания антибактериальной терапии . Продолжительность курса 2 – 3 недели в обычных дозах (по 5 доз 2 раза в день).

При лечении дисбактериозов, протекающих на фоне ОКИ, вызванных условно-патогенными энтеробактериями, многими авторами предлагается использование высоких доз «Наринэ» для восстановления колонизационной резистентности кишечника и ускорения процесса клинического выздоровления. Клиническая эффективность достигает 79% и по мнению Кромаря О.Г. обусловлена способностью «Наринэ» стимулировать собственный эндогенный рост нормальной аутохтонной флоры кишечника (175).

В литературе имеются также многочисленные сведения о влиянии микрофлоры кишечника на течение вирусных гепатитов. Выявлено, что нарушения нормофлоры кишечника, сопровождающие поражения гепатобиллиарной системы, способствуют усилению интоксикации, разви-

тию энцефалопатии, формированию лихорадочных реакций, функциональным и дистрофическим нарушениям гепатоцитов. Наблюдения автора показывают, что у сотрудников завода медицинских препаратов, работающих в контакте с антибиотиками или с микроорганизмами и на 90% имеющих дисбиозы, гепатит А в основном протекает в тяжелой форме и длительность излечения значительно увеличивается. При этом установлено, что использование эубиотиков у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами положительно влияет не только на состояние биоценоза кишечника, но и динамику клинических симптомов болезни, глубину иммунных сдвигов в организме.

В связи с этим эубиотики рекомендуется использовать в комплексной терапии вирусных гепатитов. Длительность назначения препаратов определяется сроками положительной динамики микрофлоры кишечника и выраженностью сенсибилизации организма к микробным антигенам.

Туберкулез легких, являясь хроническим инфекционно-аллергическим заболеванием, также создает предпосылки для возникновения выраженных нарушений микробиоценоза. Микобактерия туберкулеза, выступая в роли агрессивного конкурента нормальной микрофлоры, вмешивается в белковый и витаминный обмен, вызывая недостаточность иммуноглобулинов, витаминов группы В, витамина К, фолиевой и никотиновой кислот. Кроме этого, имеет значение выброс гистамина и других биологически активных веществ, усиливающих нарушения в микробиоценозе.

Сформировавшийся микробиотический дисбаланс усугубляется ятрогенным воздействием. Такие препараты, как изониазид и рифампицин, обладая прямым гепатотоксическим действием, резко уменьшают дезинтоксикационные свойства печени, что ведет к дальнейшему уменьшению количества бифидобактерий в кишечнике, и усиливает проявления дисбактериоза.

Дисбиотическое состояние усугубляют нарушения иммунной системы, имеющиеся при туберкулезе, способствуя тем самым затяжному течению заболевания и развитию осложнений. Таким образом, формируется порочный круг, запускаемый самим патологическим инфекционным процессом, а также специфической противотуберкулезной терапией, и поддерживаемый микробиотическим дисбалансом.

Реальным способом коррекции вышеперечисленных нарушений является назначение препаратов - пробиотиков, содержащих микроорганизмы нормальной микрофлоры человека.

Исследование эффективности использования бифидосодержащей БАД Биовестин при лечении туберкулеза легких проводили на базе туберкулезной больницы №3 г. Новосибирска. Исследования проводили под руководством главного врача больницы Кадышева С.А. и к.м.н., доцента кафедры традиционной медицины ФУВ НМИ Каревой Н.П. Препарат применяли по 3 мл 2 раза в день с первого дня специфической терапии.

Опыт применения «Биовестина» в практике туберкулезного стационара и детского туберкулезного санатория свидетельствует о его высокой эффективности в лечении и профилактике нарушений микробиоценоза. Диаграммы, представленные в тексте, наглядно иллюстрируют результаты влияния бифидобактерий на функциональную активность микробиотической массы кишечника, что проявилось в предупреждении формирования дисбактериоза на фоне применения специфических антибиотиков (рис.11), гепатопротективном действии (рис.12), улучшении процессов пищеварения и метаболизма, что подтвердилось ликвидацией дефицита веса у больных (рис.13). Кроме эффектов, связанных непосредственно с функцией желудочно-кишечного тракта следует отметить сокращение сроков адаптации и антибактериальной терапии и более быстрое исчезновение симптомов интоксикации у больных туберкулезом. Необходимо сказать, что данные результаты могут быть получены только при длительном приеме «Биовестина» – не менее 3-х месяцев, то есть практически на протяжении всего курса антибактериальной терапии в среднем по 6 мл в день.

Способность «Биовестина» поддерживать баланс в микробиоценозе и повышать общую резистентность иллюстрируются эффектами, полученными у детей с виражами туберкулиновых проб и контактах по туберкулезу. На фоне приема биологически активной добавки в группе из 60 подобных детей получены более, чем в 50% следующие результаты: уменьшение болей в животе, улучшение аппетита, нормализация стула, повышение уровня гемоглобина, улучшение

состав кишечной микрофлоры, прибавка массы тела, отсутствие простудных заболеваний за время наблюдения.

Дополнительные исследования эффективности применения "Биовестин - лакто" в детской фтизиатрической практике были проведены в НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН под руководством проф. Прахина Е.И.

Было обследовано 43 ребенка в возрасте от трех до шести лет экспериментальной (получавших препарат) и контрольной (на плацебо) групп, проходящих реабилитацию в дошкольном санаторном образовательном учреждении №36 (г. Красноярск).

Все исследованные дети наблюдались с диагнозами: тубинфицирование, вираж туберкулиновых проб, в единичных случаях – туберкулез в/г лимфоузлов и тубинтоксикация, т.е. неоднократно получали химиопрофилактику и лечение антибактериальными препаратами (АБП). “Биовестин” назначали детям по 1и 2 мл х 2 раза в день в течение трех недель, причем, каждый третий ребенок получал плацебо.

В ходе исследования определяли уровень иммунитета и микробиоценоз кишечника у детей до и после приема «Биовестина». Повторное исследование как в контрольной группе, так и в опытной, было проведено спустя 3-4 месяца после приема пробиотика.

Клинический осмотр и опрос родителей во время проведения исследования показали, что у 41,66% детей, получавших активный препарат “Биовестин” улучшился аппетит, у 58,34% нормализовался и стал регулярным стул, у 12% детей реже отмечалось чувство дискомфорта и боли в животе.

Отклонения в микробиоценозе до начала лечения были выявлены у 100% детей и характеризовались в основном дисбиозом 2 степени (70,9%). Дисбиоз 3 степени был выявлен у 12,9% и 1 степени- у 16,1% детей.

По результатам повторного анализа у 71,4% обследованных детей зарегистрирована положительная динамика снижения степени тяжести дисбиоза от II к I степени и в 100% - от III ко II ст.

Спектр изменений дисбиоза был достаточно обширным и заключался в элиминации из кишечника таких условно – патогенных микробов, как слабоферментирующие, гемолизирующие и лактозонегативные кишечные палочки, клебсиелла, условно-патогенный энтеробактер, гафния, серрация и кандида. При этом установлено, что доза пробиотика 2 мл х 2 раза в день была более эффективна для нормализации микробиоценоза. В контрольной группе существенных изменений по всем показателям бактериологического исследования не произошло.

При анализе иммунологических параметров было установлено у тубинфицированных детей в возрастной группе от 3 до 5 лет изменение иммунного реагирования на патогенный фактор (понижение у большинства обследованных детей функций иммунной системы на фоне сохраненных компенсаторных возможностей иммунного ответа).

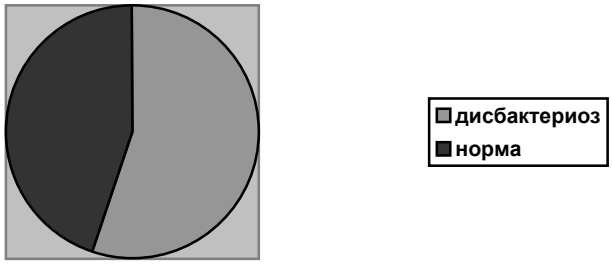
При использовании в комплексной терапии таких детей пробиотика установили, что в опытной группе, получавшей «Биовестин», произошло значительное уменьшение числа детей с лейкопенией, лимфопенией, Т - лимфопенией, селективным дефицитом IgA, со сниженной фагоцитарной активностью. Полученный результат мы рассматриваем как положительный эффект, поскольку при получении плацебо ни в одном случае такого явления не было.

Таким образом, использование «Биовестина» и "Биовестин - лакто" в качестве терапии сопровождения во фтизиатрической практике позволяет значительно уменьшить проявления нарушений микробиоценоза вследствие патологического процесса и ятрогенного воздействия лекарственных средств.

Это дает основания рекомендовать бифидосодержащую биологически активную добавку «Биовестин» к более широкому применению не только во фтизиатрии, но и во всех случаях длительного медикаментозного лечения, а также как профилактического общеукрепляющего средства**.**

Рис.11 ЧАСТОТА ФОРМИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ ДИСБАКТЕРИОЗА ПРИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

без БАД



на фоне БАД

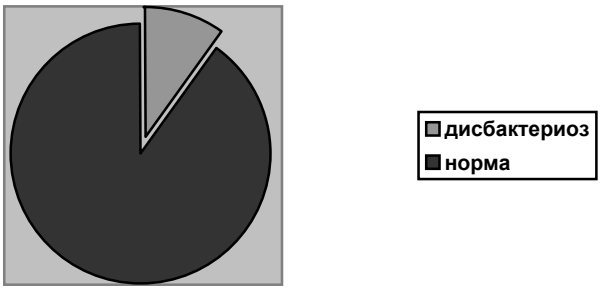
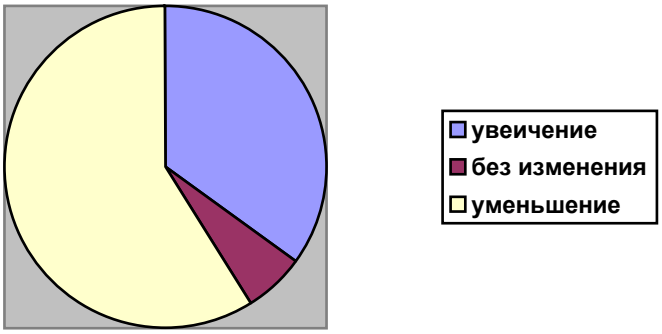
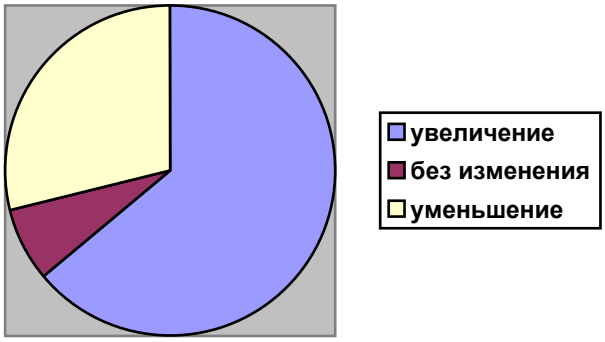


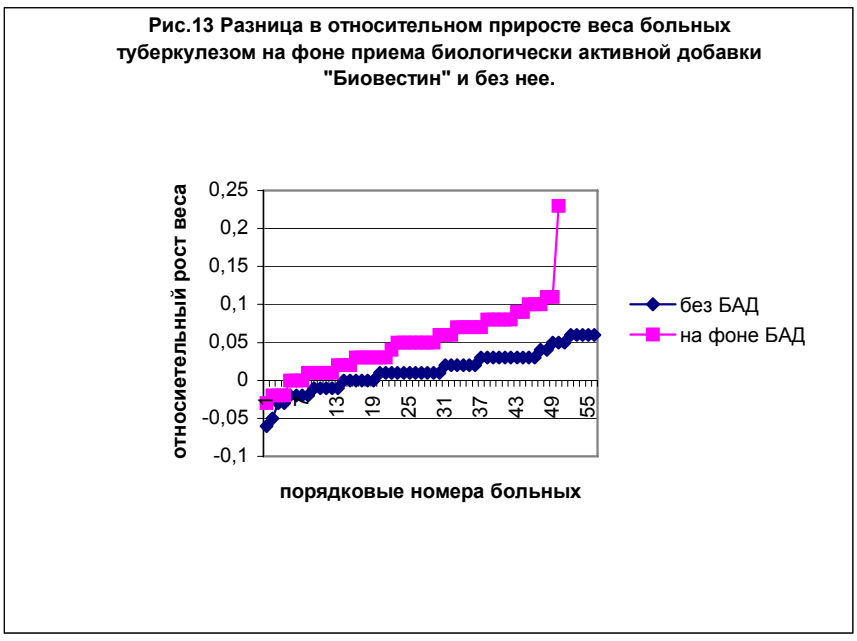
Рис. 12. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТРАНСАМИНАЗ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАВ "БИОВЕСТИН" ПРИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

На фоне БАД



Без БАД





Пробиотики в лечении онкологических заболеваний.

Можно выделить 3 направления использования пробиотиков в онкологии:

1. Профилактическое воздействие пробиотиков - снижение риска заболевания раком при поддержании нормальной микрофлоры в организме, а также при дополнительном введении в организм представителей нормофлоры для детоксикации канцерогенов и мутагенов, поступающих извне, в том числе с пищей.

2. Улучшение состояния онкологических больных и снижение у них вероятности инфекционных осложнений при использовании препаратов бифидобактерий и молочных продуктов, содержащих бифидобактерии.

3. Непосредственно противоопухолевое воздействие: уменьшение размеров опухоли и увеличение продолжительности жизни больных раком при использовании препаратов живых и убитых бифидобактерий, а также препаратов компонентов клеток бифидобактерий. Данное направление представляет собой научные исследования, широко не применяемые в практике и поэтому не будут отражены в отчете. Смысл исследований сводится к непосредственному контакту микроорганизмов нормофлоры или их компонентов с опухолевыми клетками и негативным воздействием на них микроорганизмов с последующей инактивацией опухоли.

Нормальная микрофлора снижает риск возникновения злокачественных опухолей.

В основе данного позитивного эффекта бактерий нормофлоры лежат:

- антагонизм в отношении микроорганизмов, способных продуцировать мутагены и канцерогены;
- ингибирование продукции бактериальных глюкуронидаз, азоредуктаз, нитроредуктаз - ферментов, способных конвертировать проканцерогены в канцерогены в кишечном тракте;
- детоксикация химических мутагенов и канцерогенов, поступающих с пищей и водой за счет их микробной деградации;
- усиление перистальтики кишечника, что способствует уменьшению длительности контакта химических мутагенов с клетками слизистой;
- продукция различных компонентов, способствующих усилению противоопухолевого иммунитета (например, активизация макрофагов) и др. (46).

Замечено, что риск возникновения некоторых опухолей у человека связан с привязанностью к определенной диете. Пища претерпевает различные превращения в желудочно-кишечном тракте как с помощью пищеварительных ферментов макроорганизма, так и подвергается биодеградации микроорганизмами, населяющими слизистые оболочки кишечника. Среди продуктов биодеградации, как уже было сказано, - проканцерогены, канцерогены и мутагены. Одним из путей уменьшения их влияния на макроорганизм является введение различных защитных факторов, к числу которых могут относиться как сами бактерии, так и продукты метаболизма облигатной флоры - бифидо-и лактобактерий. Кроме того, бифидобактерии могут превращать некоторые компоненты пищи в противоопухолевые субстанции. Так, например, фрукты и овощи содержат определенные вещества, которые превращаются кишечной флорой в биологически активные гормон - подобные субстанции, такие как лигнаны и изофлавоноиды. Взаимодействие этих компонентов с эндогенными гормонами может быть диет - зависимым механизмом в предотвращении рака. Сниженный риск гормон - зависимых раков наблюдается у вегетарианцев.

Еще в 73-75 гг. показана высокая корреляция между мутагенностью и канцерогенностью, антимутагенная активность самих молочнокислых бактерий и молочных продуктов, ферментированных с помощью этих микроорганизмов

Так, исследованы факторы диеты, влияющие на эндогенную продукцию N-нитрозо компонентов, многие из которых обладают выраженной канцерогенной и мутагенной активностью. Показано, что добавление в пищу бифидогенных факторов (факторов , способствующих росту бифидобактерий) - олигосахаридов сои приводит к значительному снижению содержания общих N-нитрозо компонентов в фекалиях крыс в сравнении с пищей без добавки фактора (102).

Подобные результаты были получены и другими авторами. У крыс, получавших лактобациллы и соединения, содержавшие нитро-, азо- или амин-глюкуронидные группы, значительно снижался уровень свободных аминов, которые тоже вносят большой вклад в развитие рака прямой кишки. Показано также, что у крыс, получавших мясную пищу, значительно снижается уровень индуцированного 1,2-диметилгидразин-дигидрохлоридом рака толстой кишки, если в пищу добавляются живые культуры L.acidophilus (103, 104).Такая добавка достоверно увеличивает латентный период или время индукции экспериментального рака тонкого и толстого кишечника.

Исследована антимутагенность 10 отдельных штаммов молочнокислых бактерий и 4 типов ферментированных молочных продуктов. Влияние этих бактерий оценивали по количеству ревертантов, индуцированных нитрозилированным мясным экстрактом в тесте на мутагенность на Salmonella typhimurium. 8 из 10 шт. лактобацилл уменьшали выход his + ревертантов почти до уровня не обрабатываемого контроля. Различным образом ферментированные типы йогурта, содержащие живые бактерии (L.bulgaricus,L.acidophilus, Str.thermophilus и Bifidobacteria) проявляли такой же защитный эффект.

При этом прогретый йогурт, бутербродное масло, кефир и "Dickmilch" не обладали антимутагенной активностью, что свидетельствует в данном опыте об антимутагенной активности живых молочнокислых бактерий (105).

Убедительно свидетельствует об антимутагенной активности лактобацилл и бифидобактерий опыт, в котором на модели сальмонелл в тесте Эймса было показано, что добавка бифидобактерий и лактобацилл значительно снижает мутагенное действие мясного экстракта и нитрозилированного мясного экстракта на клеточные культуры. Уменьшается на 80% число хромосомных аберраций в клетках костного мозга китайского хомячка (в качестве мутагена использован бисульфан, а препараты бифидобактерий и лактобацилл давались перорально одновременно с мутагеном) (106).

Антиканцерогенный эффект микрофлоры хозяина продемонстрирован на модели безмикробных и обычных животных, получавших ингаляционно или перорально споры Aspergillus versicolor (113).Последние при попадании в организм безмикробных животных вызывают их гибель или образование опухолей плевры, гистологически схожих с карциномами. С другой стороны,частота развития токсических эффектов и новообразований при введении спор данной плесени обычным животным с нормальной флорой во много раз была ниже, чем у безмикробных крыс (107),что также свидетельствует о защитной роли микрофлоры.

