

В.Л. Мартынов



*хирургическое лечение
и профилактика*



Владимир Мартынов

**СИБР (хирургическое
лечение и профилактика)**

«Литео»

Мартынов В. Л.

СИБР (хирургическое лечение и профилактика) /
В. Л. Мартынов — «Литео»,

ISBN 978-5-00-071720-2

Монография предназначена для врачей всех специальностей, студентов и профессорско-преподавательского состава высших медицинских учреждений, сотрудников научно-исследовательских медицинских центров.

ISBN 978-5-00-071720-2

© Мартынов В. Л.
© Литео

Содержание

Аннотация	5
Глава 1. Значение микрофлоры желудочнокишечного тракта человека	6
Глава 2. СИБР – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке	31
Конец ознакомительного фрагмента.	42

В. Л. Мартынов

СИБР (хирургическое лечение и профилактика)

Аннотация

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) – это патологическое состояние, развивающееся вследствие бактериальной контаминации тонкой кишки различной микрофлорой и сопровождающееся функциональными нарушениями работы пищеварительного конвейера. Реальная распространенность СИБР на сегодняшний день неизвестна. Фактически это патологическое состояние плохо диагностируемо ввиду неспецифичности его симптомов, которые часто относят к основному производящему СИБР заболеванию. Существуют объективные причины, позволяющие объяснить широкую вариабельность данных о распространенности СИБР. Так, даже в условиях современной клиники не всегда возможно провести адекватную диагностику синдрома.

Частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляет 40–99 %. Отмечается некоторая схожесть в симптоматике синдрома раздраженной кишки (СРК) и СИБР и довольно нередкое параллельное, на первый взгляд, существование двух патологий у больных, попадающих под критерии СРК. В 2000 г. в доступной печати стали появляться работы, в которых описывалось, что пациенты с СРК в 30–85 % имеют положительные результаты дыхательного водородного теста, причем такие результаты могут быть связаны именно с наличием СИБР, что существенно больше, чем в контрольной группе здоровых лиц. Данное сочетание не случайность – синдромы имеют общие механизмы патогенеза.

На основании многолетних исследований пациентов с патологией ЖКТ с позиций клапанной гастроэнтерологии авторы пришли к выводу, что основной причиной развития дистального СИБР является несостоятельность илеоцекального запирающего аппарата (баугиниевой заслонки). Разработаны оригинальные методики фиксации илеоцекального отдела кишечника в арефлюксном варианте (оперировано более 600 пациентов) в качестве лечения дистального СИБР, формирования арефлюксного тонко-толстокишечного анастомоза в условиях плановой и экстренной хирургии, что является пионерским подходом в научной и практической гастроэнтерологии.

Показано влияние хирургической коррекции СИБР на этиопатогенез некоторой экстраинтестинальной патологии, авитаминоза «С».

Монография предназначена для врачей всех специальностей, студентов и профессорско-преподавательского состава высших медицинских учреждений, сотрудников научно-исследовательских медицинских центров.

Глава 1. Значение микрофлоры желудочнокишечного тракта человека (В. Л. Мартынов, А. Г. Семенов, Н. В. Казарина, А. А. Тулупов, А. А. Чесноков)

Введение. Пищеварительный тракт является открытой биологической системой, колонизированной микроорганизмами, которые и составляют ее микробиоценоз (Мечетина Т. А., 2011). Микробиоценоз – сложное многокомпонентное микробное сообщество с собственными внутренними взаимоотношениями, способствующими сохранению жизнеспособности микробной популяции (Яковенко Э. П., 2008).

Площадь пищеварительно тракта составляет 200–300 м² (Плоскирева А. А., 2010). Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10¹⁵, т. е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма (Leser T. D., 2009; Lawley T. D., 2012).

Слюна может содержать до 10⁹ микробных клеток / мл (Maukonen J., 2008). С учетом ротовой полости, количество микроорганизмов составляет 75 % от всех представителей микрофлоры, заселяющей организм человека (Кучумова С. Ю., 2011). Пищевод и желудок контаминированы микроорганизмами, попадающими сюда с пищей и из полости рта. В желудке количество бактерий незначительное (менее 10² / мл), что связывают с кислотностью его содержимого. В связи с влиянием желудочного бактериального барьера проксимальные отделы тонкой кишки колонизируются относительно простыми микробными сообществами (до 10³ / мл), представленными преимущественно Гр+ бактериями (Hayashi H., 2005). У 30–50 % здоровых людей содержимое тощей кишки стерильно (Плотникова Е. Ю., 2013). Только в подвздошной кишке, с уменьшением перистальтики и кислотности микробное изобилие и разнообразие разновидностей значительно увеличивается (Wilson M., 2005). Самые богатые микробные сообщества находятся в толстой кишке, где более медленная перистальтика и доступные питательные вещества (Macfarlane S., 2003). Видовая «этажность» расселения микробов определяется величиной рН и концентрацией кислорода. По мере продвижения кишечного содержимого повышается рН среды (Cumings J. H., 1991) и снижается парциальное давление кислорода. При этом преимущественно Гр+ флора сменяется Гр-, а облигатные анаэробы начинают преобладать над аэробами (Мечетина Т. А., 2011). Нерастворимые нутриенты способствуют формированию уникального пристеночного микробиоценоза, отличающегося от внутрипросветной флоры и флоры фекалий (Leitch E. C., 2007; Walker A. W., 2008).

