

УДК. 616.34-008.87-085

ПОНЯТИЕ «ДИСБАКТЕРИОЗ» : МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ , КЛИНИЧЕСКИЕ И КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

В.М. Цыркунов, д.м.н., профессор; В.С. Васильев, д.м.н., профессор;
С.Б. Позняк, к.м.н., доцент; О.С. Волосач, ассистент;
В.С. Маланова, к.м.н., доцент

Гродненский государственный медицинский университет

В статье отражены микробиологические, клинические и классификационные аспекты дисбактериоза кишечника в норме и патологии. Изложены общие принципы и направления восстановления нормального биоценоза кишечника.

Ключевые слова: дисбактериоз, кишечная микрофлора, норма, патология, диета.

The article considers microbiological, clinical and classificational aspects of intestinal dysbacteriosis in health and pathology. Common principles and three ways of dysbacteriosis correction are described.

Key words: dysbacteriosis, intestinal microflora, norm, pathology, diet.

Термин «дисбактериоз кишечника» получил широкое распространение в отечественной литературе. Однако в зарубежной англоязычной литературе для обозначения нарушений качественного и количественного состава кишечной микрофлоры применяется термин «синдром избыточного роста бактерий» (bacterial overgrowth syndrome). Немецкие авторы используют термин «bakterielle Fehlbesiedlung» (неправильное заселение бактерий). Следует отметить, что при синдроме избыточного роста речь идет не об изменении микробиоценоза толстой кишки, а об изменении состава микрофлоры тонкой кишки [5]. Поэтому более близок к термину «дисбактериоз» используемый в последнее время в зарубежной литературе термин «disbiosis».

В норме в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются, в основном, грамотрицательные аэробные бактерии, а в дистальных - появляются энтеробактерии и анаэробы. При синдроме избыточного роста бактерий с увеличением их общего числа происходит сдвиг в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов. Клиника этого синдрома очень вариабельна. Может протекать бессимптомно, однако чаще отмечается диарея, отражающая синдром мальабсорбции. Возникает стеаторея из-за изменения способности микроорганизмов тонкой кишки деконъюгировать желчные кислоты, абсорбировать жиры и жирорастворимые витамины. Кроме того, бактерии тонкой кишки кон-

курентно потребляют витамин В₁₂, вызывая его дефицит в организме. Из-за стеатореи могут появиться симптомы нарушенного всасывания жирорастворимых витаминов: витамина D – остеопороз; витамина К – расстройство свертывающей системы крови; витамина А – гемералопия и т.п.

Лечение предполагает воздействие на причину, способствующую развитию синдрома избыточного роста бактерий (опухоль, спаечный процесс, болезнь Крона, сахарный диабет и др.). При возникновении диспепсических расстройств на фоне лечения антибиотиками в современной гастроэнтерологии применяется термин антибиотико-ассоциированная диарея, так как она является наиболее частым осложнением антибиотикотерапии. В зависимости от этиологического фактора эту диарею делят на 2 формы: идиопатическую, чаще не связанную с инфекционным агентом, и обусловленную *C. difficile*.

Риск возникновения идиопатической антибиотико-ассоциированной диареи зависит от дозы применяемого препарата. Во многих случаях для прекращения диареи достаточно снизить дозу или отменить антибиотик.

Антибиотико-ассоциированная диарея, обусловленная *C. difficile*, может иметь различные клинические варианты: от легких, стертых форм до редко встречающегося, но тяжело протекающего псевдомембранозного колита, риск возникновения ко-

торого не зависит от дозы препарата. Важными факторами патогенности *C. difficile* является ее высокая резистентность к антибиотикам и секреция больших доз токсинов, вызывающих изменения кишечной стенки. Необходимое условие вирулентности *C. difficile* – способность к адгезии к клеткам эпителия толстого кишечника у человека и животных. Ведущая роль в патогенезе псевдомембранозного колита принадлежит продуцируемому токсическому комплексу, состоящему из двух токсинов – А (энтеротоксина) и В (цитотоксина).