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта в естественных условиях выступает также в качестве "биосорбента". Она способна аккумулировать значительное количество попадающих извне или определенным образом образующихся в организме хозяина токсических продуктов, включая соединения металлов, фенолы, формальдегиды, другие ксенобиотики. Ксенобиотики могут вызывать количественные и качественные изменения иммунной системы или отдельных ее звеньев (108, 109, 110). Значительное накопление микроорганизмами токсических соединений может послужить причиной повреждения слизистой кишечника с последующим перерождением в опухолевые клетки. При этом важна скорость прохождения потенциальных канцерогенов и проканцерогенов через кишечник. Например, установлено, что у безмикробных животных задержка воды в толстой кишке обусловлена накоплением в ее просвете осмотически активных веществ, которые в норме разрушаются микроорганизмами (111). Следовательно, дисбаланс в микрофлоре кишечника отражается на длительности контакта потенциальных канцерогенов с чувствительными клетками .

Таким образом, в многочисленных опытах и исследованиях убедительно показано, что наличие нормальной микрофлоры, представленной в значительной степени бифидобактериями и лактобациллами, существенно снижает риск возникновения новообразований у человека и животных, что предполагает необходимость широкого использования в повседневной жизни препаратов бифидобактерий и молочных продуктов, содержащих живые бифидобактерии в качестве профилактического средства. Подобная практика осуществляется в ряде стран мира. Например, американская фирма Mayfield Dairy Farms с 1987 г. выпускает Nu-Frish/b - молоко, содержащее бифидобактерии и лактобациллы для снижения риска заболевания раком прямой

кишки (112).Широкие исследования по использованию бифидобактерий для создания профилактических противораковых молочных продуктов ведутся в Японии (112).

Пробиотики - эффективное средство для борьбы с дисбактериозами - частой причиной гибели онкологических больных.

Снижение иммунологического статуса у онкологических больных вследствие основного заболевания и агрессивности специфического лечения (оперативного, лучевого и, особенно, химиотерапевтического) делает их весьма уязвимыми по отношению к инфекциям. Наряду со снижением иммунологической защиты имеет место индукция опухолью метаболитов, поступающих в кровь. Эти метаболиты угнетают нормальную флору, при этом возрастает количество патогенной микрофлоры.

Так, у больных раком легкого увеличивается число патогенной микрофлоры с гемолитическими свойствами на коже и слизистой оболочке рта (113). Вагинальная микрофлора играет также важную роль в поддержании состояния здоровья организма на оптимальном уровне. Состав облигатной вагинальной микрофлоры подвергается существенным количественным и качественным изменениям при инфекционных заболеваниях женских половых путей, среди которых особое место отводится вирусным поражениям. Одним из распространенных вирусных заболеваний нижнего отдела генитального тракта является папилломавирусная инфекция шейки матки. Вирус папилломы человека (ВПЧ), по современным данным обладает канцерогенными свойствами и обнаруживается в 75-85% случаев рака шейки матки визуально (папилломы), гистологически или ДНК-гибридизацией. Вместе с тем, имеется информация о возможном участии в патогенезе неоплазий хламидий, простейших и других условно-патогенных бактерий, которые, не исключено, могут играть роль инициирующих рак кофакторов, взаимодействующих с ВПЧ, и, кроме того, вызывать инфекционные заболевания матки и яичников. При исследовании микрофлоры вагинального содержимого у здоровых пациенток и пациенток с папилломавирусной инфекцией и неоплазиями шейки матки 1-111 степени установлено нарушение нормального состава микрофлоры: снижение частоты выделения лактобактерий и бифидобактерий и повышение частоты выделения хламидий, гарднерелл, грибов Кандида, стафилококков, бактероидов, клостридий и др. У пациенток с инфекцией ВПЧ и неоплазиями шейки матки наиболее выраженный дисбактериоз микрофлоры влагалища и шейки матки характерен для больных с ВПЧ инфекцией и 111 степенью рака шейки матки (114).

У больных острыми лейкозами в 86% случаев выявлены нарушения симбионтного равновесия фекальной микрофлоры со значительным снижением уровня бифидо- и лактобактерий. На фоне дефицита бифидофлоры отмечалось увеличение количества синегнойной палочки, эшерихий, протея, стафилококка, энтерококка грибов Candida. В 48-92% случаев у больных, обследованных в момент развития инфекционных процессов, развернутых проявлений лейкоза, лихорадочных состояний и инфекционных осложнений, эти состояния развивались на фоне дисбактериоза кишечника. Показано также изменение микрофлоры носа и зева, нарушение местного иммунитета слизистых верхних дыхательных путей (115).

Химиотерапия способствует снижению колонизационной резистентности, что нередко ведет к распространению на коже и слизистых опасных микроорганизмов: синегнойной палочки, протея, грибов Candida и др., которые в конечном счете могут обсеменять практически все органы путем эндогенного инфицирования и являться в значительном проценте случаев непосредственной причиной гибели онкологических больных.

Одной из серьезных проблем современной онкологии является борьба с токсическими осложнениями, связанными с применением противоопухолевой химиотерапии при лечении больных злокачественными новообразованиями. Цитотоксическое действие химиопрепаратов распространяется помимо опухолевой на нормальные ткани организма с повышенной пролиферативной активностью.

К одним из наиболее серьезных побочных эффектов и осложнений современных схем лечения относится их токсическое влияние на желудочно-кишечный тракт. Проведение цитостатической терапии, особенно с использованием высоко интенсивных режимов химиотерапии, сопровождается в 75% случаев развитием токсического энтероколита и в 63% - стоматита раз-

личной степени выраженности. Борьба с фоновыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта является одним из видов профилактики возникновения подобных осложнений.

В онкологическом отделении Томского медицинского института под руководством к.м.н. Слонимской Е.М.была проведена клиническая и лабораторная оценка эффективности лечения дисбактериозов кишечника с помощью препарата Биовестин (жидкий концентрат бифидобактерий) у больных, получающих противоопухолевую химиотерапию по поводу рака молочной железы и влияние его на частоту и выраженность побочных явлений цитостатической терапии.

Специальное лечение 10 больных с установленным диагнозом рака молочной железы ПА-IIIВ начиналось с проведения 1-2 курсов неоадъювантной химиотерапии препаратами 5-фторурацил, метотрескат, циклофосфан в стандартных и высоких дозах (4 и 6 больных соответственно) с интервалом в две недели. Параллельно с проведением первого курса лечения пациенты принимали Биовестин по 2 мл, 2 раза в день, за 30 мин до еды. Продолжительность приема препарата составляла 3 недели. 2 больных получили 2 курса лечения с интервалом в 14 дней.

В результате лечения у 8 больных полностью нормализовался стул (стал регулярным, оформленным) и исчезли жалобы на вздутие кишечника и повышенное газообразование. У большего числа больных прекратились спастические боли в области кишечника. На фоне приема препарата больные отмечали улучшение общего самочувствия, аппетита.

Через 3-4 недели после окончания приема препарата произошла полная нормализация показателей бактериологического анализа кала у 7 из 10 больных, при этом повысилось количество нормальной кишечной палочки (384-425 млн/г) с достаточной функциональной активностью, элиминировались патологические виды бактерий. У 3 больных, хотя и сохранялось сниженное (в меньшей степени) количество кишечной палочки, но на этом фоне преобладали формы с нормальной функциональной активностью.

Во время проведения курса химиотерапии, у пациентов, с лабораторно подтвержденным дисбактериозом кишечника, в 70% случаев отмечалось развитие стоматита и в 90% - энтероколита различной степени выраженности После проведения терапии дисбактериоза, с помощью препарата Биовестин, наблюдалась более лучшая переносимость больными последующего специального лечения.

Было отмечено снижение количества пациентов, у которых возникали данные виды осложнений. И в тех случаях, когда лечение осложнялось развитием стоматита и токсического энтрита, их выраженность была незначительной и они легче поддавались коррекции.

Таким образом, было показано, что лечение дисбактериоза кишечника препаратом Биовестин способствует снижению частоты и выраженности побочных осложнений специфического лечения со стороны ЖКТ.

В условиях современной полихимиотерапии острых лейкозов значительно возросло количество клинико-гематологических ремиссий и их длительность. В то же время отмечено нарастание числа инфекционных осложнений. После лечения цитостатическими препаратами значительно снижается содержание нормальных анаэробов и увеличивается число протеев, энтерококков, грибов Candida, синегнойной палочки и др. (115).

При иммуносупрессорной терапии аутоиммунных заболеваний (красная волчанка, ревматоидный артрит) также развиваются септические процессы эндогенного происхождения, причиной которых являются различные представители аэробной флоры. Применение иммунодепрессантов приводит к дисбактериозу, степень и выраженность которого зависят от токсичности и дозы препарата. Изменения наблюдаются в количественном содержании бифидобактерий и лактобацилл, и резком увеличении грибов рода Candida, протея во всех отделах желудочно-кишечного тракта, особенно в толстой кишке, что и создает условия для возникновения инфекционных процессов (116,117).

В начале 70-х годов в период лечения онкологических больных облучением, химиотерапевтическими препаратами или путем оперативного вмешательства, была показана противоинфекционная эффективность селективной или тотальной деконтаминации желудочно-кишечного тракта (118). Снижение количества условно-патогенных бактерий в кишечнике и других микробиотопах человеческого организма при условии содержания больных в стерильных и полустерильных условиях давало хорошие результаты. Однако, содержание больных в стерильных условиях настолько дорого и малодоступно, что может быть использовано только в исключи-

тельных случаях (119).В настоящее время для борьбы с активацией эндогенной инфекции наиболее реальным представляется метод сохранения естественной микрофлоры, в частности бифидобактерий, которые, как правило, не только не проходят барьер слизистой кишечника и не транслоцируются во внутренние органы, но и препятствуют транслокации других микроорганизмов, как это показано на безмикробных мышах, у которых после моноассоцииации с Bifidobacterium longum возникает устойчивость к транслокации E.coli.(120, 121).

Лекарственная терапия дисбактериозов у онкологических больных является сложной проблемой по целому ряду причин, однако целенаправленная коррекция препаратам эубиотиков является наиболее эффективной.

Коррекция состава микрофлоры может проводиться на фоне цитостатического лечения, при этом нормализуется микрофлора кишечника, зева, не выявляется аллергизирующего влияния, побочных явлений и инфекционных осложнений. С целью профилактики инфекционных осложнений для коррекции дисбактериоза верхних дыхательных путей применяли также специфические фаги и лизоцим, что способствовало частичному или полному восстановлению аутофлоры данного биотопа, повышению уровня местного иммунитета слизистых (122). Этот способ лечения больных острыми лейкозами запатентован. При этом восстанавливается экологическое равновесие кишечного биоценоза физиологическим путем, снижается возможность эндогенного инфицирования организма больного наиболее опасными грамотрицательными микроорганизмами (синегнойная палочка, протей, и др.), уменьшается риск возникновения инфекционных осложнений у больных острыми лейкозами, которые в 70% случаев являются непосредственной причиной гибели больных в период медикаментозной гипоплазии (123, 124).

На протяжении нескольких месяцев в отделении трансплантации костного мозга высокодозной химиотерапии и реанимации РОНЦ им. Блохина РАМН под руководством д.м.н., профессора Ларионова В.Б. проводилась апробация биологически-активной добавки Биовестин, содержащей живые бифидобактерии. Проведено клинико-инструментальное и микробиологическое обследование пациентов лимфопролиферативными заболеваниями, перенесших высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с последующей трансплантацией аутологичного гемопоэтического материала. У всех обследованных доказано отклонение во внутриполостной микрофлоре, отмечена разбалансированность иммунной системы и выявлены различной степени выраженности нарушения функции печени (гепатопатии, гепатозы, гепатиты). Выявленные изменения гомеостаза сохранялись на протяжении длительного периода наблюдения (от 1 до 12 месяцев).

Применение Биовестина в комплексном лечении больных в период реабилитации позволяет в короткие сроки нивелировать последствия агрессивного лекарственного воздействия: химиотерапии, длительных курсов антибактериальной терапии, улучшит баланс микрофлоры кишечника и иммунологическую реактивность организма, ликвидировать клинические симптомы поражения кишечника. Это значительно улучшило качество жизни тяжелой группы больных, перенесших ВДПХТ с последующей трансплантацией костного мозга.

Получены положительные клинические и бактериологические результаты при включении в комплекс мероприятий, направленных на восстановление трудоспособности радикально оперированных больных по поводу рака желудочно-кишечного тракта, препаратов, нормализующих микрофлору кишечника, в том числе бифидумбактерина, лактобактерина, реже - колибактерина (125).В 45-75% после операции отмечены существенные отклонения от нормы содержания лактобацилл и бифидобактерий. При этом происходят другие глубокие и разнообразные изменения микрофлоры: увеличивается содержание стафилококков, клостридий, протея, синегнойной палочки, грибов и др. условно-патогенных микроорганизмов. Больные, оперированные по поводу рака желудочно-кишечного тракта жаловались на диспептические явления: тошнота, отрыжка, вздутие и урчание кишечника, боли в животе, нарушения стула. После лечения улучшается состояние больных: исчезают боли в животе, нормализуется стул. Все это сопровождается четкой тенденцией к нормализации кишечной флоры. У оперированных по поводу рака предстательной железы реакции со стороны кишечника развивались вследствие лучевого лечения, и нормализация клинических и лабораторных показателей наступала позднее, в среднем через год. (126).

Цитостатическая и лучевая терапия, применяемая у больных гемобластозами в различные периоды заболевания и имеющая небольшой порог токсической и лечебной дозы, приводит к нарушениям клеточного метаболизма, эндотоксикозу, неспецифическим повреждениям со стороны различных органов и систем организма не только в период ее проведения, но и в отдаленном периоде, и, в первую очередь, гастроинтестинального тракта, печени (М.И.Лосева и соавт., 1998, 1999, Т.И.Поспелова, 1998, В.А.Остапенко, 1994 и др.).

В условиях иммунодепрессии у больных гемобластозами, усиливающейся вследствие химиолучевой терапии, происходит гибель нормальной кишечной микрофлоры, расширяется спектр потенциально-патогенных микроорганизмов. Микрофлора кишечника у этих больных претерпевает значительные нарушения, изменяется их видовой и количественный состав при массивной терапии цитостатиками, антибиотиками, после лучевой терапии (В.А.Мартынова, соавт., 1981, Т.В.Толкачева и соавт., 1981, Солдатова Г.С. и соавт., 1997). Все это усиливает повреждение гастроинтестинального тракта, что ухудшает как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения гемобластозов, определяет степень соматической декомпенсации и требует своевременной диагностики, диктует необходимость поиска и включение в комплекс реабилитационных мероприятий препаратов, направленных на восстановление нарушенных физиологических функций.

В Новосибирске, к.м.н., зав.терапевтическим отделением ЦКБ СО РАН Солдатовой Г.С.

Было проведено исследование эффективности коррекции микробиоценоза толстой кишки комплексным препаратом «Биовестин-лакто» больных с онкогематологическими заболеваниями (гемобластозами) — лимфогранулематозом (ЛГМ), лимфосаркомами (неходжкинскими лимфомами (НХЛ)), острым лейкозом (ОЛ), находящиеся в фазе стойкой клинико-гематологической ремиссии. Все больные в предшествующем периоде получали программную цитостатическую терапию, а при ЛГМ и НХЛ и лучевую терапию по поводу основного заболевания. Всего в обследования были включены 50 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 30 больных, получавших «Биовестин-лакто» утром и вечером за 30 мин до еды в дозе 3 мл 2 раза в сутки сроком 21 день. Вторую группу составили 20 больных, получавших плацебо без бифидо- и лактобактерий

Сложность коррекции микробиоценоза у исследуемой группы больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения на этапе клинико-гематологической ремиссии обусловлена формированием патологии гастро-интестинального тракта, в основе которого лежат общие механизмы — атрофия, склероз и фиброз, воспаление. Длительная химиотерапия с использованием токсических препаратов, действующих не только на опухоль, но и на неповрежденные, быстро пролиферирующие ткани (эпителий гастроинтестинального тракта), лучевая терапия, усиливающая морфологические изменения - склеротические и фиброзные изменения, антибактериальная терапия, являются наиболее частыми и вероятными причинами, способствующими нарушению функции - снижению кислотообразующей функции желудка , а вслед за этим усиление тяжести дисбактериоза, нарушается моторно-эвакуаторная функция толстой кишки, все это осложняет коррекцию микробиоценоза и требует более продолжительных и комплексных программ реабилитации с включением пищевых волокон, нормализующих моторику, микроэлементов, противовоспалительных средств, заместительной ферментной терапии, повторных курсов приема пробиотиков.

Несмотря на сложный контингент больных и маленький курс приема пробиотика, по результатам исследования можно сделать следующие выводы:

Под влиянием лечения отмечена тенденция к улучшению состояния и уменьшение частоты проявления жалоб у исследуемых групп больных. Степень тяжести дисбактериоза по бактериологическим показателям достоверно снизилась под влиянием лечения только в группе больных, получавших “Биовестин-лакто”.

Проведенные нами исследования подтвердили положительное влияние “Биовестина-лакто” на обмен холестерина в печени у исследуемой группы пациентов, привело к достоверному повышению сывороточного железа, а вслед за этим и улучшению показателей красной крови, приросту гемоглобина, цветового показателя, эритроцитов крови. При оценке степени эндогенной интоксикации по уровню молекул средней массы при длинах волн 254 и 280 нм, нами от-

мечено снижение концентрации МСМ на 4% при 254 нм и на 7,4% при 280 нм (p=0,06), что свидетельствует о положительном влиянии препарата на эндотоксикоз.

под влиянием лечения “Биовестином-лакто нормализовалось тиолдисульфидное соотношения, что говорит о наличии антиоксидантных свойств Биовестин-лакто.

Проведенные клинические исследования копрограммы свидетельствовали о некотором положительном влиянии “Биовестина-лакто” на процессы пищеварения в толстой кишке и купирования воспалительных изменений.

При лечении пробиотиком имеется тенденция к улучшению качества жизни по сравнению с приемом плацебо (вывод сделан на основании данных исследования качества жизни больных на основе опросника eOrts QLQ-30).

Таким образом, применение «Биовестин-лакто» в реабилитации больных онкогематологическими заболеваниями позволяет в короткие сроки улучшать нормальный баланс микрофлоры кишечника, ликвидирует клинические симптомы поражения кишечника, положительно влияет на неспецифическую реактивность организма в результате стимуляции антиоксидантной системы защиты, повышает уровень сывороточного железа и гемоглобина в крови, регулирует уровень холестерина и улучшает липидный обмен макроорганизма, улучшает качество жизни.

В настоящее время разрабатываются молочные формы бактерийных препаратов. Они физиологичны, значительно дешевле и могут быть использованы в качестве продуктов лечебного питания. При этом показано, что препараты, содержащие бифидумкомпонент и ацидофильные палочки в виде диетических молочных и кисломолочных продуктов в короткий срок обеспечивают выраженное корригирующее действие на микрофлору кишечника, угнетающее действие на условно-патогенную микрофлору. Молочные продукты, содержащие бифидо- и лактобактерии, физиологичны и могут быть широко использованы для профилактики развития дисбактериоза кишечника у гематологических больных, получающих полихимиотерапию.(127).

Полученные данные позволяют рекомендовать широкое использование как бактерийных препаратов и пищевых добавок, содержащих живые бифидобактерии, так и молочных напитков, содержащих такие добавки, при лечении онкологических больных подвергающихся массивному облучению или химиотерапии, а также в восстановительный период после оперативного вмешательства для нормализации микрофлоры кожи и слизистых, что приводит к улучшению самочувствия и существенно снижает возможность эндогенного инфицирования, т. е. инфекционных осложнений.

Таким образом, в многочисленных экспериментах ученых и врачей всего мира убедительно показано, что бифидобактерии в виде бактерийных препаратов, пищевых добавок и молочных продуктов, содержащих живые бифидобактерии, уменьшают риск возникновения некоторых видов рака, улучшают состояние онкологических больных, предотвращают у них возможные инфекционные осложнения и обладают противоопухолевой активностью.

Пробиотики в профилактике хирургических инфекций.

Ранее (глава 2.7) мы показали необходимость коррекции микробиоценоза при хирургических вмешательствах. В настоящей главе проанализируем работы, в которых для снижения частоты возникновения гнойно – септических осложнений в хирургической практике использовали пробиотики.

У 83 больных основной группы, оперированных по поводу распространенного перитонита различной этиологии, комплексная послеоперационная терапия была дополнена введением бактериальных препаратов - бактисубтил, споробактерин, бифидумбактерин. Больным, составившим контрольную группу (89 пациентов), проведена традиционная послеоперационная комплексная терапия (268).

Послеоперационный период у больных, получавших биопрепараты, протекал более благоприятно. На 5-е сутки у них была отмечена нормализация температуры тела (36,6 + 0,03'С), в то время как в контрольной группе сохранялась субфебрильная температура тела (37,3 + 0,05'С;

$p < 0,05$). Восстановление перистальтики кишечника на 3—4 е сутки после операции отмечено у 96% больных основной группы и лишь у 54% пациентов контрольной группы.

Гнойно-воспалительные осложнения (нагноение ран, абсцессы, инфильтраты) в послеоперационном периоде в группе больных, которым проводили терапию бактериальными препаратами, отмечены у,15 (18,2%) больных из 83 пациентов против 35 (39,3%) из 89.

Проведенная в послеоперационном периоде комплексная терапия с включением бактериальных препаратов в течение 10 — 12 дне, оказала положительное влияние на состав кишечной микрофлоры. У 37,5% обследованных пациентов микрофлора нормализовалась. Дисбактериоз 1 — 2 степени отмечен у 56,3% больных, 3 —. у 6,25%. В то же время у 37 (87,3%) больных контрольной группы обнаружены значительные нарушения микробиоценоза кишечника. Дисбактериоз 1 —2 степени выявлен у 62,4% пациентов, 3 — у 25,1%. Таким образом, применение живых бактериальных препаратов в комплексном послеоперационном лечении больных перитонитом способствует восстановлению нормального биоценоза кишечника, уменьшению транслокации условно-патогенных микроорганизмов, следствием чего является уменьшение количества гнойно-воспалительных осложнений.

Подобные результаты были получены и при использовании пробиотиков в терапии больных после выполнения экстренных оперативных вмешательств и больных, оперированным в плановом порядке. После экстренных оперативных вмешательств гнойно-воспалительные осложнения (инфильтрат, нагноения, пневмонии и др.) выявлены у 12,1% больных, получавших бактериальные препараты. В контрольной группе они наблюдались в 22,2% случаев ($p < 0,001$). В группе больных, оперированных в плановом порядке и принимавших споробактерин, гнойно-воспалительные осложнения отмечены в 4,4% случаев, в то время как у пациентов с традиционным лечением они возникли в 14% случаев ($p < 0,001$).

Таким образом, применение бактериальных препаратов у больных с плановой и ургентной абдоминальной патологией и травмами позволяет снизить количество гнойно-воспалительных осложнений, улучшить результаты лечения больных перитонитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Грачева Н.М. Дисбактериозы и суперинфекции, причины их возникновения, диагностика, лечение //Лечащий врач. - 1998.- №1.-С. 18-21.
2. Методические рекомендации для врачей. Микробиоценоз кишечника. Современные представления о норме и патологии. Принципы коррекции нарушений / Под. ред. Курилович С.А. - Новосибирск, 1998.
3. Коршунов В.М. Проблема регуляции микрофлоры кишечника // Журнал микробиологии, - 1995.- N3.
4. Р.Н. Ребчук, З.И. Пирогова, В.А. Александрова. Дисбактериозы у детей. -1988.
5. Бондаренко В.М. и др. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения. - М., 1995.
6. Дисбактериозы у детей. //Учебное пособие для врачей и студентов /Под ред. А.А.Воробьева.- М., 1998.
7. Диагностика, клиника и лечение дисбактериоза кишечника у детей. Методические рекомендации. - М., 1990.
8. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. - М.: Медицина, 1989.
9. В.Г. Перовская, О.П. Марко. Микрофлора человека в норме и патологии. - М., 1976.
10. Корнева Т.К. Дисбактериоз кишечника у проктологических больных: микробиологические аспекты //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999.- №3.
11. Гончарова Г.И. Бифидофлора человека и необходимость ее оптимизации. //Бифидобактерии и их использование в клинике, мед. промышленности и сельском хозяйстве/ Сб. трудов МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского. - М., 1986.- С. 10-17.
12. Литяева Л.А. Микроэкологические подходы профилактики инфекционных заболеваний у новорожденных / Педиатрия. - 1993.- № - 3. - С. 32-35.
13. Хамина Г.И., Ворошилина Н.Н., Вильшанская П.Л. и др. Использование бифидо- и лактобактерий для коррекции микроэкологии родовых путей и эксперементально- технологические особенности разработки на их основе лечебных препаратов //Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и в сельском хозяйстве /Сб. трудов МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского. - М. , 1986.- С. 151-156.
14. Казессалу Р.Х., Микельсаар М.Э., СаагХ.В., ПейльП.Х. Об анаэробной микрофлоре влагалища беременных на первом и втором триместре беременности //Антибиотики и колонизационная резистентность. ВНИИ Антибиотиков/ Сб.научн. тр., - М., 1990.-вып.19.
15. Соловьева И.В. О лакто - и бифидофлоре гениталий больных и здоровых женщин. //Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве. Сб. трудов. МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. - М., 1986.- С.29-32.
16. Левченко А.Н. Профилактика и лечение угрозы прерывания беременности с учетом биоценоза влагалища: Дис. … канд. мед. наук, - Киев, 1989. - С. 18.
17. Применение комплекса иммунных бактерийных препаратов беременным женщинам группы риска для направленного формирования микрофлоры кишечника новорожденных детей. // Методические рекомендации / Сост. Литяева Е.А. - Оренбург, 1992. - С. 16.
18. Холодова И.Н. Микрофлора кишечника новорожденных при различных видах родоразрешения и ее коррекция: Автореф. … канд.мед.наук. - М., 1990.- С. 26.

19. Сытник С.И., Паничев В.А., Даутов А.Г. Применение бифидумбактерина в профилактике мастита // Врачебное дело. - 1990.- № 3 - С. 98-100.

20. Сытник С.И. Энтеробактерии в кожном микробиоценозе молочных желез беременных женщин // Клинические инфекции / Республ. Межвед. Сб. МЗ УССР - Киев, 1988.- Вып. 20. - С. 28-31.

21. Анастасьева В.Г. Современные методы диагностики, лечения и профилактики бактериального вагиноза.- Новосибирск, 1997.

22. Ильченко А.А., Коршунов В.М., Аруин Л.И. и др. Микрофлора кишечника и кислотообразуюшая функция желудка у больных язвенной болезнью с пилорическим хеликобактериозом // ЖМЭИ.- 1991.- № 10.

23. Баранов А.А., Аболенская А.В. Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей. – 1986.-С. 191.

24. Абрамов Н., Мурашева А. Дисбактериоз кишечника в клинике соматических заболеваний //Врач.- 1995.- ноябрь.- С.18.

25. Ильченко А.А., и др. Микрофлора кишечника и кислотообразуюшая функция желудка у больных язвенной болезнью с пилорическим хеликобактериозом //ЖМЭИ.- 1991.- № 10.

26. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии //Клин. мед. – 1970.-Т.48.№2.-С.7-12.

27. Румянцев В.Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения. //Русский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 1999.-№3.-С.61-63.

28. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // Русский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 1999.-№3.-С.51-54.

29. Воробьев А.А., и др. Дисбактериозы - актуальная проблема медицины // Вестник РАМН.-1997.-№3.-С.4-7.

30. Васюнин А.В. Дисбактериоз кишечника // Метод. рекомендации для врачей и студентов. - Новосибирск, 1996.

31. Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуховицкий В.Г. и др. Изменение родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии //Практикующий врач. –1999.-№16 (3), - С. 14-18.

32. Карева Н.П., Кадышев С.А. Применение бифидосодержащей биологически активной добавки «Биовестин» во фтизиатрической практике //Методические рекомендации.- Новосибирск, 1999.

33. КрасновМ.В., БотвиньеваВ.В., Ботвиньев О.К. Дисбактериозы кишечника у детей.- Чебоксары, 1995. -С.31.

34. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // Нижегородский медицинский журнал. –1999.- №3.

35. Диагностика и лечение синдрома раздраженной кишки (Материалы «круглого стола») //Рос. Журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 1999.- Т.9, №2. – С.61-71.

36. Циммерман Я.С. О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника и правомерности использования этого термина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2000.-№1.-С.81-84.

37. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1998.-№1.-С.61-65.

38. Минушкин О.И. и др. Диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза и хронических заболеваний кишечника // Методические рекомендации.- М., 1991.

39. Антипов В.А. Биологические препараты симбионтных микроорганизмов и их применение в ветеринарии // Сельское хозяйство за рубежом.- 1981.-№2. - С. 43-47.

40. Квасников Е.И., Нестеренко О.А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. – М.: Наука, 1975. - С. 392.

41. Baird-Parker A.C. Organic acids. / In: Microbial Ecology of Foods /Ed. Silliker Y.H., Academic Press, New York, - 1980. -P. 126-135.

42. Wooldford M.K. Microbial screening of the straight chain fatty acids (C1-C12) as potential silage additives // J. Sci. Food. Agric.- 1975.- vol.26. – P. 219-228.

43. Панин А.Н., МаликН.И., Малик Е.В. Иммунология и кишечная микрофлора. – М., 1998, - С.47.

44. Крылов В.П. Новый вариант классификации дисбактериоза // ЖМЭИ.- 1997.- №3, - С. 103.

45. Коршунов И.М. и др. Микроэкология желудочно - кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозе кишечника //Учебное пособие. - М., 1999.-С.80.

46. Шендеров Б.А. Микробная экология человека и роль молочнокислых бактерий в поддержании здоровья и при заболеваниях /Справочно - информационное руководство по молочнокислым бактериям. - М., МНИИЭМ им Габричевского Г.И., 1991.

47. Харченко Г.А., Колоколов В.А. Дисбактериоз кишечника у детей. - Астрахань, 1999.-С. 40.

48. Солдатова Г.С., Агеева Т.А., Шкляева Л.Д. Проблема дисбактериоза кишечника при гемобластозах // Консилиум. -1999. - №7.- С. 36 – 41.

49. Трачук Т.Ю., Шраер О.Т. Этапы микробной колонизации организма новорожденных //Российский педиатрический журнал. - 1999. - №3. -С. 37-39.

50. Дэвис П.А., Готефорс Л.А. Бактериальные инфекции плода и новорожденного/ Пер. с англ. – М., 1987.

51. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. // Педиатрия.-1998.,- №1.- С. 71-76.

52. Ладодо К.С. //Педиатрия. – 1996.- №4.- С. 4-8.

53. Кулагина Н.В. Психологические и физиологические особенности течения послеродового периода при совместном пребывании родильницы и новорожденного: Автореф. дис. …канд. мед. наук. - М., 1996.

54. Бондаренко А.В., Бондаренко Вл.М., Бондаренко В.М.. Пути совершенствования этиопатогенетической терапии дисбактериозов // Журн. микробиол.- 1998.- №5.- С. 96-101.

55. Gibson G.R., Beatty E.R., Wang X., Cummings J.H. Selective stimulacion of Bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. //Gastroenterology.- 1995.-Vol.108.- P. 975-982.

56. Tanaka R., Takayama H., Morotomi M. et. al. Effect of administration TOS and B. breve 4006 on the human fecal flora. //Bifidobacteria microflora.- 1983.-Vol.2.- P.17-24.

57. Metchnikoff I. The prolangation of Life. /Ed. Putnam Sons.- New York, 1908.

58. Акимкин В.Г., Заболотнова Г.И., Антонова Г.К. и др. Микроэкологические нарушения толстого кишечника у больных гастроэнтерологического профиля //Журн.микробиол.-1997.- №2. -С.85-86.

59. Афонская С.В. Изучение микрофлоры содержимого желудка неинфекционных больных //Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. – Винница, М.,1983.- С.185.

60. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1998.- №1.-С.66-70.

61. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П., Болезни кишечника.-М.: Медицина,1994.

62. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение органов пищеварения.- СПб: Сотис, 1997.

63. Григорьева Г.А., Полякова Л.В., Кузнецова Г.Г. Новое в комплексной терапии неспецифического язвенного колита //IV Всесоюзный съезд гастроэнтерологов./Материалы съезда. - М.,Л., 1990. – Т. 2. -С.431-432.

64. Гончарова Г.И., Лянная А.М., Семенова Л.Н., и др. Лечение и профилактика дисбактериоза кишечника бифидумпрепаратами //Иммунобиологические препараты. / Сб. трудов МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. – М., 1986. -С.140-146.

65. Данилаш Е.М., Ирчак Л.Н., Ус А.П. и др. Состав микрофлоры толстой кишки при заболеваниях органов пищеварения //IV Всесоюзный съезд гастроэнтерологов / Материалы съезда. - М., Л., 1990. – Т. 2. -С.433.

66. Дорофейчук В.Г., Бейер Л.В., Карасева Г.Н., и др. Значение дефицита бифидофлоры при гастроэнтерологических заболеваниях у детей и коррекция ее антацидным бифилактом //Иммунобиологические препараты / Сб. трудов МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. - М., 1989. -С.140-146.

67. Жуковская Н.А. и Крумс Л.М. Бифидумбактерин и бификол при дисбактериозе у больных хроническим энтероколитом //Эпидемиология, клиника профилактика и лечение острых и хронических кишечных инфекций. - М., 1975. -Т.XV. -С.104-106.

68. Златкина А.Р. Синдром раздраженного кишечника //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - №1.-С.13-17.

69. Иванова С.А., Пивторак Н.И. Микрофлора желудочно-кишечного тракта у гастроэнтерологических больных //Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. - Барнаул, 1988. –С.139-140.

70. Коломейцев П.И., Малкова Е.М., Матвеева С.В., и др. Лечение энтероколита при нарушениях колоректальной иннервации //Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управление в медицине. - Новосибирск, 1998. - С. 221.

71. Кузнецова Г.Г., Семенова Л.П., Григорьева Г.А. Результаты применения сухого бифидумбактерина при лечении больных с хроническими заболеваниями толстой кишки//Эпидемиология, клиника профилактика и лечение острых и хронических кишечных инфекций. – М.,1975. -Т.XV. -С.171-173.

72. Левина Е.Н., Канарейкина С.К. Полферов В.А., и др. Микрофлора желудочно-кишечного тракта при неспецифическом язвенном колите //ЖМЭИ. -1979. -№6. -С.95-97.

73. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М.,Сидоренко С.В., и др.//Журн. микробиол. -1999. -№2.-С.76-81.

74. Михайлова Т.Л., Калинская Т.Ю., Румянцев В.Г. Биопрепараты и пищевые факторы в коррекции дисбактериоза.//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. -№ 3. -С.67-70.

75. Ханина Г.И. Поспелова В.В., Гаврилов А.Ф., и др. Дисбактериозы кишечника при хронических постинфекционных колитах и их коррекция таблетированными формами микробных биопрепаратов //Тезисы докладов 6-го Всероссийского съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов /Под ред.Шендерова Б.А. -Нижн.Новгород, 1991. -С.134.

76. Федоров Н.Е.,Эссель А.Е., Али-Абу-Тафеш, Кац А.К. Применение коррегирующей бактериотерапии в комплексном лечении больных хроническим энтероколитом //Врачебное дело. -1985. -С.91-93.

77. Федянин Ю.П., Черняковская Л.В., Гаврилова И.Б., и др. Микрофлора кишечника при неспецифическом язвенном колите //Казанский медицинский журнал. -1977. -№ 3.- С. 202-203.

78. Фергет Х.Ф., Летцель Х., Петров Р.О. //Эпидемиология и инфекционные болезни. -1997-№6. -С.51-55.

79. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №1.- С.61-65.

80. Чернякова В.И. Особенности дисбактериоза кишечника у больных хроническим колитом и неспецифическим язвенным колитом //IV Всесоюзный съезд гастроэнтерологов /Материалы съезда. - М., Л., 1990. –Т.2. -С.573-574.

81. Юдин И.Ю., Неспецифический язвенный колит.- М., 1968.

82. Юхвидова Ж.М., Левитан М.Х. Неспецифический язвенный колит. - М., 1969.

83. Яцкив М.В., Сидорчук И.И. Мукозная микрофлора как показатель колонизации резистентности слизистой оболочки толстой кишки при хроническом неязвенном колите //Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. - Барнаул, 1988. –С.146-148.

84. Rubin H. E. Toxicological Model for a two-acid system // J. Appl. Environ. Microbiol. – 1978. -vol. 36. - P. 623-624.

85. Adorns M. R and H-ill C. I. Growth inhibition of food-borne pathogens by lactic and acetic acids and their mixtures // Int. J. Fjjd Sci. Technol. – 1988. - vol. 23. - P. 287-292.

86. Moon N. Inhibition of the growth of acid tolerant yeasts by acetate, lactate and propionate and their synergistic mixtures // J. Appl. Bacteriol. – 1983. - vol. 55. - P. 455-460.

87. Clork D. S. and Tokacs J. Cases as presesrvatives. Microbial Ecology of Foods Ed. Silliker, J. H., Academic Press, London, 1980. – P.170-180.

88. Dahya R. S. and Speck M. L. Hydrogen peroxide formation by lactobacilli and its effects on Staphylococcus aureus // J. Dairy Sci. – 1986. - vol. 51. - P. 1568-1572.

89. Price R. У. and Lee 1. S. Ihibition of Pseudomonas species by hydrogen peroxide producing lactobacilli // J. Milk Food Technol. – 1970. - vol. 33. - P. 13-18.

90. Bjorck L. The lactoperoxidase system // Natural Antimicrobial Systems. IDF. 41. Square Vergote, 1040. Brussels. –1985. –P. 8-30.

91. Gillilond S. E. and Speck M. L. Antagonistic action of Lactobacillus acidophilus towards intestinal and food-borne pathogens in associative culture // J. Food Protect. – 1977. - vol. 40. - P. 820-823.

92. Rogers L. A The inhibiting effect of Streptococcus lactis on Lactobacillus bulga-ricus // J. Bacteriol. – 1928. - vol. 16. - P. 321.

93. Rogers L. A The inhibiting effect of Streptococcus lactis on Lactobacillus bulga-ricus // J. Bacteriol. – 1928. - vol. 16. - P. 321.