Антибиотики, приводящие к развитию псевдомембранозного колита, нарушают равновесие биоценоза кишечника, подавляя лактобациллы, бифидобактерии, бактероиды, кишечные палочки и др., ингибирующие *C. difficile*. Некоторые антибиотики: линкомицин, амоксициллин, клиндамицин, цефалотин и др., – потенцируют токсиногенез *C. difficile*. Сочетанное применение антибиотиков также повышает риск возникновения антибиотико-ассоциированной диареи.

Диагноз псевдомембранозного колита подтверждается при эндоскопическом исследовании, при выделении культуры *C. difficile*, а также обнаружении токсинов А и В (в реакции нейтрализации цитопатогенного действия на культуре ткани со специфическими сыворотками; встречного иммунофореза; иммуноферментного анализа; ПЦР и др.).

Для обозначения нарушений в составе микрофлоры толстого кишечника используют термин «дисбактериоз кишечника». Что же такое дисбактериоз?

Дисбактериоз – это нарушения микробиоценоза различных биотопов человеческого организма, выражающиеся в изменении инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционной численности и состава микробных видов биотопов, их метаболической активности [4]. К факторам развития дисбактериоза можно отнести: стресс, неадекватное питание, различные сопутствующие заболевания, включая приобретенные или наследственные нарушения иммунной регуляции, медикаментозное вмешательство, особенно антибиотики, влияние ряда химических соединений, используемых в качестве добавок к лекарственным препаратам и пищевым продуктам, различные промутагены, мутагены, канцерогены и другие факторы

внешней среды.

Дисбактериоз кишечника — это качественные и количественные изменения состава кишечной микрофлоры с расширением сферы ее обитания. Сдвиги в кишечной микрофлоре могут охватывать все основные группы микроорганизмов — как постоянных обитателей кишечника, так и облигатных, факультативных паразитов и условно-патогенных микроорганизмов.

Существует много классификаций дисбактериоза, используемых клиницистами, микробиологами и др. Приводим микробиологическую классификацию дисбактериоза толстой кишки И. Б. Куваевой, К. С. Ладодо [2].

I степень — начальная латентная фаза дисбактериоза без дисфункции кишечника: снижено на 1—2 порядка количество защитной молочнокислой флоры (бифидобактерий, лактобацилл) и полноценных кишечных палочек до 80% общего количества. В этой фазе могут вегетировать в кишечнике отдельные представители условно-патогенной флоры. **II степень** — пусковая фаза, характеризуется выраженным дефицитом бифидобактерий на фоне нормального или сниженного количества лактобацилл или их сниженной кислотообразующей активности, дисбалансом в количестве и качестве кишечных палочек — снижено количество полноценных эшерихий. Происходит размножение либо коагулирующих плазму стафилококков, либо протеев до 10^5 , либо грибов рода Кандида. Функциональные расстройства пищеварения выражены неотчетливо. **III степень** — фаза агрессии аэробной флоры, характеризуется отчетливым нарастанием содержания микроорганизмов с признаками агрессии. В ассоциации размножаются до десятков миллионов золотистые стафилококки и мирабельные или другие виды протеев, гемолитические энтерококки, происходит замещение полноценных эшерихий бактериями родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и др. Эта фаза дисбактериоза проявляется дисфункциями кишечника и развивается на фоне расстройства его моторной, всасывательной и ферментовыделительной деятельности. **IV степень** — фаза ассоциированного дисбактериоза, характеризуется глубоким дисбалансом кишечного микробиоценоза с изменением количественных соотношений основных групп микроорганизмов, их биологических свойств, осуществляемых ими биохимических процессов, накоплением энтеротокси-

Таблица. Количественное содержание (микробных тел в 1 г фекалий) микроорганизмов у здоровых грудных детей и у взрослых (норма)