94. Hurst A. Nisin and other inhibitory substances from lactis acid bacteria // In:

95. Antimicrobials in Food / Eds. Braner A. L. and Davidson P. M., Marsel Dekker Ins. New York. – 1983. - P. 327.

96. McGroarfy 1. A, Hawthorn L. A. and Reid G. Anti-tumor activity of lactobacilli in vitro

//Microbios. Lett. – 1988. - vol. 39. - P. 105-112.

97. Doeschel M. A Antimicrobial substances from lactic acid bacteria for use as food preservatives // Food Thechnol. – 1989. - vol. 43. - P. 164-167.

98. Reiter B. Marschall V M . Philips S M Theantibiotic activity of thelactope-roxidase-thiocynate-hydrogen peroxide system in the calf abomasum // Res. Vet. Sci. – 1980. - vol. 28. - P. 116-122.

99. Chung T C., Axelsson L., Lindgren S. E. and Dobrogosz W- -/- In vitro studies on reutenn synthesis by Lactobacillus reuten // Microb. Ecol. Health. Dis. – 1989. - vol. 2. - P. 137- 144.

100. Дорофейчук В.Г., и др. Дисбактериоз у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Педиатрия. - 1991. - №9. - С. 73-77.

101. Шеведева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса // Вопросы питания. - 1999. - №2. - С. 32-39.

102. Rumney C.J.,Rowland I.R.,Saito Y.,Hirachara T.//Microb.Ecol.Healht and Disease.-1994.-V. 7. -N 1. -P.600.

103. Goldin B.R.,Gorbach S.L. //J.Nat.Cancer Inst.-1984.-V.73.-P.689-695.

104. Goldin B.R.,Gorbach S.L. //J.Nat.Cancer Inst.-1980.-V.64.-P.263-265.

105. Pool Zobel B.L.,Munzner R.,Holzapfel W.H. //Nutr.Cancer.-1993.-V.20, N 3 .-P.261-270.

106. 7.Renner H.W.,Munzner R. //Mutat.Res. -1991. -V 262. -P.239-245.

107. 8.Sumi Y.,Nagura H.,Mijakawa M. //Gnotobiol. and its Applications. -Versailes, 1987. -P.144-146.

108. Вельтищев Ю.Э. //Вопросы охраны материнства и детства. -1989. -N 10. -С.3-12.

109. Виноградов Г.И. // Гигиена и санитария. - 1989. - N 3. - С. 63-67.

110. Шендеров Б.А. //Антибиот. и мед. биотехнол. - 1987. - N 3. -С. 164-170.

111. Borriello S.P. //Scand.J.Gastroenter. - 1984. - V. 19, Suppl.93. - P.115-121.

112. Манвелова М.А.,Чешева В.В., Плясунова Н.Г. //Медиц. аспекты микроб. эколог./Сб. трудов МНИИЭМ им. Габричевского /Ред.Шендеров Б.А. -М., 1991. -С.18-26.

113. Шимчик Е.А. // Проблемы клиническ. Микробиологии в неинфекционной клинике./Всес. науч-практ.конфер МЗ СССР. /Тез. докл.18-19 мая. Винница, М. -1983.-С.190.

114. Багирова М.Ш.,Коршунова О.В.,Кафарская Л.И.,Минкина Г.Н. // Ж. микроб. эпидемиол. иммунолог. -1995. -N 3. -С. 113-116.

115. Толкачева Т.В.,Абакумова Е.М.,Мартынова В.А., ГолосоваТ.В. //Антибиотики и микроэкология человека и животных / Тр ин-та ВНИИ Антибиотиков. - М.,1988. -С. 48-51

116. Аманов Н.А.,Гариб Ф.Ю.,Умаров Я.А. //Антибиот. и химиотер. -1989. - Т.34, N 6. - С.453-457.

117. Аманов Н.А. //Ж. микроб. эпидемиол. иммунобиол. -1983. -N 6. -С.77-80.

118. Баранов А.Е., Надеждина Н.М., Петросян Л.Н. и др. //Антиб. и химиотер. - 1991.- Т.35,N 10.- С.38-39.

119. Смолянская А.З. //Антибиот. и химиотер. - 1989. - Т.34, N 9. -С. 696-699.

120. Yamazaki S., Kamimura H., Momose H., et al //Bifidobacteria Microflora. - 1982. -V.1. -P. 55.

121. Yamazaki S., Machii K., Tsuyuki S., et al //Immunol. -1985. -V.56. - P. 43-50.

122. Ермакова Г.Л., Мартынова В.А., Голосова Т.В., Абакумов Е.М. // Проблемы клинич. Микробиол. В неинфекционной клинике /Тез.докл.Всес. науч.-практ. конф. -Винница, М., 1983. -С.191.

123. Толкачева Т.В., Мартынова В.А., Голосова Т.В., Абакумов Е.М. //Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве / Сб. тр. МНИИЭМ им. Габричевского/ Ред. Никитин Д.П. - 1986. - С.148-151.

124. А.С. СССР N 827064, МКИ А 61 К 35/74

125. Дронова О.М., Лактионова А.И., Протченко Н.В. // Проблемы клинич. микробиол. В неинфекц. Клинике /Тез.докл.Всес. науч-практ. конф. -Винница, М., 1983. -С.191.

126. Дронова О.М. //Антибиотики и микроэкология человека и животных /Тр. ин-та ВНИИ Антибиотиков. -М., 1988. -С.41-44.

127. Толкачева Т.В., Абакумов Е.М.,Голосова Т.В., Володина М.И. //Гематол. и трансфузиол. – 1989. -Т. 34, N 1. - С.11-14.

128. Абдумаджидова Ш.У. Клинико-иммунологическая характеристика хронических вирусных гепатитов у детей с учетом состояния биоценоза кишечника: Автореф. … канд. мед. наук. –Ташкент, 1989. –С.46.

129. Аманов Н.А. Количественные взаимоотношения отдельных представителей микрофлоры желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных в норме и при иммуносупрессии имураном //ЖМЭИ. –1983. -№ 6. -С.97-98.

130. Аманов Н., Гариб Ф.Ю., Умаров Я.А. Микробная экология кишечника и ее изменения под влиянием иммунодепрессантов //Антибиотики и химиотерапия. - 1989. - Т.34, № 6. - С.453-456.

131. Аманов Н., Хомедова Е. Микробиоценоз кишечника у больных, получающих иммунодепрессанты // Клин. Мед. -1989. -№ 4. -С.68-70.

132. Актуальные вопросы гастроэнтерологии. /Сборник научных трудов / Под ред. О.Н. Мишулина. -М., 1991. -С.71-77.

133. Актуальные проблемы дисбактериозов. / Тезисы докладов к конференции. –Барнаул, 1997. -С.126.

134. Антибиотики и микроэкология человека и животных / Сборник трудов ин-та ВНИИ АБ. - М., 1989. - С.70-74.

135. Бифидобактерии и их применение в клинической медицине / Сб. трудов МНИИЭМ им. Габричевского. - М., 1986. - С.247.

136. Всесоюзный съезд гастроэнтерологов /Материалы съезда. - М., Медицина,1990. – Т.2. – С.586.

137. Дисбактериозы и эубиотики / Тезисы докладов научно-практической конференции. - М., 1996. - С.40.

138. Зеленова Е.Г. и д.р. Микроэкология кишечника у детей с аллергодерматозами , заболеваниями органов пищеварения и ее коррекция //Мед. аспекты микробиологической экологии. - М., 1992. -№ 6. –С.23-25.

139. Иммунобиологические препараты / Сб. трудов МНИИЭМ им. Габричевского. - М., 1989. –С.463.

140. Карабеков А.Д. Клинико-иммунологические характеристики при дисбактериозе у детей, больных сальмонелезом: Автореф. дис. … канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1989. –С.19.

141. Лебеденко А.А. Кожные проявления пищевой аллергии и состояние микробиоценоза кишечника у детей: Автореф. …канд. мед. наук. -Ростов-на-Дону, 1987. –С.37.

142. Лечебное питание в терапии и профилактике гастроэнтерологических заболеваний у детей / Сборник научных трудов / Под ред. А.А. Баранова. – Горький, 1998. –С.208.

143. Лопатина Т.К. и др. Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков. - М., Медицина , 1991. –С.21.

144. Отчет по испытанию клинической эффективности лечебно-диетических продуктов «Бифилин» и «Тонус» для лечения аутоиммунных эндокринопатий у детей / Российский Государственный Медицинский Университет. -1993. –С.26.

145. Полякова М.И. , Карнев З.О. , Сардыка Н.Б. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек //ЖМЭИ. - 1991. - № 2. –С.63-65.

146. Проблемы иммунологии и аллергологии в детской гастроэнтерологии / Республиканский сборник научных работ. - Нижн. Новгород ,1991. –С.31-39.

147. Сборник трудов ВНИИ АБ. - 1990. –Вып.XX. –С.178.

148. Семенова И.Б., Васильева И.Г., Акатов А.К. Коррекция вторичного иммунодефицита, вызванного вирусом коксаки В3 , с помощью иммуномодулятора бактериального происхождения // ЖМЭИ. - 1993. -№ 6. –С.83-85.

149. Смеянов В.В. и др. Влияние Lactobacillus Acidophilus «Solco» на иммунологические показатели тотально деконтаминированных мышей в условиях общей гнотобиологической изоляции //ЖМЭИ. –1992. - № 11-12. –С.12-14.

150. Современные тенденции развития теоретической и практической медицины / Под ред. А.С. Логинова. – Вильнюс, 1998. –С.956.

151. Тезисы докладов 6-го Всероссийского съезда микробиологов , эпидемиологов и паразитологов /Под ред. Б.А. Шендерова. - Нижний Новгород, 1991. –С.85.

152. Ужегова Е.Б. Клинико-иммунологическая характеристика инфекционно-аллергической бронхиальной астмы при ее сочетании с кишечным дисбактериозом: Автореф. …канд. мед. наук. -Алма-Ата, 1989. С.51.

153. Чернышова Л.И. Влияние дисбактериоза и нарушение становления иммунитета в раннем неонатальном периоде на заболеваемость детей 1-го года жизни и пути ее снижения. //Педиатрия. –1989. - № 6. –С.24-25.

154. Чахава О.В., Горская Е.М., Рубан С.З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии. -М., Медицина, 1992. –С.160.

155. By Huub J.M. Op Den Camp et al. Immunochemical Stadies on the Lipoteichoic Acids of Bifidobacterium bifidum subsp. Pennsylvanicum //J.of General Microbiology. – 1985. –v.131. – P.161-168.

156. De Simone C.et al. Effect of bifidobacterium bifidum and Lactobacillus acidophilus on gut mucosa and peripheral blood B. Lymphocytes // Immunopharamacol. Immunotoxicol. – 1992. – v.14, №1-2. –P.331-340.

157. Duchmann R., et al. T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria , bacteroides , bifidobacterium , and antigens from resident intestinal flora in humans //Gut. –1999. –v.44,№6. –P. 812-818.

158. Duffy L.C., et al. Effectiveness of Bifidobacterium bifidum in mediating the clinical course of murine rotavirus diarrhea // Pediatr. Res. –1994. –v.35, №6. –P.690-695.

159. Fukushima Y. et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children // Int. J.Food Microbiol. – 1998. –v.30, №1-2. -P.514-517.

160. Ikuo Kato , Teruo Yokokura , Masahiko Mutai.Correlation between increase in Ia-bearimg macrophages and induction of T cell-dependent antitumor activity by Lactobacillus casei in mice //Cancer Immunol. Immunother. –1988. –v.26. -P.215-221.

161. Ko E.J. et al. Bifidobacterium bifidum exhibits a lipopolysaccharide-like mitogenic activity for murine B.lymphocytes // J.Dairy Sci. –1999. –v.82, №9. -P.1869-1876.

162. Korshunov V.M., Smeianov V.V., Efimov B.A. Rational approach to correction of intestinal microflora // Vest. Ross. Akad. Med. Nauk. – 1996. –v.2. –P.60-65 .

163. Lidbeck A., et al. Lactobacilli , anticarcinogenic activities and human intestinal microflora // Eur. J. Cancer. Prev. –1992. V.1, №5. –P.341-353.

164. Link-Amster H., et al. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake //Published errata appear in FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 1995. –v.12, №3-4. –P.273.

165. Lykova E.A., et al. The probiotic correction of microecological and immune disorders in gastroduodenal patology in children // Zh Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. –1996. –v.2. –P.88-91.

166. Maltseva N.N. et al. Immumomodulating properties of various microbes-representatives of normal intestinal microflora // Antibiot Khimioter. – 1992. –v. 37, №12. P.41-43.

167. Nicaise P., et al. Influence of intestinal bacterial flora on cytokine (IL-1, IL-6 and TNF-alpha) production by mouse peritoneal macrophages //Eur Cytokine Netw. – 1993. –v.4, №2. –P.133-138.

168. Schiffrin E.J. et al. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria : criteria for strain Selection //Am J. Clin. Nutr. – 1997. –v. 66, №2. –P.515-520.

169. Schiffrin E.J. , et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingstion of lactic acid bacteria //J. Dairy. Sci. – 1995. –v.78, №3. –P.491-497.

170. Takahashi T., et al. Effect of orally ingested Bifidobacterium longum on the mucosal Ig A response of mice to dietary antigens // Biosci. Biotechnol. Biochem. –1998. –v.62, №1. –P.10-15.

171. Tejada-Simon M.V., Pestka J.J. Proinflammatory cytokine and nitric oxide induction in murine macrophages by cell wall and cytoplasmic extracts of lactic acid bacteria //Zh Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. –1996. -№2. –P.608-611.

172. Yasyi H. et al. Immunomodulatoryfunction of lactic acid bacteria //Immunology. – 1998. – v.24, №5. –P.1187-1195.

173. Yasui H., Ohwaki M. Enhancement of immune response in Peyers patch cells cultured with Bifidobacterium breve // J.Dairy Sci. – 1991. –v.74, №4. –P.1187-1195.

174. Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуховитский В.Г., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Таланова Е.В., Сулуянова И.П. Изменение родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененность кишечника; бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии //Практикующий врач. -1999. -№3.

175. Крамарь О.Г. Микробные популяции и биоценозы при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными микроорганизмами: Автореф. …канд. мед. наук. – М., 1997.

176. Стерлигова Н.Д., Чупрынина А.А. Дисбактериоз кишечника при дизентерии у детей //Эпидемиология, клиника, профилактика и лечение острых и хронических кишечных инфекций / Сборник научных трудов. - М., 1975. –Т.XY.

177. Шувалова Е.П., Осипова Г.И., Кроткова М.Р. Актуальные вопросы дизентерии и дизбактериоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1997. -№1.

178. Шахмарданов М.З. Нарушения микрофлоры кишечника и функциональное состояние лимфоцитов у больных шигеллёзом // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1999. -№1.

179. Сеппи И.В., Гурский Ю.Н. Дашевский Ю.Я.,Кочеткова Т.Г., Поспелова В.В., Рахимова Н.Г., Сучков В.В, Ворошилина Н.Н. Лечение взрослых больных острой дизентерией новыми бактерийными препаратами.

180. Рощупкин В.И., Самусевич Н.Т., Лукашевич К.К., Рахимова Н.Г. Применение бификола для долечивания больных острой дизентерией.

181. Новокшенова В.А., Феклисова Л.В., Поспелова В.В., Ханина Г.И., Покатилова Л.И., Мескина Е.Р., Темкина В.Н. //Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии инфекционных болезней / Сборник научных трудов. – М., 1996. –Т.2.

182. Летяева Л.А., Закопаева Е.С., Борисов С.Д. Применение бифидумбактерина для долечивания детей первого года жизни с дисбактериозами после острых кишечных инфекций //Бифидобактерии и их использование в клинике / Сборник научн. трудов. - М., 1986.

183. Новокшенова В.А., Феклисова Л.В., Некрасова Т.В., Поспелова В.В., Лагода И.В. . Биопрепараты в комплексной терапии кишечных инфекций у детей //Вопросы терапии инфекционных болезней у детей /Сборник научных трудов. МОНИКИ. - М., 1990.

184. Шахмарданов М.З., Бондаренко В.М., Исаева Н.П. Важность ликвидации инфекционного очага и синхронизированной коррекции нарушений микрофлоры кишечника у больных шигеллёзами //Микробиология. - 1998. -№6.

185. Шахмарданов м.З., Исаева Н.П., Лучшев В.И., Куликова Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование использования бактерийных биологических препаратов при острых кишечных инфекциях //Эпидемиология и инфекционные болезни. -1997. -№3.

186. Трембовля С.И., Ермоленко З.Н., Курносова Н.А., Чернышова Н.А. Эффективность биологических бактерийных препаратов при сальмонеллезе у детей раннего возраста //Биологические препараты для профилактики, терапии и диагностики инфекционных заболеваний /Сборник научных трудов. - М., 1983.

187. Лазарева Г.И. Изучение физиологических свойств и структурно-функциональной организации бифидобактерий: Автореф. дис. - Минск, 1991. -С. 24.

188. Евтухова Л.Н., Скорикова И.Г., Евлашкина В.Г., Лянная А.М. Новые штаммы бифидобактерий, предлагаемые для бактериотерапии // Стандартные штаммы и методы контроля бактериальных и вирусных препаратов. / Ст.н. ВНИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. - М., 1987. - С. 19-24.

189. Сундукова М.Б. Разработка закваски бифидобактерий для производства кисломолочных продуктов: Автореф. … дис. канд.техн.наук. - М., 1988. - С. 22.

190. Гончарова Г.И., Дорофейчук В.Г., Смоленская А.В., Соколова И.Я. Микробная экология в норме и при патологии // Антибиотики и химиотерапия. - 1989. - т. 34 № 6. - с. 462-466.

191. Гончарова Г.И., Селянова Л.П., Лянная А.М. и др. Количественный уровень бифидофлоры в кишечнике и его коррелятивная связь с состоянием здоровья человека. //Антибиотики и микроэкология человека и животных /Труды института ВНИИ антибиотиков. - М., 1988. - С. 118-124.

192. Oggioni M.R., Valensin P.E., Recurrent Septicemia in an Immunocompromised Patient Due to Probiotic Strains of Bacillus subtilis// J. Clin. Microbiol.- 1998.-v.36. -№1. –P.325-327.

193. Thomas M., and Whitter H. Atipical meningitis complicating a penetrating head injury // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1991.-v.54. -P. 92-93.

194. Никитенко В.И., Горбунова Н.Н., Жигайлов А.В. Споробактерин – новый препарат для лечения дисбактериозов и гнойно-воспалительных процессов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Дисбактериозы и эубиотики».- М., 1996.-С.26.

195. Борановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб., 2000.-С.209.

196. Закирова Б.И. Клинико-диагностическое значение микробиоценоза кишечника у детей с хронической гастродуоденальной патологией: Автореф. дис. … канд. мед. наук. -Фрунзе, 1987. –С.17.

197. Лыкова Е.А., Мурашова А.О., Бондаренко В.М. и др. Нарушения микрофлоры кишечника и иммунитета у детей с аллергическими дерматитами и их коррекция // Российский педиатрический журнал. - 2000. -№2. - С.20-24.

198. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология / Руководство для врачей. – М., МПА, 1998. С. 321.

199. Левченко Л.Н. Профилактика и лечение угрозы прерывания беременности с учетом биоценоза влагалища: Автореф. дис. … канд.мед.наук. – Киев, 1989.

200. Кира Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза //Акушерство и генекология. –1994. - №2. -С. 32.

201. Кира Е.Ф. и др. Практический справочник акушера гинеколога. – СПб., 1997. С.70.

202. Анкирская А.С. « Бактериальный вагиноз». Клиническая лекция //Акушерство и генекология. -1995. - С.13.

203. Соловьёва И.В. Характеристика микрофлоры влагалища женщин в норме и патологии: Автореф. дис. … канд. мед.наук. – Москва, 1987.

204. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища при бактериальных вагинозах/ Учебное пособие. - М., 1999.

205. Анкирская А.С., Демидова Е.М., Карпова О.Ю., Ржасков М.Ю. «Применение флагина для лечения бактериального вагиноза //Акушерство и генекология. –1996. -№6. –С.24.

206. Совельева Г.М., Бесаева Т.П., Краснопольская К.В. и др. Показатели иммунитета и интерферанового статуса у больных эндокорвецитом //Акушерство и гинекология. – 1998. -№ 6. С.21.

207. Назарова Е.К. Бактериальный вагиноз //Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. -№7.

208. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянов С.М. и др. Патология влагалища и шейки матки. -М., Медицина, 1997.

209. Цераиди Н.Ф. Сексуальная свобода и болезни. –Краснодар, 1991.

210. Семчера И.А. Состояние микробиоценоза влагалища при беременности и в послеродовом периоде: Автореф. дис. … канд.мед.наук. - СПб. 1999.

211. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный калеедидоз у беременных (диагностика и лечение): Автореф. дис. … канд.мед.наук. – Москва, 1999.

212. Киселёва Т.В. Особенности течения беременности и исходы родов для матери и плода у женщин с генитальной инфекцией: Автореф. дис. канд.мед.наук. – Омск, 1994.

213. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. …доктора.мед.наук. - СПб., 1995.

214. Берлев И.В., Кочеровец В.И., Добрынин В.М. Особенности микробиоценоза влагалища у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов //Вестник Росс. Ассоц. акуш. и гин. –1998. - №2.

215. Воронова С.И. Бактериальный вагиноз у беременных: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. …канд.мед.наук. - Волгоград, 1998.

216. Баев О.Р., Стрижаков А.Н. Резидентная флора генитального тракта и этиология инфекционных осложнений беременности и послеродового периода //Акуш. и гин. – 1997. -№6. -С.3.

217. Леденева Л.И. Диагностические критерии к проведению антибактериальной терапии у беременных с наличием очага инфекции: Автореф. дис. …канд.мед.наук. -Барнаул, 1996.

218. Серебрянник Е.Л. Профилактика и лечение кольпитов и бактериальных вагинозов у беременных в жарком климате: Автореф. дис. …канд. мед.наук. –СПб., 1996.

219. Стрелец О.Б. Роль генитальной инфекции в досрочном прерывании беременности, патологии плода и новорожденного: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. – Иваново, 1999.

220. Захарова Т.Г., Маянская И.В., Усачева С.Ю. и др. Влияние микрофлоры вагинального секрета беременных и рожениц на формирование микробиоценоза их новорожденных детей (г. Горький) //Медицинские аспекты микробной экологии / Сб. науч. тр. - М., 1991. - С.95.

221. Казесалу Р., Сааг Х., Пейль П. и др. Роль вагинальной микрофлоры матери при первичной контаминации новорожденного (г. Тарту) //Медицинские аспекты микробной экологии /Сб.науч. тр. - М., 1991. С.102.

222. Литяева Л.А., Кононыхина Е.Ю. Бактериологическое исследование вагинальной и кишечной микрофлоры у беременных женщин //Клин. и лаб. Диагностика. –1992. -№3-4.- С.6.

223. Литяева Л.А. Влияние комплекса иммунных и бактерийных препаратов на состояние микробной экологии беременных группы риска //Акуш. и гин. –1993. - №1. -С.19.

224. Соловьева И.В., Беляев Е.И., Соколова К.Я. и др. Микрофлора влагалища женщин с неспецифическими кольпитами и ее коррекция биологическими препаратами //Медицинские аспекты микробной экологии / Сб. науч. тр./ Ред. Шендеров Б.А. - М., 1991. -С.191.

225. Сытник С.И. Бактериальная обсемененность кожи молочных желез здоровых женщин, принимавших в прошлом антибиотики //Антибиотики и микроэкология человека и животных / Труды ин-та ВНИИ Антибиотиков. - М., 1988. -С.106-111.

226. Сытник С.И. Пространственная структура и иерархия экологических групп в кожном микробиоценозе молочных желез //ЖМЭИ. –1991. -№3. -С.21.

227. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. …канд.биол.наук. - Москва, 1997.

228. Земляная А.А. Профилактика преждевременного прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием и высоким риском развития воспалительных осложнений: Автореф. дис. …канд.мед.наук. – Москва, 1993.

229. Rolly A. Marchhancans, Nancy C. Lee, Herbert B. Peterson. Cigarette smoking as risk factor for pelvic inflamatory disease //Amer. J. Obster. and Gynecol. - 1990. -Vol. 162, №3. - P.539-644.

230. Козлова Н.В., Жиленко М.И., Дымов В.О. Александрова А.В. Состояние вагинального микробиоценоза и его коррекция у беременных, проживающих в условиях постоянного воздействия малых доз радиации //Антибиотики и химиотерапия. –1994. -Т.39, №6. –С.39.

231. Кулаков В.И., Кирбасова Н.П., Пономарева Л.П., Лопатина Т.В. Экологические проблемы репродуктивного здоровья //Акуш. и гин. – 1993. - №1. -С.12.

232. Лопаткина Н.М., Бойко Е.Л. К вопросу о лечении вагинального кандидоза иммуномодулирующим препаратом “Ликопид” //Актуальные проблемы здоровья семьи. / Сб. науч. тр. - Иваново, 2000. –С.165.

233. Charles H. Livengood III, Jessica L. Thomason, Gale B. Hill. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy // Amer. J. Obstet. and Gynecol. - 1990. -Vol. 163, №2. -P. 515-520.

234. Fabio Barbone, Harland Austin, William C. Louv. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis //Amer. J. Obstetrics and Gynec. - 1990. -Vol.163,№2. -P.510-514.

235. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянов С.М. и др. Патология влагалища и шейки матки. -М., Медицина, 1997.

236. Лузан Н.В. Организация первичной профилактики заболеваний, передающихся половым путем. –Новосибирск, 1997.

237. Плеханов А.Н. Хронические сальпингоофариты: клинико-микробиологические аспекты: Автореф. дисс…канд.мед.наук. -СПб, 1996.

238. William C. Louv, Harland Austin, Jeffrey Perlman, W. James Alexander. Oral contraceptive use and the risk of chlamydial and gonococcal infections //Amer. J. Obstetrics and Gynec. -1989. -Vol.160. -№2. –P.396-401.

239. Дергачева Т.И. Реактивность больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями придатков матки: Автореф. дис….доктора мед.наук. -Томск, 1996.

240. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей, 2-ое изд-е . -М., МИА, 1998. –С.321.

241. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Бесспорное и спорное в проблеме гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки //Акуш. и гин. – 1990. - №9. - С.72.

242. Быков А.С., Пешков Е.П., Шитова Н.А. Адсорбция бактериями антибиотиков и гуморальных факторов защиты организма //Вопросы антибактериальной терапии инфекционных осложнений в неинфекционной клинике / Всесоюзный семинар. - Москва, 1987. –С.15.

243. Манухин И.Б., Серов В.Н., Мерц М., Ильенко Л.Н. Терапевтическая эффективность пробиотиков у больных с воспалительными заболеваниями половых органов //Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии /Матер. 2 съезда Росс. Ассоц. врачей акуш. и гин. -М., Academia, 1997. С.301.

244. Кашковская Н.В. Экспериментально-клиническое обоснование применения биологических микробных препаратов в гинекологии и стоматологии: Автореф. дис…канд.биол.наук. -Москва, 1992.

245. Черкасов С.В. Персистентные характеристики микрофлоры репродуктивного тракта женщин в норме и при патологии: Автореф. дис…канд.мед.наук. -Оренбург, 1998.

246. Tomas M. Hotton, Walter E. Stamm. The vaginal flora and urinary tract infections. //Urinary tract infections: moleculas pathogenesis clinical management /Ed. Mobley, HLT Warron J.W.- Washington ASM press, 1996. - XIY.- P.67-86.

247. Алмагамбетов К.Х., Горская Е.М., Бондаренко В.М. Транслокация кишечной микрофлоры и ее механизмы. Целиноград //ЖМЭИ. – 1991. - №10. –С.74.

248. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз //Акуш. и гин. – 1990. - №8 -С.10.

249. Калмыкова А.И. Бифидобактерии: опыт использования в медицине. - Новосибирск, 1998, Библ.С.31-37.

250. Линева О.И., Павлов К.В. Женщина: акушерские и гинекологические проблемы. Б-ка сем. врача. Самара, 1998.

251. Смирнов В.В., Сорокулова И.Б., Осипова И.Г., Созаева Л.Г., Саркисов С.Э. Институт микробиологии и вирусологии НАН Украины. Способ коррекции микрофлоры вагины. //Описание изобретения к патенту РФ. RU 2131258 C1 10.06.99. Бюл. №16.

252. Мартикайнен З.М. Коринебактерии женских гениталий: Автореф. дис….канд.биол.наук. -СПб., 1996.

253. ОлейникИ.И., Покровский В.Н., Царев В.Н. и др. Микробиоценоз полости рта в норме и патологии // Тезисы докладов 6-го Всероссийского съезда микробиологов, эидемиологов и паразитологов / Ред. Шендеров Б.А. –М., 1991.

254. Колотилова Л.В., Акишина Т.М., Зарганян О.П. и др. Нормальная микрофлора слизистой глотки //Антибиотики и химиотерапия. –1989. - Т.34, №10. - С. 751-755.

255. Потемкина А.М. Патология пищеварительного тракта в формировании аллергозов у детей //Проблемы иммунологии и аллергологии в детской гастроэнтерологии/ Нижегородский мед. Институт им С.М. Кирова / Ред. А.И.Волков. -Нижний Новгород. , 1991.

256. Куваева И.Б., Кузнецова Г.Г., Ладодо К.С. и др. Характеристика микрофлоры кишечника детей первого года жизни с кожными проявлениями пищевой аллергии //Педиатрия. – 1986.-№9.-С. 7-11.

257. Желнова Т.И. Патогенитические механизмы формирования аллергических реакций при кишечном дисбакериозе // lV Всесоюзный съезд гастроэнтерологов(17-20 октября 1990 г)/ Материалы съезда. – М.,Л., 1990. –Т.2.

258. Балаболкин И.И., Мазо В.К., Никитина И.П. и др. Всасывание белковых антигенов в желудочно-кишечном тракте при пищевой аллергии у детей//Педиатрия.–1988.–№5-С. 52-54.

259. Heyman M.,Grasset E., Dueroc K. Et.al. Antigen absorbcion by jejunal epithelium of children with cow's milk allergi //Pediatric Research.- 1988.- Vol.24.- P. 197-202.

260. Макарова С.Г., Мазо В.К. Возможное участие кишечной микрофлоры в проявлениях пищевой аллергии у детей //Проблемы иммунологии и аллергологии в детской гастроэнтерологии / Нижегородский мед. Институт им С.М. Кирова /Ред. А.И.Волков. -Нижний Новгород. , 1991.-С. 118-124.

261. Шендеров Б.А., Климнюк С.И. Гистаминсинтезирующая активность некоторых представителей кожного микробиоценоза //Антибиотики и колонизационная резистенотность /Сборник трудов ВНИИ Антибиотиков. – М.-1990. –Вып.Х1Х. – С.144-145.

262. Чучалин А.Г. //Тер. Архив.- 1987.-№9.-С.111-116.

263. Полосухина В.А., Е.Б.Ужегова, С.С.Бабаджанова Эффективность коррекции кишечного дисбактериоза у больных бронхиальной астмой // Тер. Архив.-1989.- №3.- С.110-113.

264. Я.Д. Витебский Спасать людей без лекарств //Детское гастроэнтерологическое обозрение. – 1994.-№1.- С. 9-10.

265. Луканова А.В. Значение кишечного дисбактериоза в формировании аллергического компонента и их коррекция при гастроэнтерологических заболеваниях у детей: Автореф. дис. … канд. мед. наук. -Нижний Новгород, 1993.С.22.

266. Макарова С.Г., Катосова Л.К., Боровик Т.Э. и др. Состояние кишечного микробиоценоза у детей с атопическим дерматитом в зависимости от особенностей клинической картины и фазы заболевания // Педиатрия. - №2.- 1997.- С.19-24.

267. Малова А.А. Микробиоценоз кишечника и иммунный статус у больных с аллергодерматозами: Автореф. дис. … канд. мед. наук. –Казань, 1997.-С.21.

268. М.М. Саитов, В.И. Никитенко, В.К.Есипов и др. О роли дисбактериоза в развитии хирургической инфекции //

Приложение.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (45).

При проведении бактериологических исследований состояния микрофлоры различных отделов пищеварительного тракта врачи сталкиваются с определенными техническими трудностями. Так в различных участках ротоглотки, в слюне у обследуемых микрофлора различна. Поэтому для того чтобы в данной небольшой нише обеспечить забор стандартного образца необходимо унифицировать процедуру получения исследуемого материала. Образцы гастроинтестинального содержимого из желудка, двенадцатиперстной кишки или проксимальных отделов тощей кишки получают с помощью интубации, используя эндоскопы. Однако такая процедура сложна и неудобна, и далеко не всегда при этом представляется возможным взять образцы для исследования из этих участков пищеварительного тракта. Наиболее легко собирать испражнения для определения микрофлоры в прямой и сигмовидной кишке. В связи с тем, что микрофлора испражнений хорошо отражает состояние микробного пейзажа толстой кишки (36) в качестве исследуемого материала используются фекалии. Исследуемый материал, обычно, не может изучаться сразу же после получения и до начала процедуры анализа должен храниться и быть транспортирован в бактериологическую лабораторию. Транспортировка в защитной среде, хранение в холодильнике или замораживание могут влиять на жизнеспособность в образцах исследуемого материала наиболее чувствительных микроорганизмов. Исследование микрофлоры кишечника включает в себя следующие этапы:

1. Забор, транспортировка и подготовка к посеву исследуемого материала.
   Этот этап должен сопровождаться заполнением карты обследуемого пациента, которая передается вместе с материалом в бактериологическую лабораторию
2. Посев исследуемого материала на селективные питательные среды с последующим определением количественного и качественного состава микрофлоры;
3. Регистрация полученных результатов с рекомендациями врача-бактериолога. Результаты фиксируются в журнале лаборатории и выдаются пациенту на бланке-карты.

Важным фактором, значительно влияющим на успех микробиологической диагностики дисбактериоза кишечника, является корректный способ забора и транспортировки исследуемого материала, получаемого от пациента. Учитывая, что строго анаэробные неспорообразующие бактерии должны быть надежно защищены от летального действия кислорода от момента забора материала до момента посева, рекомендуется использовать пробирки с хорошо притертыми резиновыми пробками, заполненные газом (CO_2 [40%] + пропан [60%] или CO_2 [5%] + H_2 [10%] + N_2 [85%]). Материал забирают из последней порции фекалий стерильным шпателем и помещают в пробирку. От момента взятия материала до начала посева не должно проходить более 2-х часов. В бактериологической лаборатории в анаэробном боксе, заполненном азотом, из материала готовят гомогенат в фарфоровой ступке с физиологическим раствором или раствором Хэнкса из расчета 10:1 (объем/вес), а затем готовят серийные разведения. По 0,1 мл, из соответствующих разведений исследуемого материала, засевают на различные селективные питательные среды. После инкубирования чашек с посевами количество микроорганизмов каждого вида в 1 г исследуемого материала подсчитывают по формуле: К=Е:(кvп)

где: К- количество бактерий;
Е- сумма колоний данного вида во всех используемых разведениях;
к- количество чашек данного разведения;
v- объем суспензии нанесенной на чашку;
п- степень разведения.

Материалы и методы выделения облигатно-анаэробных микроорганизмов.

Выделение и идентификация анаэробных бактерий остается деликатной процедурой и требует применения соответствующих селективных сред, которые должны быть приготовлены ex tempore.

Грамотрицательные неспорообразующие облигатно-анаэробные бактерии.

Большинство грамотрицательных неспорообразующих анаэробных бактерий могут быть изолированы на Columbia agar Base (BBL/Becton-Dickinson 11124; bioMerieux ref 5 128 1), Schaedler agar (OXOID CM 437; BBL/Becton-Dickinson 12189) и Wilkins-Chalgren agar (OXOID CM 643) с добавлением канамицина (100мг/л) и ванкомицина (7,5 мг/л), гемина (10 мг/л), витамина Кз (менадион, 1,5 мг/л) или K_1 (фитоменадион, 1,5 мг/л), а также бараньих эритроцитов (5%). Исследуемый материал засевают из разведений, 10^{-6} 10^{-7} и 10^{-8}. Срок инкубирования должен составлять 72 часа при температуре 37°С.

Эти среды позволяют культивировать бактерии, относяшиеся к родам Bacteroides, Prevotella и Porphyromonas. Бактероиды группы fragilis образуют блестящие,. иногда слизистые, круглые колонии диаметром 3-5 мм, бежевого цвета, но могут быть и коричневые. Колонии бактерий относящихся к роду Prevotella более мелкие, 1-3 мм диаметром, серые блестящие, иногда с коричневым или черным оттенком (после 3-5 дней инкубации). Бактерии рода Porphyromonas выделяют на средах с добавлением витамина Кз и гемина, но без добавления ванкомицина.

Бактерии рода Fusobacterium , также могут быть выделены на вышеперечисленных средах. Однако, более предпочтительно использовать для этой цели Columbia agar Base, Schaedler agar и Wilkins- Chalgren agar, в которые в качестве селектирующих компонентов добавляют кристаллический фиолетовый (3,2 мг/л) и эритромицин (5 мг/л). Сразу после посева чашки со средами должны быть помещены в микроанаэростат. Туда же помещают палладиевый катализатор (OXOID BR 42) для поглощения остаточного кислорода и индикатор для выявления свободного кислорода (Disposable anaerobic indicator BB1./Becton-Dickinson 70504). Катализатор перед употреблением регенерируют в сухожаровом шкафу при температуре 175-180°С в течение 1 часа. Затем микроанаэростат закрывают, удаляют из него воздух при помощи вакуумного насоса, после чего микроанаэростат заполняют нулевым поверочным азотом. Вновь удаляют газ из микроанаэростата, заполняют его газовой смесью (5% CO_2, 10% 25 H_2, 85% N_2) и помешают в термостат на 37°С. После 72 часов инкубации чашки с посевами вынимают из микроанаэростата и помешают в контейнеры системы Gas Pak. В контейнеры постоянно подают азот со скоростью 1,5-2,0 литра в минуту. Для учета результатов из сосуда вынимают не более одной чашки на непродолжительное время, после чего чашку возвращают в анаэробные условия. Учет посевов включает в себя макроскопическое и микроскопическое изучение изолированных колоний, их подсчет и отсев материала из типичных колоний на 2 чашки с плотной средой без антибиотиков (Columbia agar Base, Schaedler agar или Wilkins-Chalgren agar), но с добавлением гемина и витамина К, с целью выделения чистой культуры бактерий, а также отсев в жидкие питательные среды для анаэробов (Rosenow cysteine, Diagnostics Pasteur, ref 64 921; Schaedler broth with Vitamin К~, BB1./Becton-Dickinson 12191; Thioglycolate medium, Serva 48544). Одну из чашек, с пересеянным на нее материалом из отдельной колонии и пробирку с жидкой средой, в которую также параллельно отсеян материал из этой колонии, инкубируют в анаэробных условиях при 37°С в течение 48 часов. Вторую чашку, с пересеянным на нее материалом из колонии, инкубируют в аэробных условиях. Это необходимо провести для определения принадлежности микробов к строгим или факультативным анаэробами. Пересев в жидкую среду необходим для изучения культуральных свойств бактерий, а также для сохранения чистой культуры выделенных штаммов, так как некоторые виды могут не давать роста при повторном пересеве на плотные среды. После инкубирования бульонные культуры микроскопируют с целью подтверждения их чистоты, в противном случае делают повторный посев на плотные питательные среды для по-

лучения изолированных колоний. После получения чистой культуры бактерий и подтверждения их принадлежности к облигатным анаэробам приступают к их идентификации.