Вид микроорганизмов		Естественное вскармливание	Смешанное вскармливание	Искусственное вскармливание		Взрослые
				Кислые смеси	Пресные смеси	
1. Бифидобактерии		10^8 и более	10^7 и более	10^7 и более	10^6 и более	$10^8 - 10^{10}$
2. Лактобациллы		не менее 10^5	не менее 10^5	не менее 10^5	не менее 10^3	$10^6 - 10^8$
3. Энтерококки		$10^5 - 10^6$ $F_1/F_2 < 3^*$	$10^5 - 10^6$ $F_1/F_2 < 3$	$10^5 - 10^6$ $F_1/F_2 < 3$	$10^5 - 10^6$ $F_1/F_2 < 3$	$10^5 - 10^6$
4. Эшерихии	Всего кишечных палочек (КП)	$10^7 - 10^8$	$10^8 - 10^9$	$10^9 - 10^{10}$	$10^8 - 10^9$	$10^7 - 10^8$
	E.coli лактозонегативные	не более 10% всех КП	не более 10% всех КП	не более 20% всех КП	не более 20% всех КП	не более 10% всех КП
	E.coli гемолизирующие	-	-	-	-	-
5. Proteus		-	не более 10^2	не более 10^2	не более 10^3	не более 10^4
6. Staphylococcus epidermidis		не более 10^4	не более 10^5	не более 10^4	не более 10^6	не более 10^4 ↓
7. St. aureus		-	-	-	-	-
8. Candida		-	не более 10^2	не более 10^2	не более 10^2 ↓	не более 10^4

*F₁ - Str. faecalis; F₂ - Str. Faecium

нов, цитотоксинов и других токсических метаболитов. Эта фаза сопровождается функциональными расстройствами пищеварительной системы и нарушениями общего нутритивного статуса.

Имеется классификация дисбактериоза по клинической картине [1]. Различают компенсированную (латентную) фазу дисбактериоза, когда макроорганизм не реагирует видимым патологическим процессом на нарушение равновесия микрофлоры; субкомпенсированную форму дисбактериоза, когда появляются локальные воспалительные процессы, занимающие строго ограниченные или более или менее распространенные участки (стоматит, заеды, энтерит, гиперемия слизистых оболочек, налеты на слизистых оболочках и т.п.); декомпенсированную фазу дисбактериоза, при которой резкое падение резистентности организма ведет к генерализации процесса с образованием метастатических очагов в различных паренхиматозных органах с интоксикацией и исходом в сепсис.

Известна классификация для оценки степени дисбактериоза кишечника, учитывающая количественные и качественные нарушения микрофлоры кишечника людей или больных [2]: I степень – выраженный дисбактериоз, II степень – умеренный, III степень – слабо выраженный или легкий, IV степень – отсутствие дисбактериоза. I степень дисбактериоза оценивается при сочетанном нарушении аэробной и анаэробной микрофлоры: снижение количества бифидо- и лактобактерий при повышении или понижении количества кишечной палочки и увеличении числа условно-патогенных бактерий и снижении антагонистической активности

кишечной микрофлоры до IV степени; II степень – при нарушении только аэробной микрофлоры, т.е. увеличен выше нормы титр условно-патогенных бактерий и снижена антагонистическая активность кишечной микрофлоры до III степени; III степень – это такое состояние микрофлоры кишечника, когда за пределы нормы выходит лишь один показатель (количество кишечной палочки или титр условно-патогенных бактерий одного вида), и снижение антагонистической активности кишечной микрофлоры до II степени; IV степень – это отсутствие дисбактериоза, а наблюдаются нормальные (табл.) показатели кишечной микрофлоры и отмечается высокая антагонистическая активность кишечной микрофлоры, обозначаемая I степенью.

Известно, что бактерии оказывают стимулирующее воздействие на местную иммунную систему кишечника, вызывая усиление выработки антител. Для дисбактериоза характерно преимущественное появление M- и G-классов иммуноглобулинов, которые способны связывать комплемент и образовывать иммунные комплексы на поверхности эпителиоцитов. Это оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку, может приводить к изменению ее антигенной структуры и способствовать выработке противокишечных аутоантител. Такой механизм может лежать в основе хронизации. Таким образом, дисбактериоз является неотъемлемым патогенетическим фактором при затяжных и хронических заболеваниях кишечника, способствуя углублению и более тяжелому течению процесса.