Идентификация строго анаэробных грамотрицательных бактерий в зависимости от целей может быть ориентировочной (определение рода) или финальной (определение вида). Ориентировочная идентификация проводится по следующим характеристикам: рост в присутствии желчи (диски 5 мг, bioMerieux ref 57301), бриллиантового зеленого (диски 100 мкг, bioMerieux ref 57311) и канамицина (диски 1000 мкг, BBL/Becton- Dickinson/Taxo 31562), ферментация глюкозы, наличие черного пигмента. Используя эти методы бактерии можно разделить на четыре группы.

Первая группа включает бактерии рода Bacteroides, группы fragilis (таблица 1). Все бактерии этой группы сбраживают глюкозу и способны расти в присутствии желчи и канамицина, но ингибируются бриллиантовым зеленым.

Ко второй группе можно отнести бактерии рода Prevotella. Бактерии этой группы не растут в присутствии желчи и бриллиантового зеленого, но резистентны к канамицину. Так же, как и бактероиды, они обладают высокой сахаролитической активностью. Некоторые виды образуют черный пигмент на кровяных средах через 5-7 дней инкубации.

Третья группа включает асахаролитические бактерии, чувствительные к желчи и бриллиантовому зеленому, но резистентные к канамицину, которые образуют черный пигмент. Эти бактерии принадлежат к роду Porphyromonas. Кроме того, бактерии этой группы, в отличие от других грамотрицательных анаэробов, являются чувствительными к ванкомицину (диски 5 мкг, BBL Becton-Dickinson/Taxo 31030).

Наконец, род Fusobacterium входит в четвертую группу. Эти бактерии ингибируются желчью и канамицином, но устойчивы к бриллиантовому зеленому. Еще одним дифференциальным критерием для отличия фузобактерий от бактероидов может служить посев на среды с добавлением фосфомицина (300 мкг/мл). На средах с такой концентрацией этого антибиотика рост фузобактерий отсутствует. Некоторые виды рода Fusobacterium имеют форму вытянутых бациллярных клеток с острыми концами. Биохимические характеристики видов фузобактерий наиболее часто встречающихся в кишечнике человека представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Дифференциальные свойства видов рода Fusobacterium

	индол	гидролиз эскулина	продукция газа из глюкозы	манноза	лактоза
F. mortiferum	-	+	сильная	+	+
F. nucleatum	+	-	слабая	-	-
F. russii	-	-	слабая	-	-
F. varium	+	-	Сильная	+	-
F. necrophorum	+	+	Сильная	-	-
F. necrogenes	+	+	Сильная	-	-

Грамположительные облигатно-анаэробные бактерии

Для выделения *бифидобактерии* используют среду Блаурокка или среду «Бактофок для культивирования бифидобактерий» (НПЦ «Гидробиос»). Для предотвращения роста аэробных бактерий в среды добавляют азид натрия в концентрации 100 мг/л. Посев производят из 10^{-5}, 10^{-7} и 10^{-9} разведений, либо методом агаровых столбиков в полужидкой питательной среде, либо на чашки Петри с последующей их инкубацией в анаэробных условиях при 37,5-38,0оС в течение 48 часов. В том случае, если посев производился в толщу среды, после инкубации отмечают образование зоны задержки роста бактерий и газа. В агаре бифидобактерии образуют характерные колонии,
Напоминающие гречишные зерна, но также могут образовывать колонии в форме дисков. Кроме бифидобактерий на этих средах могут расти и другие анаэробные микроорганизмы. Этим определяется важность изучения морфологии клеток образующих колонии. В маз-

ках бифидобактерии обычно расположены в форме «китайских иероглифов», имеют вид прямых или разветвленных палочек X, Y или V-образной формы, нередко с утолщениями на концах. Отличительной чертой рода Bifidobacterium является синтез фермента фруктозо-6-фосфатфосфокетолазы (Ф6-ФФК). Все бифидобактерии не образуют индол и каталазу, не восстанавливают нитраты. Бифидобактерии не сбраживают адонит (рибит), дульцит, эритрит, глицерин, рамнозу и альфа-метил-D-маннозид. Другие биохимические свойства бифидобактерий представлены в таблице 3.

Лактобактерии - грамположительные, палочковидные бактерии. Микроаэрофилы. Не обладают каталазой и оксидазой, неподвижны, спор не образуют. Лактобактерии выделяют на среде MRS (QXOID CM 361). Посев производят из разведения 10^{-3} и 10^{-5}. Для того чтобы избежать роста дрожжеподобных грибов рода Candida, в среду добавляют сорбиновую кислоту. Для этого готовят раствор сорбиновой кислоты в 1 M NaOH из расчета 14 г/л, затем стерилизуют фильтрованием. Для приготовления 1 л среды растворяют необходимое количество сухой навески среды MRS в 900 мл дистиллированной воды, стерилизуют, и после этого добавляют 100 мл приготовленного раствора сорбиновой кислоты. Чашки с посевами инкубируют в анаэростатах, продутых газовой смесью, без палладиевых катализаторов при 37°C в течение 48 часов. На этой среде лактобактерии обычно образуют крупные колонии, гладкие или шероховатые, белого цвета. Кроме лактобактерий, на этой среде могут расти другие молочнокислые бактерии, принадлежащие к родам Lactococcus, Streptococcus и Leuconostoc. Поэтому, при учете чашек с посевами необходимо производить окраску по Граму материала из всех типов колоний. Подтверждением принадлежности бактерий к роду Lactobacillus является их морфология, отсутствие спор, каталазы и оксидазы.

Эубактерии и грамположительные анаэробные кокки выделяют на средах Columbia agar Base, Schaedler agar или Wilkins- Chalgren agar с добавлением бараньей крови (5%), витамина К, гемина, фенилэтилалкола (2,5 г/л) или налидиксовой кислоты (10 мг/л) и колистина (10 мг/л). На этих средах также можно культивировать и бифидобактерии.

Эубактерии - это грампозитивные палочки или коккобациллы, некоторые виды могут образовывать бифуркации (Eubacterium alactolyticum). Биохимическая идентификация этих бактерий до вида должна включать применение газово-жидкостной хроматографии. Основные биохимические характеристики эубактерий, встречающихся в кишечнике человека, представлены в таблице 4.

Анаэробные кокки могут быть проидентифицированы на основании их чувствительности к новобиоцину (диски 25 мкг) и по их биохимическому профилю с применением биохимической идентификационной системы rapid ID32 A (API - bioMerieux 32 300). Кроме пептострептококков, в кишечнике человека могут быть обнаружены пептококки и руминикокки. Некоторые факультативно-анаэробные стрептококки (стрептококки группы Streptococcus milleri) могут лучше расти в анаэробных условиях, поэтому, в таблице 5 также указаны характеристик S. intermedius, принадлежащих к этой группе и часто выделяющихся из кишечника человека. *Клостридии -* грамположительные, спорообразующие бациллы. Многие виды способны к движению за счет перитрихиально расположенных жгутиков. Для выделения клостридий используют плотную среду RCM (OXOID CM 151), производя посев методом Ingram и Barnes: в пробирки, содержащие по 9 мл расплавленной и охлажденной до 48°C среды засевают по 0,1 мл суспензии из соответствующих разведений исследуемого материала (обычно 10^{-3} 10^{-5} и 10^{-7}) Быстро ресуспендируют и вносят в каждую пробирку стеклянные палочки из черного стекла (предварительно простерилизованные) перед затвердеванием среды. Затем в каждую пробирку добавляют небольшое количество (1,5 см) расплавленной среды RCM, содержашей метиленовую синьку в концентрации 1: 20000, для того чтобы предохранить среду от диффузии кислорода. Учитывая, что клостридии растут очень быстро, и часто из-за образования газа происходят разрывы среды, необходимо производить учет результатов через 16-18 часов инкубации. Можно инкубировать пробирки с посевами в течении ночи при 25°C и затем несколько

Таблица 1.

Дифференциальные свойства видов рода Bacteroides

	индол	эскулин	сахароза	рамноза	трегалоза	арабиноза	салицин	мальтоза	каталаза
B. fragilis	-	+	+	-	-	-	-	+	+
B. vulgatum	-	-	+	+	-	-	-	+	-
B. distasonis	-	+	+	+	+	-	+	+	+
B. caccae	-	+	+	+	+	+	+	+	-
B. maerdae	-	+	+	+	+	-	+	+	-
B. thetaiotaomicron	+	+	+	+	+	+	-	+	+
B. stercoris	+	+	+	+	+	+	+	+	-
B. uniformis	+	+	+	-	-	-	+	+	-
B. eggerti	+	+	-	-	-	-	-	+	-
B. splanchnicus	+	+	-	-	-	-	-	-	-
B. ovatus	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Таблица 3.

Дифференциальные свойства видов рода Bifidodacterium

	глюкоза	галакто-за	фруктоза	лактоза	сахароза	сорбит	арабино-за	целло-биоза	мелези-тоза	салицин
B. bifidum a	+	+	+	+	+(медл)	-	-	-	-	-
B. bifidum b	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
B. breve	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+
B. infantis	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
B. longum	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
B. adolescentis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B. dentium	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
B. catenulatum	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
B. angulatum	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
B. B. pseudocatenulatum	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+

Таблица 4.

Дифференциальные свойства видов рода Eubacterium

	индол	глюкоза	Мальтоза	Лактоза	Манноза	Эскулин	Нитрат	Морфология	Синтезируемые жирные кислоты
E. alactolyticum	-	+	-	-	-	-	-	Раздвоенные палочки	У, М, К
E. aerofaciens	-	+	+	+	-	+	-	Короткие палочки	У
E. contortum	-	+	+	+	-	+	-	Короткие палочки, коккобациллы, цепочки	У
E. cylindrodes	-	+	-	-	+	-	-	Длинные тонкие палочки, цепочки	У, М, МОл
E. limosum	-	+	-	-	+	+	-	Раздвоенные палочки	у, М
E. lentum	-	-	-	-	-	-	+	коккобациллы	у
E. rectale	-	+	+	+	+	+	-	Палочки от коротких до длинных	у, М, Мол
E. tortuosum	-	+	+	-	-	+	-	Длинные палочки	у, м

У и у – уксусная кислота большое и малое количество
К – капроновая кислота
М и м – масляная кислота
Мол – молочная кислота

Таблица 5.

Дифференциальные свойства видов рода Peptostrptococcus

	новобиоцин	индол	каталаза	Уреаза	Альфа-глюкозидаза	Бетта- глюкозидаза	Пролин ариламинидаза	глутамин ариламинидаза
P. anaerobicus	S	-	-	-	+	-	-	-
P. asaccharolyticus	R	+	+	-	-	-	+	+
P. magnus	R	-	-	-	-	-	-	+
P. micros	S	-	-	-	-	-	+	+
P. prevotii	R	-	+	+	-	-	-	+
Streptococcus intermedius	S	-	-	-	+		+	-

часов при 37°С. На черном фоне светлые колонии хорошо видны, и это помогает при учете результатов.
Селективной средой для Clostridium perfringens является среда TSC agar (OXOID CM 587). В приготовленную и простерилизованную среду добавляют Д-циклосерин (400 мг/л) и эмульсию яичного желтка (50 мл/л, OXOID SR 47). Хорошо перемешивают и разливают по 20 мл на чашки Петри. Засевают материал по 0,1 мл из соответствующих разведений, и затем покрывают поверхность среды еше одним слоем расплавленной и остуженной среды в количестве 10 мл. Инкубируют 18-24 часа при 37°С. Среда TSC содержит метабисульфит натрия и цитрат железа, поэтому колонии Clostridium perfringens на этой среде приобретают черный цвет. За исключением C. sordelii и C. bifermentas, другие сульфитредуцируюшие клостридии также могут расти на этой среде. Наличие эмульсии яичного желтка позволяет различать лецитиназопозитивные клостридии. Однако, некоторые штаммы Clostridium perfringens через 16 часов инкубации могут не давать зону помутнения вокруг колоний, характерную для лепитиназопозитивных штаммов. Поэтому, при учете необходимо изучать все типы подозрительных колоний. Для выделения Clostridium perfrtngens и других сульфитредуцируюших клостридий также может быть использована среда TSN agar (BBL/Becton- Dickinson Cat. № 11690, Serva Cat. № 48567). Для подтверждения принадлежности выделенных бактерий к виду Clostridium perfringens должна быть проведена биохимическая идентификация.

Clostridium difficile выделяют на среде Columbia agar или на среде для выделения Clostridium difficile (OXOID CM 601) с добавлением бараньей или лошадиной крови (7%), циклосерина (500 мг/л) и цефокситина (16 мг/л). Через 24 часа инкубации Clostridium difficile образуют неправильные, мутные, выпуклые, серые колонии диаметром 4-6 мм. Для повышения селективности высева материал перед посевом выдерживают 10 минут при 70°С или в равных концентрациях смешивают с абсолютным спиртом и выдерживают 1 час при 95°С. Учитывая, что данные среды содержат антибиотики, клетки клостридий в мазках могут быть нетипичными. Однако, они приобретают характерную морфологию при пересевах на среды без антибиотиков. Биохимическая идентификация клостридий может быть осуществлена при помощи идентификационных систем API 20A или RapID Ana II. Биохимические характеристики некоторых клостридий представлены в таблице 6

Таблица 6

Дифференциальные свойства видов рода Clostridium

	Глю-коза	Маль-тоза	Са-ха-роза	Лак-тоза	ман-нит	ин-дол	Коагуля-ция молока	леци-тин	жела-тин	газ
C. diffi-cile	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
C. per-fringens	+	+	+	+	-	-	+	+	+	++ +
C. bifer-mentas	+	-	-	-	-	+	+	+	+	++ +

Определение токсинов А и В Clostridium difficile в испражнениях больного, страдающего диареей, связанной с приемом антибиотиков, осуществляется при помощи тест- системы «CytocloneTM A+B EIA» (Cambridge Biotech M96087).

Схема 2.

Схема выделения и идентификации анаэробных бактерий

Забор материала

↓

Транспортировка материала (в анаэробных условиях)

↓

Подготовка материала к посеву (в анаэробных условиях)

↓

Посев материала на селективные питательные среды

Columbia agar Base +канамицин-ванкомицин +эритроциты барана; Columbia agar Base +кристаллический фиолетовый +эритромицин	Columbia agar Base +налидиксовая кислота-колистин; MRS agar; среда Блаурокка; RCM agar; NSC agar; Columbia agar +баранья кровь +циклосерин-цефокситин

Инкубация в условиях анаэробиоза (в микроанаэростате в атмосфере CO_2 +H_2 +N_2) 72 часа, при 37°С

↓

Учет

Макроскопическое и микроскопическое изучение колоний, отсев для получения чистой культуры бактерий, отсев для получения чистой культуры бактерий (Columbia agar Base+эритроциты барана);	Отсев в жидкие питательные среды: Shaedler broth with Vitamin K1 (Rosenow cysteine medium, Thioglycolate medium)	Отсев с целью подтверждения принадлежности бактерии к группе строгих анаэробов (Columbia agar Base + эритроциты барана) ↓
Инкубация в условиях анаэробиоза (в микроанаэростате в атмосфере CO_2 +H_2 +N_2)48 часа, при 37°С ↓		**Инкубация в условиях анаэробиоза**

Идентификация

API 20A; RapID Ana 11; газово – жидкостная хроматография.

Материалы и методы для выделения аэробных микроорганизмов

Энтеробактерии - грамотрицательные неспорообразуюшие факультативно-анаэробные бактерии. Для их выделения используют среды MAC CONKEY agar (OXOID CM 7; BBL Becton-Dickinson Cat. № 11387) или Эндо (OXOID CM 479; BBL/Becton-Dickinson Cat. № 11199; Serva Cat. № 48160). Посевы на эти среды делают из 10^{-5} и 10^{-7} разведений. При учете отмечают отдельно лактозонегативные и лактозопозитивные кишечные палочки. Учитывая, что на этих средах растут и другие бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae (Citrobacter, Enterobacter, Elebsiella, Proteus, Serratia и др.), бактерии из нетипичных для кишечных палочек колоний должны быть проидентифицированы по их биохимическим свойствам (например, при помощи тест-системы API 20E bioMerieux ref 20 100). Необходимо принимать во внимание, что на этих средах растут некоторые оксидазо позитивные бактерии, например, принадлежащие к родам Pseudomonas и Aeromonas, поэтому перед проведением идентификации необходимо провести тестирование выделенных микроорганизмов на наличие оксидазы («OX» DISCS Diagnostics Pasteur code 53831). Оксидазопозитивные бактерии должны быть проидентифицированы при помощи тест-системы API 20NE (bioMerieux ref 20 050). Кроме того, для идентификации до вида как энтеробактерий, так и других грамотрицательных бактерий, не входящих в эту группу, может быть использована тест-система Systemes identification BBL CRYSTAL (Becton Dickinson 88-0924-1 Rev. 05-94) или другие тест-системы.

Для выявления Escherichia coli 0157: H7, вызывающих геморрагические колиты, исследуемый материал засевается на среду MAC CONKEY with БОКВ1Т01 agar (OXOID CM 813). Эта среда содержит сорбит в качестве единственного углевода и нейтральный красный. Учитывая, что кишечные палочки, принадлежащие к этому серологическому варианту, не способны ферментировать сорбит, на этой среде они образуют бесцветные колонии, тогда как большинство остальных сероваров E.coli сбраживают этот сахар и дают колонии красного цвета. Подтверждение результатов должно быть осуществлено в серологических реакциях при помощи специальных диагностикумов (например, латексный диагностикум для серологической идентификации E.coli 0157: H7 OXOID DR 620). Каждый анализ на дисбактериоз должен сопровождаться обследованием пациента на носительство сальмонелл и шигелл. С этой целью исходный материал должен быть засеян на среду Salmonella Shigella (SS) (OXOID CM 99). Эта же среда может быть использована для выделения протеев, так как на ней бактерии этого рода не дают роения и образуют, так, же как сальмонеллы и шиигеллы, черные колонии в присутствии цитрата железа и тиосульфата натрия, которые добавлены в среду. Для выявления протеев посевы на эту среду производят из 10^{-3} и 10^{-5} разведений.

Стафилококки выделяют на среде Staphylococcus agar Ф 110 (BBL Becton Dickinson 11647, Serva Cat. № 48090; Difco Cat. №0297-01-1). Эта среда содержит высокую концентрацию NaC1 (7,5%), что делает ее селективной для стафилококков. Кроме того, в эту среду входят маннит в качестве источника углеводов и желатин. Патогенные стафилококки, относящиеся к виду S. aureus, дают на этой среде колонии с желтой пигментацией. Ферментацию маннита определяют путем нанесения на изолированную колонию капли раствора бромтимолового синего (0,04%). В том случае, если краситель меняет цвет на желтый, фиксируют положительную реакцию. На этой среде также можно определить способность стафилококков разжижать желатину. Для этого на изолированную колонию наносят каплю 20% водного раствора сульфосалициловой кислоты (реакция Stone). В случае положительной реакции, через десять минут вокруг колонии появляется прозрачная зона. Для подтверждения принадлежности бактерий к виду S. aureus необходимо провести тесты на выявление плазмокоагулазы и ДНК-азы. ДНК-азная активность выявляется на среде DNA agar (OXOID CM 321) путем пересева материала из подозрительных колоний штрихами от центра к краю чашки. После инкубирования чашек с посевами (37оС, 24 часа), нуклеазная активность стафилококков выявляется при нанесении на среду красителя толуидинового синего (0,1%), при этом вокруг колоний, образованных Staphylococcus aureus, образуется зона порозовения среды. Для подтверждения принадлежности стафилококков к виду S. aureus можно также воспользоваться идентификационными системами, принцип работы которых основан на агглютинации эритроцитов, сенсибилизированных человеческим фибриногеном, на стекле. (StaphysIide - Test bioMerieux 55 081). Биохимическая идентификация стафилококков проводиться при помощи тест систем API 20 Staph (bioMerieux 20500) или RAPIDEC staph (bioMerieux 03300).

Энтерококки (стрептококки серологической группы Д) выделяют на средах Enterococcus Agar (Serva 48168), m Enterococcus Agar (Difco 0746-01-8), Slanetz and Bartley Agar (OXOID CM 377) из разведений исходного материала 10^{-3} и 10^{-5}. Во все эти среды входит трифенилтетразолиум хлорид, который расщепляясь энтерококками, придает их колониям характерную розовую, красную или коричневую окраску. Однако, каталазоотрицательные кокковые формы из бесцветных колоний должны быть также проверены на принадлежность к роду Enterococcus. Подтверждение принадлежности выделенных микроорганизмов к роду Enterococcus проводят путем пересева материала из колоний на Bile Esculine Agar (OX OID CM 888). Эта среда содержит соли желчи, к которым устойчивы энтерококки. Кроме того, в среду входят эскулин и цитрат железа. Энтерококки способны гидролизовать эскулин с образованием эскулетина и глюкозы. Эскулетин, связываясь с цитратом железа, образует комплекс черного цвета, который придает характерную черную окраску колониям и среде вокруг них. Bile Esculine Agar не является селективной средой для энтерококков, так как на ней могут расти и другие бактерии, размножающиеся в кишечнике, поэтому она не может быть использована для прямого выделения энтерококков из содержимого кишечника. Кроме энтерококков, в серологическую группу D входят и другие стрептококки. От энтерококков они отличаются неспособностью расти в жидких средах с концентрацией NaC1 равной 6,5%.

Другие *стрептококки* выделяют на среде Columbia agar (OXOID CM 331) с добавлением лошадиной дефибринированной крови (5%), налидиксовой кислоты (15 мг/л) и колистина (10 мг/л). Кроме стрептококков, на этой среде растут коагулазопозитивные стафилококки. Поэтому, перед идентификацией бактерии необходимо протестировать на наличие катал азы. Для биохимической идентификации энтерококков и других стрептококков используют системы API 20 Strept (bioMerieux 20 600).

Для выделения *бацилл* используют среду Bacillus cereus agar, другое название: PEMBA (OXOID CM 617) с добавлением полимиксина В (100 000 UI/л) и эмульсии яичного желтка (50 мл/л). В состав этой среды входят маннит в качестве источника углеводов и цветовой индикатор (бромтимоловый синий). В отличие от других бацилл, *Bacillus cereus* не ферментируют маннит, поэтому на данной среде они образуют зелено-голубые шероховатые колонии, характерной неправильной формы. Кроме того, бактерии этого вида, за счет своей лецитиназной активности, образуют преципитаты вокруг колоний такого же цвета, как и сами колонии. Подтверждение принадлежности выросших микроорганизмов к виду Bacillus cereus осуществляется при помощи цитохимических методов, позволяющих определять их морфологическую характеристику и выявлять наличие спор и жировых включений (окраска методами Грама, Ожешки, Холбрука-Андерсона).

Дрожжеподобные грибы рода Candida выделяют на среде Сабуро (Serva Cat. № 48354; Oxoid CM 41) с добавлением хлорамфеникола (400 мг/л). Посев производят из 10^{-1} и 10^{-3} разведений, чашки инкубируют 24-48 часов при 37°С. Часто необходимо установить принадлежность выделенных дрожжеподобных грибов к виду *C. albicans*. В отличие от других представителей этого рода, C. albicans в определенных условиях способны образовывать характерные для них хламидоспоры, которые не выявляются на среде Сабуро. Их выявление проводят на среде P.C.B. (Diagnostics Pasteur code: 56215), пересевая подозрительные колонии со среды Сабуро методом укола в толщу среды, разлитой по пробиркам. Пробирки с пересевами инкубируют 24-48 часов при комнатной температуре. После инкубации отделяют небольшой участок в зоне роста микроорганизмов и делают раздавленный мазок между двумя стеклами. Мазки изучают с помощью темнопольной микроскопии, при этом хламидоспоры ищут в зонах образования филаментов, с находящимися на них бластоспорами. В случае отсутствия хламидоспор проводят повторный пересев. Если при этом вновь получают отрицательный результат, проводят биохимическую идентификацию дрожжеподобных грибов при помощи системы API 20C Aux (bioMerieux 20 210).

Схема 3.

Схема выделения и идентификации аэробных бактерий

Забор материала

↓

Транспортировка материала

↓

Подготовка материала к посеву

↓

Посев материала на селективные питательные Среды

Среда Эндо	Staphylococcus agar	Enterococcus agar	Среда Сабуро	Bacillus cereus agar

Инкубвция 48 часов, лри 37°С

↓

Учет

Макроскопическое и микроскопическое изучение колоний, отсев для получения чистой культуры бактерий

Инкубация в условиях эробиоза

↓

Идентификация

API20E; API20NE; API20Staph; API20Strept; AP! 20C Аих

Результаты бактериологического исследования микрофлоры по вышеописанным схемам вносятся врачом-бактериологом в таблицу и вместе с его заключением о состоянии микрофлоры и рекомендациями о способах коррекции микрофлоры пациента направляются лечащему врачу. (Таблица 7).

Таблица 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Наименование микроорганизма	Количество микроорганизмов в 1 г исследуемого образца (испражнений)	Норма
Анаэробные микроорганизмы		
Бифидобактерии	$1,9\ 10^7$	10^{10} - 10^{11}
Лактобациллы	$< 10^4$	10^6 - 10^7
Неспороообраз.анаэробы: 1. Кокковые формы 2. Палочковые формы Клостридии (H2S +; лецитиназопозитивные) Клостридии (H2S +; лецитиназонегативные)	Peptostreptococcus spp. $< 10^9$ Bacteroides spp. $< 10^9$ Eubacterium spp. $< 10^9$ 4.6×10^6 1.9×10^8	 $< 10^5$ $10^7 – 10^9$ $10^6 – 10^7$ $< 10^5$ $\leq 10^7$
Аэробные микроорганизмы		
<u>Энтеообактерии</u> E.coli (лактозопозитивные) E.coli (лактозонегативные и/или гемолизинпродуцируюшие) Клебсиеллы Энтеробактеры Цитробактеры Провиленции Протеи	2×10^8	10^7 - 10^8
	(гемолизинпродуцируюшие) 3.6×10^6	$\leq 10^4$
	K. oxytoca 1.5×10^7 K. pneumonia 2.0×10^6	$\leq 10^4$
	E. cloacae 1.0×10^8	
	C. freundii 8,0 x 10^6 P. retttteri 2.3 x 10^5	$\leq 10^4$ $< 10^4$
	$< 10^4$	$< 10^4$
Кливеры	Kluyvera sp. 3,0 x 10^6	-
Стафилококки	S. aureus 8,0 x 10^4 Staphylococcus sp. $1,0 \times 10^4$	S. aureus $< 10^1$ Staphylococcus sp < 104
Энтерококки	1,7 x 10^8	$10^6 – 10^7$
Дрожжеполобные грибы рола Candida	1,0 x 10^2	$\leq 10^3$
Аэробные бациллы	$< 10^2$	$\leq 10^4$

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ.

Бактериологическое исследование вагинальной микрофлоры включает следующие этапы:

I. Забор, транспортировку и подготовку к посеву исследуемого материала. Этот этап должен сопровождаться заполнением карты обследуемой пациентки, передающейся вместе с материалом в бактериологическую лабораторию (см. приложение).

И. Посев исследуемого материала на селективные питательные среды с последующим определением количественного и качественного состава микро флоры;

Ш. Регистрация полученных результатов с заключением и рекомендациями врача-бактериолога.

Важным фактором, значительно влияющим на успех микробиологической диагностики бактериального вагиноза, является корректный способ забора и транспортировки исследуемого материала, получаемого от пациентки. Основные правила, которые должны всегда соблюдаться при заборе материала, следующие:

1) Материал для исследования должен быть взят в день обращения пациентки в лечебное учреждение или на следующий день;

2) забор материала должен всегда осуществляться до начала антибактериальной терапии или до начала лечения биотерапевтическими препаратами, а также до начала проведения других местных терапевтических вмешательств;

3) накануне взятия материала пациентка не должна осуществлять интимный туалет и не должна иметь половую связь;

4) бактериологическая обработка исследуемого материала должна быть осуществлена по возможности быстро - для предотвращения гибели бактерий, чувствительных к различным факторам окружающей среды, и во избежание размножения в исследуемом материале бактерий - коменсалов.

Учитывая, что строго анаэробные неспорообразующие бактерии должны быть надежно защищены от летального действия кислорода от момента забора материала до момента посева, рекомендуется использовать пробирки с 5 мл восстановленной (прокипяченной) тиогликолевой среды, заполненные газом (пропан) и закрытые хорошо притертыми резиновыми пробками. Пробирка со средой должна быть взвешена до внесения в нее исследуемого материала. Учитывая, что пропан тяжелее воздуха, манипуляцию внесения исследуемого материала в пробирку производят, удерживая пробирку в вертикальном состоянии. От момента взятия материала до начала посева не должно проходить более 2-х часов. В бактериологической лаборатории производят повторное взвешивание пробирки, определяя таким образом вес забранного материала, и затем в анаэробном боксе, заполненном азотом, из материала готовят серийные разведения с физиологическим раствором или раствором Хэнкса из расчета 10:1 (объем/вес). По 0,1 мл из соответствующих разведений исследуемого материала засевают на различные селективные питательные среды, причем пробирка с транспортной средой и собранным в нее материалом рассматривается как первое разведение, и из нее также делается высев. После инкубирования чашек с посевами количество микроорганизмов каждого вида в 1 г исследуемого материала подсчитывают по формуле:

$$K = E/(к \bullet v \bullet n),$$

где: К- количество бактерий;
Е- сумма колоний бактерий данного вида во всех используемых разведениях;
к- количество чашек данного разведения;
v- объем суспензии, нанесенной на чашку;
n- степень разведения.

Например, после поступления пробирки с исследуемым материалом в бактериологическую лабораторию, было определено, что вес материала составляет 0,3 грамма. На каждое разведение было взято по 1 чашке, и на чашке из пробирки с исходным материалом выросло X колоний, из 10 3- Y колоний, из 10 5 - X колоний данного вида. Расчет ведется следующим образом:

X+ У+ 2/(1• 0,1• 16,6• $10^{-'}$) + (1• 0,1• 10^{-3}) + (1• 0,1• 10^{-5}) = К
колониеобразующих единиц на 1г исследуемого материала.

Примечание: В данном случае для приготовления разведения 10^{-3} необходимо из пробирки с исходным материалом взять 0,166 мл суспензии и добавить к этому количеству 9,834 мл физиологического раствора или раствора Хэнкса

.

Материалы и методы выделения облигатно-анаэробных микроорганизмов

Изоляция анаэробных бактерий остается деликатной процедурой и требует применения ряда селективных сред. Среды должны быть приготовлены extempore или, в том случае, если они приготовлены заранее, должны храниться в условиях анаэробиоза.

Грамотрицательные неспорообразующие облигатно-анаэробные бактерии

Большинство грамотрицательных анаэробных бактерий могут быть изолированы на средах с добавлением канамицина (100мг/л) и ванкомици на (7,5 мг/л), гемина (10 мг/л), витамина *К3* (менадион, 1,5 мг/л) или *K_1* (фитоменадион, 1,5 мг/л), а также бараньих эритроцитов (5%). *К* базовым относятся среды Columbia agar Base (только, BBL/Becton-Dickinson 11124; bioMerieux ref *5* 128 1), Schaedler agar (OXOID CM 437) и Wilkins-Chalgren agar (OXOID CM 643). Исследуемый материал засевают из 10 6, 10 7 и 10 8 разведений. Срок инкубирования должен составлять 48 часов при температуре 35°С.

Эти среды позволяют культивировать бактерии, относящиеся к родам *Bacteroides, Prevotella* и *Porphyromonas.* **Bacteroides** группы *fragilis* образуют блестящие, иногда слизистые, круглые колонии диаметром 3-5 мм, бежевого цвета, но могут быть и коричневые. Колонии бактерий, относящихся к роду **Prevotella** более мелкие, 1-3 мм диаметром, серые блестящие, иногда *с* коричневым или черным оттенком (лоске 3-» дней инкубации). Бактерии рода **Porphiromonas** выделяют на средах с добавлением витамина $К_3$ и гемина, но без добавления ванкомицина.

Бактерии рода **Fusobacterum** могут расти на вышеперечисленных средах. Однако, более предпочтительны среды Columbia agar Base или Schaedler agar с добавлением крови и содержащие 3,2 мг/л кристаллического фиолетового и 5 мг/л эритромицина.

Сразу после посева чашки со средами должны быть помещены в микроанаэростат. Кроме того, туда же помещают палладиевый катализатор (OXOID BR 42) для поглощения кислорода и индикатор для выявления свободного кислорода (Disposable anaerobic indicator BBi./Вестон-Dickinson 70504). Катализатор перед употреблением регенерируют в сухожаровом шкафу при температуре 175-180°С в течение 1 часа. Затем микроанаэростат закрывают, удаляют из него воздух при помощи вакуумного насоса, после чего микроанаэростат заполняют нулевым поверочным азотом.

Вновь удаляют газ из микроанаэростата, заполняют его газовой смесью (5% CO2, 10% H2, 85% N2) и помещают в термостат. После 48 часов инкубации проводят первый учет чашек с отсевом типичных колоний на жидкие питательные среды для анаэробов (Rosenow cysteine, Diagnostics Pasteur, ref 64 921; Schaedler with Vitamin *K1,* BBL/Becton-Dickinson 12191; Thioglycolate, Serva 48544) для изучения культуральных свойств микроорганизмов и последующей идентификации, а также отсев на плотные питательные среды, которые затем культивируют в аэробных условиях, чтобы убедиться, что выросшие микроорганизмы не являются факультативно- анаэробными. После первого учета чашки возвращают в анаэростат и инкубируют еще в течение 72 часов. Затем повторно изучают морфологию колоний, обращая особое внимание на появление черного пигмента, и производят отсев в жидкие питательные среды материал из тех колоний, которые отсутствовали при первом учете чашек, т. е. через 48 часов инкубации.

Идентификация грамотрицательных бактерий в зависимости от целей может быть ориентировочной (определение рода) или финальной (определение вида). Ориентировочная идентификация проводится по следующим характеристикам: рост в присутствии желчи (диски 5 мг, bioMerieux ref 57301), бриллиантового зеленого (диски 100 мкг, bioMerieux ref 57311) и канамицина (диски 1000 мкг, BBL/Becton-Dickinson/Taxo 31562), ферментация глюкозы, наличие черного пигмента. Используя эти методы, бактерии можно разделить на четыре группы.

Первая группа включает Bacteroides группы *fragilis.* Все бактерии этой группы сбраживают глюкозу и способны расти в присутствии желчи и канамицина, но ингибруются бриллиантовым зеленым.

Ко второй группе относят бактерии рода Prevotella. Бактерии этой группы не растут в присутствии желчи и бриллиантового зеленого, но резистентны к канамицину. Так же, как и бактероиды, они обладают высокой сахаролитической активностью. Некоторые виды (но не *P. bivia* и *P. disiens)* образуют черный пигмент на кровяных средах после 5-7 дней инкубации.

Таблица 8.

Дифференциальные свойста видов *P. bivia* и *P. disiens*

	Арабиноза	Ксилоза	Глюкоза	Сахароза	Рафиноза	Целлобиоза	Эскулин	Салицин	Fuc	α-Glu	β-Glu	NAG	α-Gal	β-Gal	Арг
P. bivia	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+
P. disiens	-	-	+	-	-	-	-	-	+/-	+	-	+	-	-	-

Fuc - а-фукозидаза
α-Glu - α-глюкозидаза
β-Glu - β-глюкозидаза
NAG - N-ацетил-глюкозаминидаза
α-Gal - α-галактозидаза
β-Gal - β-галактозидаза
Арг - аргинин-ариламинидаза

Третья группа включает в себя асахаролитические бактерии, чувствительные к желчи и бриллиантовому зеленому, но резистентные к канамицину, которые образуют черный пигмент. Эти бактерии принадлежат к роду Porphyromonas. Кроме того, бактерии этой группы, в отличие от других грамотрицательных анаэробов, являются чувствительными к ванкомицину (диски 5 мкг, BBL/Becton-Dickinson/Taxo 31030).
Наконец, род Fusobacterium входит в четвертую группу. Эти бактерии ингибируются желчью и канамицином, но устойчивы к бриллиантовому зеленому. Еще одним дифференциальным критерием для отличия фузобактерий от бактероидов может служить посев на среды с добавлением фосфомицина (300 мкг/мл). На средах с такой концентрацией этого антибиотика рост фузобактерий отсутствует. Некоторые виды рода *Fusobacrerium* имеют форму вытянутых бациллярных клеток с острыми концами. Биохимические характеристики видов, наиболее часто встречающихся в кишечнике человека. представлены в таблице

Грамположительные облигатно-анаэробные бактерии

Бифидобактерии. Для выделения бифидобактерий используют среду Блаурокка или среду "Бактофок" («Гидробиоз», Москва), приготовленную на основе компонентов МК и ПГ. Для предотвращения роста аэробных бактерий в среды добавляют азид натрия в концентрации 100 мг/л. Посев производят из 10^{-5}, 10^{-7} и 10^{-9} разведений либо методом агаровых столбиков в полужидкой питательной среде, либо на чашки Петри с последующей их инкубацией в микроанаэростате. Инкубируют в термостате при 37,5 - 38,0 С в течение 48 часов. В том случае, если посев производился в толщу среды, после инкубации отмечают образование зоны задержки роста и газообразование. В агаре бифидобактерии образуют характерные колонии, напоминающие гречишные зерна, но также могут образовывать колонии в форме дисков. Кроме бифидобакте-

рий на этих средах могут расти и другие анаэробные микроорганизмы. Этим определяется важность изучения морфологии клеток, образующих колонии. В мазках бифидобактерии обычно расположены в форме "китайских иероглифов", имеют вид прямых или разветвленных палочек X, Y или V- образной формы, нередко с утолщениями на концах. Отличительной чертой рода *Bifidobacterium* является синтез фермента фруктозо-6-фосфатфосфокетолазы (Ф6-ФК). Все бифидобактерии не образуют индол и каталазу, не восстанавливают нитраты. Бифидобактерии не сбраживают адонит (рибит), дульцит, эритрит, глицерин, рамнозу и альфа-метил-D-маннозид.