Дисбактериоз является понятием микро-

биологическим, а не клиническим. Можно ли говорить о его клинической картине, тем более — верифицировать его в качестве клинического диагноза? Он является неотъемлемой частью многих заболеваний, сопровождающихся снижением общей или местной иммунологической реактивности. Однако возникающие при дисбактериозе нарушения процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке, усиление газообразования и моторики кишечника могут проявляться упорными диспепсическими расстройствами. Это характеризуется вздутием живота, снижением аппетита, учащенным, разжиженным стулом с неприятным запахом и, нередко, с неперевавшими частицами, слизью, зеленью. О нарушениях процессов пищеварения и всасывания можно судить по такому показателю, как масса тела ребенка. Поэтому диагноз дисбактериоза правомочен. Заболевание имеет длительное, затяжное течение, при котором у большинства детей развивается гипотрофия, может быть анемия, рахит, отмечается увеличение печени и др. Однако диспепсические симптомы появляются обычно лишь при суб- и декомпенсированных стадиях дисбактериоза, а компенсированные — могут протекать бессимптомно.

Дисбактериоз как проявление микроэкологических сдвигов в организме вследствие многочисленных экзо- и эндогенных причин следует отличать от острых кишечных инфекций. Последние могут быть вызваны не только патогенной, но и условно-патогенной флорой, что создает дополнительные трудности в трактовке при бактериологической диагностике.

Для кишечных инфекций характерно наличие симптомов интоксикации (повышение температуры или нарушение терморегуляции, вялость, микроциркуляторные нарушения), изменения в гемограмме. При упорной рвоте, диарее возможна дегидратация, электролитные нарушения. В кале обычно есть слизь, иногда кровь, а в копрограмме — признаки воспаления (слизь, лейкоциты, иногда эритроциты). Даже при легком течении заболевания наличие воспалительных изменений в копрограмме должно расцениваться как «острый энтероколит». Вместе с тем, любая кишечная инфекция всегда сопровождается грубыми нарушениями кишечного биоценоза, то есть при ней всегда выражен дисбактериоз. Таким образом, с микробиологической точки зрения, «кишечная инфек-

ция» и «дисбактериоз» — это близкие понятия, а отличие между ними — в степени морфологических изменений слизистой оболочки кишечника и токсического воздействия на организм в целом, что и предопределяет клиническую симптоматику.

Остановимся на общих принципах и направлениях восстановления нормального микробиоценоза кишечника. Основой лечебного комплекса считаются функциональное питание, пробиотики, витамины и микроэлементы. Функциональное питание у взрослых включает пектины и пищевые волокна. Традиционным источником пищевых волокон и пектинов являются злаки (отруби), корнеплоды (свекла, морковь), капуста, фрукты и водоросли. Хорошо зарекомендовали себя кислотообразующие препараты, не содержащие живых бактерий, но содержащие стерильный концентрат продуктов обмена веществ бактерий: хилак-форте или нормазе. Препараты высоко эффективны при наличии запоров и аллергического компонента. Их назначают вместе с бифидумбактерином.

Для улучшения расщепления и всасывания пищевых ингредиентов используются пищеварительные ферменты (панкреатин, ораза, фестал, мезим-форте, энзистал, креон), предотвращающие гнилостные процессы, а также хороший эффект дают комбинированные препараты вобензим, флагензим. Курс применения этих препаратов не превышает 3-4 недели.

При псевдомембранозном колите лечением является прекращение приема вызвавших диарею антибиотиков или замена их на другие препараты, такие как метронидазол, ванкомицин, аминогликозиды. Специфическая терапия должна назначаться орально (особенно это касается ванкомицина), что позволяет достичь бактерицидных концентраций в кишечнике. Лечение проводится не менее 7-10 дней, а также используют фуразолидон, эрцефурил, хлорофиллипт, метронидазол, невивграмон, лидаприм, нифуроксазид, интетрикс, кетоконазол, флюконазол (дифлюкан), низорал и др.

Медикаментозное лечение дисбактериоза проводится в 2 этапа: I — подавление роста условно-патогенной микрофлоры, II — нормализация микрофлоры кишечника.