Лактобактерии - грамположительные, палочковидные бактерии. Микроанаэрофилы. Не обладают каталазой и оксидазой, неподвижны, спор не образуют.

Лактобактерии выделяют на среде MRS (OXOID CM 361). Посев производят из разведений 10^{-3} и 10^{-5}. Для того чтобы избежать роста дрожжеподобных грибов рода *Candida* в среду добавляют сорбиновую кислоту. Для этого готовят раствор сорбиновой кислоты в 1 M NaOH из расчета 14 г/л, затем стерилизуют фильтрованием. Для приготовления 1 л среды растворяют необходимое количество сухой навески среды **MRS** в 900 мл дистиллированной воды, стерилизуют и после этого добавляют 100 мл приготовленного раствора сорбиновой кислоты. Чашки с посевами инкубируют в анаэростатах, продутых газовой смесью без палладиевых катализаторов при 37'С в течение 48 часов. На этой среде лактобактерии обычно образуют крупные колонии, гладкие или шероховатые, белого цвета. Кроме лактобактерий на этой среде могут расти другие молочнокислые бактерии, принадлежащие к родам *Lactococcus, Streptococcus* и *Leuconostoc.* Поэтому при учете чашек с посевами необходимо производить окраску по Граму материалов из всех типов колоний. Подтверждением принадлежности бактерий к роду *Lactobacillus* является их морфология, отсутствие спор, каталазы и оксидазы.

Грамположительные анаэробые кокки выделяют на базовых средах (Columbia agar Base и другие, см. выше), с добавлением бараньей крови (5%), налидиксовой кислоты (10 мг/л) и колистина (10 мг/л) или фенилэтилалкола (2,5 г/л). На этих средах
также можно культивировать и бифидобактерии.

Анаэробные кокки могут быть проидентифицированы на основании их чувствительности к новобиоцину (диски 25 мкг) и по их биохимическому профилю с применением биохимической идентификационной системы rapid ID32 A (AP1 - bioMerieux 32 300).

Бактерии рода *Mobiluncus* выделяют на Columbia agar Base с добавлением 2,5% лошадиной сыворотки, 15 мкг/мл налидиксовой кислоты и 1,0 мкг/мл тинидазола. Другой селективной средой, которая также была предложена для выделения *Mobiluncus* является Columbia agar Base с добавлением 5% бараньей крови, 10 мкг/мл колистина и 15 мкг/мл напидиксовой кислоты. Чашки с посевами инкубируют в анаэробных условиях от 4 до 5 дней при 37'С. Бактерии рода *Mobiluncus* образуют блестящие, гладкие, прозрачные, бесцветные колонии диаметром 1-3 мм. Биохимическую идентификацию бактерий этого рода проводят при помощи тест-системы rapid ID 32 *A.*

Клостридии - грамположителаиые, спорообратуилцие бациллы. Многие виды способны к движению за счет перитрихиально расположенных жгутиков.

Для выделения клостридий используют плотную среду RCM (OXOID CM 151), производя посев методом Ingram и Barnes. В пробирки с расплавленной средой, разлитой по 9 мл и охлажденной до +48~С, засевают соответствущие разведения исследуемого материала (обычно 10~, 10'и 10'). Быстро ресуспендируют и вносят в каждую пробирку стеклянные палочки из черного стекла (предварительно простерилизованные) перед затвердеванием среды. Затем в каждую пробирку добавляют небольшое количество (1,5 см) расплавленной среды RCM, содержащей метиленовую синьку в концентрации 1: *20000* для того, чтобы предохранить среду от диффузии кислорода. Учитывая, что клостридии растут очень быстро, и часто из-за образования газа происходят разрывы среды, необходимо производить учет результатов через 16-18 часов инкубации. Можно инкубировать пробирки с посевами в течение ночи при 25'С и затем несколько часов при 37'С. На черном фоне светлые колонии хорошо видны, и это помогает при учете результатов.

Селективной средой для *Clostridium perfringens* являются среда TSC (OXOID CM 587). В приготовленную и простерилизованную среду добавляют Д-циклосерин (400 мг/л) и эмульсию. яичного желтка (50 мл/л, OXOID SR 47), хорошо перемешивают и разливают по 20 мл на чашки

Петри. Засевают материал по 0,1 мл из соответствующих разведений и затем покрывают поверхность среды еще одним слоем расплавленной и остуженной среды в количестве 10 мл. Инкубируют 18-24 часа при 37'С. Среда TSC содержит метабисульфит натрия и цитрат железа, поэтому колонии *Clostridium perfringens* на *этой* среде преобретают черный цвет. За исключением *C. sordelii* и С. *bifermentas,* другие сульфитредуцирующие клостридии также могут расти на этой среде. Наличие эмульсии яичного желтка позволяет различать лецитиназопозитивные клостридии. Однако, некоторые штаммы *Clostridium perfringens* через 16 часов инкубации могут не давать зону помутнения вокруг колоний, характерную для летининазопозитивных штаммов. Поэтому при учете необходимо изучать все типы подозрительных колоний. Биохмическая идентификация микроорганизмов должна быть проведена для подтверждения принадлежности выделенных *микроорганизмов* к виду *Clostridium perfringens.*

Биохимическая идентификация клостридий может быть осуществлена при помощи идентификационных систем AP1 20A или RapID Ana II.

Gardnerella vaginalis - грамотрицательные или грамвариабельные коккобациллы или короткие полиморфные палочки. Микроаэрофилы.

Селективными питательными средами для выделения G. *vaginalis* являются Columbia CNA agar (BectonDickinson 12104), Gardnerella vaginalis agar (Oxoid CM 331) и HBT Bilayer medium (BBL # 97884).

Columbia CNA agar содержит налидиксовую кислоту (15 мкг/мл), колистин (10 мкг/мл) и амфотерицин В (2 мкг/мл), а также **5%** человеческой крови.

Gardnerella vaginalis agar в качестве селективых компонентов включает гентамицин (4 мг/л), налидиксовую кислоту (30 мг/л) и амфотерицин В (2мг/л). Для выявления β-гемолиза в эту среду добавляют 10% человеческой крови.

Наконец, HBT Bilayer medium (Human Blood Tween Bilayer medium) готовится на основе Columbia agar и содержит налидиксовую кислоту (20 мг/л), колистин (10 мг/л) и амфотерицин В (3 мг/л), а также 10% человеческой крови и Твин-80 (0,075 г/л), который увеличивает зону гемолиза эритроцитов. Приготовление чашек Петри с этой средой и посев на них материала включает следующие стадии:

1) Приготовленную и расплавленную среду с селективными факторами разливают в чашки Петри (первый слой агара — 1-st layer), после чего средам дают застыть и подсушивают их;
2) Проводят посев исследуемого материала на поверхность питательной среды;
3) Заливают первый засеянный слой 5 мл той же среды, остуженной до ~-50^{o}С, в которую предварительно была добавлена кровь и Твин-80 (второй слой агара - 2-nd layer [bilayer]), после чего средам дают застыть в течение 15 минут.

Среды с посевами инкубируют при 37'С в атмосфере с 5% CO_2 в течение 48 часов.

На средах с добавлением человеческой крови G. *vaginalis* образуют серые, блестящие колонии диаметром 0,25-0,45 мм, окруженные зоной β- гемолиза. В случае посева с использованием техники "bilayer" для изучения берут колонии, также окруженные зоной β-гемолиза.

Видовая идентификация гарднерелл проводится по морфологическим критериям и ряду физиолого - биохимических признаков, указанных в таблице 9.

Таблица 9.

Дифференциальные свойства *Gardnerella vaginalis*

Показатель	Результат
Оксидаза	-
Каталаза	-
Гемолиз:	
Эритроциты человека	+
Эритроциты кролика	+
Эритроцитылошади	-
Эритроциты барана	-
Чувствительность:	

К метронидазолу (50мкг)	Чувствительны
К триметоприму (5 мкг)	Чувствительны
К сульфамиду (1000 мкг)	Резистентны
К желчи (10%)	Чувствительны
Гидролиз гиппурата	+
Гидролиз крахмала	+
α- глюкозидаза	+
β- глюкозидаза	-
β- галактозидаза	+/-
Липаза	+/-
Ферментация сахаров:	
Глюкоза	+
Арабиноза	+/-
Мальтоза	+
Маннит	-
Сахароза	+
Трегалоза	+/-
Ксилоза	+/-

Биохимическая идентификация *Gardnerella vaginalis* может быть проведена при помощи идентификационных систем API 20 Strep или API Zym. Чувствительность к антибиотикам проверяют при помощи дисков с соответствующими концентрациями антибиотиков (Oxoid DD 8 и DD 11), причем чашки с посевами, на которые нанесены диски с метронидазолом, инкубируют в условиях анаэробиоза (газовая смесь+палладиевый катализатор).

Микоплазмы - грамотрицательные, полиморфные, не имеющие клеточной стенки бактерии. Учитывая то, что микоплазмы могут являться коменсалами вагинального тракта у здоровых женщин, оценка уровня контаминации ими должна всегда носить количественный характер. Для сбора исследуемого материала и его транспортировки используют специальные питательные среды, содержащие лошадиную сыворотку и дрожжевой экстракт (бульон Аз, Sanofi - Diagnostics Pasteur, 62752). Транспортировку материала в лабораторию осуществляют при +4'С. В бактериологической лаборатории часть материала используют для проведения количественного учета. Для этой цели готовят разведения от 10^{-1} до 10^{-6} непосредственно в жидких питательные средах для микоплазм с мочевиной или аргинином и цветовым индикатором pH (феноловый красный). В данном случае количество микоплазм в исследуемом материале определяется по изменению цвета питательной среды, что связано с ее защелачиванием, вызываемым гидролизом мочевины (U. *ureliticum)* или аргинина (M *hominis),* и выражается в единицах изменения цвета на 1 г исследуемого материала. Оставшуюся часть исследуемого материала, инокулированную в среду A_3, инкубируют в термостате при +37'С в течение 18 часов с целью ее обогащения микоплазмами. В последующем отсюда производят высев на плотную селективную питательную среду A_7 (Sanofi- Diagnostics Pasteur, 62761 или bioMerieux, 43 003) для изучения культуральных свойств микоплазм. Материал из среды обогащения используют для постановки реакций по определению чувствительности микоплазм к антибиотикам. Чашки с посевами инкубируют при +37°С в условиях анаэробиоза в течение 24-72 часов. Кроме того среда A_7 может быть использована для прямого высева исследуемого материала или его разведений с целью количественного учета. В этом случае количество бактерий оценивают в КОЕ/г исследуемого материала. Для культивирования микоплазм обычно используют чашки Петри Ø55 мм, посев производят путем нанесения на агар 3-х капель суспензии по 20 мкл таким образом, чтобы они не соприкасались друг с другом и с краями чашки. Выросшие колонии изучают при помощи микроскопа с увеличением не менее чем в 100 раз, поиск колоний проводят по периферии нанесенных капель. На селективных питательных средах U. *urealiticum* образуют колонии размером

10-50 мкм коричнево- черного цвета. Колонии M *hominis* имеют больший размер (100-300 мкм), При этом центр колоний утоплен в агар, что придает им вид "яичницы".
Культивирование, идентификация и количественный учет микоплазм, вызывающих урогенитальные инфекционные заболевания, могут быть осуществлены при помощи стандартных систем Mycoplasma DUO (Sanofi- Diagnostics Pasteur, 62740) или Mycoplasma IST (bioMerieux, 42 503), эта же тест-система может быть использована и для определения чувствительности выделенных штаммов микоплазм к антибиотикам. Для этой же цели может быть использована и тест-система S.И. MYCOPLASMA (Sanofi- Diagnostics Pasteur, 62780).

Материалы и методы выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов

Энтеробактерии - грамотрицательные неспорообразующие факультативно-анаэробные бактерии. Для их выделения используют среды MAC CONKEY agar (OXOID CM 7) или Эндо (OXOID CM 479). Посевы на эти среды осуществляют из разведений 10-5' и 10'. При учете отмечают отдельно лактозонегативные и лактозопозитивные колонии. Учитывая, что на этих средах растут и другие бактерии, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae (Citrobacter, Entrobacter, Klebsiella, Proteus, Serratia* и др.), бактерии из нетипичных для кишечных палочек колоний и лактозонегативных колоний должны быть идентифицированы по их биохимическим свойствам (например, при помощи тест-системы API 20E bioMerieux ref 20 100). Необходимо принимать во внимание, что на этих средах растут некоторые оксидазопозитивные бактерии, например, принадлежащие к родам Pseudomonas *и* Aeromonas, поэтому перед проведением идентификации необходимо провести тестирование выделенных микроорганизмов на наличие оксидазы ("OX" DISCS Diagnostcs Pasteur code 53831). Оксидазопозитивные бактерии должны быть идентифицированы при помощи тест- системы API 20NE (bioMerieux геГ20 050). Кроме того, для призумптивной идентификации как энтеробактерий, так и других грамотрицательных бактерий, не входящих в эту группу, может быть использована тест-система Systmes identification BBL CRYSTAL (Becton Dickinson 88-0924-1 Rev.: 05- 941.

Стафилококки выделяют на среде Staphylococcus agar #110 (BBL/Becton Dickinson 11647). Эта среда содержит высокую концентрацию NaCI (7,5%), что делает ее селективной для стафилококков. Кроме того, в эту среду входят маннит в качестве источника углеводов и желатин. Патогенные стафилококки, относящиеся к виду S. aureus, дают на этой среде колонии с желтой пигментацией. Ферментацию маннита определяют путем нанесения на изолированную колонию капли раствора бромтимолового синего (0,04%). В том случае, если краситель меняет цвет на желтый, фиксируют положительную реакцию. Также на этой среде можно определить способность стафилококков разжижать желатину. Для этого на изолированную колонию наносят каплю 20% водного раствора сульфосалициловой кислоты (реакция Stone). В случае положительной реакции через десять минут вокруг колонии появляется прозрачная зона. Для подтверждения принадлежности бактерий к виду S.aureus необходимо провести тесты на выявление плазмокоагулазы и ДНК-азы. ДНК-азная активность выявляется на среде DNA agar (OXOID CM 321) путем пересева материала из подозрительных колоний штрихами от центра к краю чашки. После инкубирования нуклеазная активность стафилококков выявляется при нанесении на среду красителя толуидинового синего (0,1%), при этом вокруг колоний, образованных S. *aureus,* появляется зона порозовения среды. Для подтверждения принадлежности стафилококков *к* виду S. *aureus* можно также воспользоваться идентификационными системами, принцип работы которых основан на агглютинации эритроцитов, сенсибилизированных человеческим фибриногеном, на стекле (Staphyslide - Test bioMerieux 55 081). Биохимическая идентификация стафилококков проводится при помощи тест систем API 20 Staph (bio Merieux 20500) или RAPIDEC staph (bioMerieux 03 300).
Энтерококки (стрептококки группы Д) выделяют на среде Калины или на средах Enterococcus Agar (Serva 48168), m Enterococcus Agar (Difco 0746-01-8), Slanetz and Bartley Agar (OXOID CM 377) из исходного материала в разведениях 10^{-3} и
10^{-5}. Во все эти среды входит трифенилтетразолиум хлорид, который, расщепляясь энтерококками, придает их колони- ям характерную розовую, красную или коричневую окраску. Однако,

каталазоотрицательные кокковые формы из бесцветных колоний должны быть также проверены на принадлежность к роду Enterococcus. Подтверждение принадлежности выделенных микроорганизмов к роду Enterococcus проводят путем пересева материала из колоний на Bile Esculine Agar (OXOID CM 888). Эта среда содержит соли желчи, к которым устойчивы энтерококки. Кроме того, в среду входят эскулин и цитрат железа. Энтерококки способны гидролизовать эскулин с образованием эскулетина и глюкозы. Эскулетин, связываясь с цитратом железа, образует комплекс черного цвета, который придает характерную черную окраску колониям и среде вокруг них. Bile Esculine Agar не является селективной средой для энтерококков, так как на ней могут расти и другие бактерии, размножающиеся в кишечнике, поэтому она не может быть использована для прямого выделения энтерококков из содержимого кишечника. Кроме энтерококков в серологическую группу D входят и другие стрептококки. От энтерококков они отличаются неспособностью расти в жидких средах с концентрацией NaCI, равной 6,5%.
Другие **стрептококки** выделяют на среде Columbia agar (OXOID CM 331) с добавлением лошадиной дефибринированной крови (5%), налидиксовой кислоты (15 мг/л) и колистина (10 мг/л). Кроме стрептококков на этой среде растут коагулазопозитивные стафилококки. Поэтому перед идентификацией бактерии необходимо протестировать на наличие каталазы. Для биохимической идентификации энтерококков и других стрептококков используют системы API 20 Strept (bioMerieux 20 600).
Дрожжеподобные грибы рода Candida выделяют на среде Сабуро с добавлением хлорамфеникола (400 мг/л). Посев производят из разведений 10^{-1} и 10^{-3}, чашки инкубируют 24-48 часов при +37^{o}C. Часто необходимо бывает установить принадлежность выделенных дрожжеподобных грибов к виду C. *albicans.* В отличие от других представителей этого рода, C. albicans в определенных условиях способны продуцировать характерные для них хламидоспоры, которые не выявляются на среде Сабуро. Их выявление проводят на среде P.C.B. (Diagnostics Pasteur code: 56215), пересевая подозрительные колонии со среды Сабуро методом укола в толщу среды, разлитой по пробиркам. Пробирки с пересевами инкубируют при комнатной температуре 24-48 часов. После инкубации отделяют небольшой участок в зоне роста микроорганизмов и делают раздавленный мазок между двумя стеклами. Мазки изучают с помощью темнопольной микроскопии, при этом хламидоспоры ищут в зонах образования филаментов с находящимися на них бластоспорами. В случае отсутствия хламидоспор проводят повторный пересев. Если при этом вновь получают отрицательный результат, проводят биохимическую идентификацию дрожжеподобных грибов при помощи системы API 20C Aux (bioMerieux 20 210).