И т а п. Лечение проводится с учетом характера подавляемой флоры. При одновидовом дисбактериозе (стафилококковом, протейном) назначают соответствующий бактериофаг: per os и per

gestum при помощи клизмы или путем введения ректальных свечей. Per os бактериофаг дают 3 раза в сутки натощак за 1-1,5 часа до еды в течение 7-10 дней в соответствующих дозах согласно инструкции. Per rectum в виде свечей или клизм назначают 1 раз в день вместо одного приема через рот жидкого бактериофага. При ассоциированном дисбактериозе, когда отмечается рост нескольких видов микробов, преимущественно грамотрицательных, показаны: нитрофураны (эрицефурил по 100 мг х 3 раза в день или фурадонин, фуразолидон из расчета 5-8 мг/кг/сут в 3 приема). Возможно назначение бактисубтила по 1 капсуле 3 раза в день за 30 мин. до еды.

В редких случаях используются антибиотики с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры, при кандидозе — противогрибковые препараты. Курс лечения на I этапе составляет 5-7 дней. Показаны энтеросорбенты: активированный уголь, карболонг, вуален, полиоренал, селикат алюминия с кальцием — смекта, коалин, энтеродез. Используется комплекс витаминов с минералами, а также целесообразно назначение иммунных препаратов: лизоцима, интерферона, иммуноглобулинов, лактобактерина, комплексного иммунного препарата (КИП).

Антибактериальная терапия показана при клостридиозах, при которых оптимален метронидазол и ванкомицин при гемоколите. В остальных ситуациях антибиотик должен быть подобран только по чувствительности *in vitro* и сочетаться только со всеми видами терапии.

При лечении дисбактериоза кишечника широко используются биологические препараты, состоящие из живых бактерий нормальной кишечной микрофлоры (эубиотики), обладающие выраженным антагонистическим действием против многих патогенных и условно-патогенных микробов. В практике чаще применяются: колибактерин — представляет собой взвесь живых бактерий штамма *E.coli* M-17, бифидумбактерин — лиофильно высушенная взвесь живых *Bifidobacterium bifidum* штаммов 1, 791, ЛВА-3. Бифидумбактерин приготовлен из штамма, устойчивого к антибиотикам кишечного спектра, обладает антагонистической активностью в отношении условно-патогенных и патогенных микробов, в т.ч. по отношению к ста-

филококкам. Сухой лактобактерин — это лиофилизированная масса живых бактерий.

Для нормализации микробиоценоза широко используются ассоциированные препараты: колилактобактерин, тетралактан, омнифлора (бифидолактоколибактерин) и др. Однако названные бактериальные препараты обладают существенным недостатком: содержащаяся в них микрофлора чуждая для каждого данного больного, она не приживается в кишечнике и после отмены препарата через определенное время элиминируется из кишок и замещается случайной флорой. Поэтому перспективной представляется идея о применении людям их собственных бактерий, отобранных по признаку высокой антагонистической активности.

Основные направления профилактики следующие: активное выявление и лечение дисбиозов у беременных и прежде всего дисбиоза влагалища, как можно более раннее прикладывание ребенка к груди (оптимально — в родильной комнате), сокращение, по возможности, периода полного парентерального питания и стремление при первой же возможности начать энтеральное питание. Отмена антибиотиков или назначение их только при наличии соответствующих показаний, разумное ограничение длительности применения и отказ от пролонгированных их курсов, комбинаций препаратов широкого спектра без показаний. Необходимо назначать иммуностимуляторы, поливитамины и другие общеукрепляющие препараты.

Все изложенное подчеркивает важность и сложность проблемы микробиоценоза как для клинической практики, так и в деле профилактики не только кишечных инфекций, но и в целом — оздоровления человека.

Литература

1. Билибин А.Ф. Дисбактериоз. // БМЭ. — М., 1977. — Т. 7. — С. — 339-340.
2. Жмакин А.И., Цыркунов В.М., Позняк С.Б., Якубчик Ю.А., Богущий М.И., Пузыня С.В. Состояние микробиоценоза кишечника у больных хроническим заболеванием печени // Мед. новости. — 1997. — № 8. — С. 50-52.
3. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин Л.В. Дисбактериозы кишечника // Рос. мед. журн. — 1999. — № 3. — С. 40-44.
5. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — Т. 7, № 3. — С. 51-55.