Основная масса микробов приходится на мукозную микрофлору, лишь незначительная часть нормальной кишечной микрофлоры находится внутри просвета кишки (Григорьев П. Я., 2004, Логинов А. С., 2000; Чернин В. В., 2010). При этом количество анаэробных бактерий в организме человека значительно превышает количество аэробов (Воробьев А. А., 1999), и составляет 99 % спектра микробиоты кишечника (Wilson M., 2005).

Общее число видов микроорганизмов, заселяющих кишечник, на настоящий момент колеблется от 600 до 1000 (Rajilic-Stojanovic M., 2007; Ардатская М. Д., 2011; Кучумова С. Ю., 2011). В настоящее время известно 55 видов бактерий эволюционно способных заселить ЖКТ, и большинство (99 %) принадлежат четырем видам: Гр+ Firmicutes и Actinobacteria и ГрBacteroidetes и Proteobacteria. (Rajilic-Stojanovic M., 2007; Tap J., 2009; Eckburg P. B., 2005).

Считается, что закодированный микробиоматерией «микробиом» (генный набор всех микробов колонизации) содержит в 150 раз более уникальные гены, чем закодировано человеческим геномом (Qin J., 2010). У различных колоний может быть чрезвычайно переменный геном и фенотипические черты (Lapierre P., 2009), которые формируются как результат совместного с иммунной системой хозяина созревания микробиоты с момента первичной колонизации (Dethlefsen L., 2006), что подтверждают результаты исследований (Gill N., 2011; Norin E., 2010). Таким образом, утверждение о том, что «микрофлора человека индивидуальна как отпечаток пальцев» (Ардатская М. Д., 2011) является правомерным.

Динамика микробиоценоза кишечника человека в онтогенезе. Нормальная микрофлора изменяется на протяжении всей жизни в зависимости от влияния различных факторов, однако к периоду полового созревания ее профиль становится относительно стабильным. Микрофлора новорожденных весьма отличается от микрофлоры взрослых, которая, в свою очередь, несколько отлична от таковой у пожилых (Gordon D. M., 2006; Rambaud J. C., 2006).

Так, в 2010 году были опубликованы данные Cavalieri (2010) по исследованию состава микробиоценоза ЖКТ у 30 здоровых, нормально развивающихся детей в возрасте от 1 до 6 лет в двух группах из Буркина-Фасо и Италии, отличающихся по характеру питания, последующего за грудным. Для оценки состояния микрофлоры использовали ДНК-секвенирование. Авторами было показано, что в период естественного вскармливания основные характеристики компонентов микрофлоры ЖКТ в сравниваемых группах были сопоставимы. Но когда дети начали получать твердую пищу, характерную для региона проживания, различия в микрофлоре стали выглядеть несколько иначе. По сравнению с европейскими детьми, бактерии, представленные в микрофлоре ЖКТ африканских детей были более разнообразными, что позволяет детям более быстро адаптироваться к различным диетам. Эти бактерии не только обладали выраженными пробиотическими свойствами, но также были уникальными штаммами бактерий, которые не были обнаружены у европейских детей. Для этих микроорганизмов были показаны выраженные противодиарейные и противовоспалительные свойства (Плоскирева А. А., 2010).

Микробная колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) немедленно начинается постпрандиально с простых микробных сообществ и формируется под влиянием окружения (Palmer C., 2007). Во время родов кишечный тракт младенца первоначально заселяется флорой родовых путей матери, представляя форму семейного наследования. Напротив, во время кесарева сечения младенец первоначально заселяется микробами кожи матери и микробами родильной палаты больницы (Koenig J. E., 2011; Park H. K., 2005; Dominguez-Bello M. G., 2010).

После рождения состав преобладающей микробиоматерии в значительной степени определяется диетой младенца. Например, кишечная микробиоматерия вскармливаемых грудью детей, как правило, представлена Bifidobacteria (Harmsen H. J., 2000). Грудное молоко матери содержит множество олигосахаридов, которые используются в качестве пробиотиков бифидобактериями (Zivkovic A. M., 2011). В отличие от вскармливаемых грудью детей, младенцы находящиеся на искусственном вскармливании колонизированы более широким диапазоном флоры, где бифидобактерии находятся в меньшинстве (Hascoet J. M., 2011).

Введение прикорма и докорма с последующим отнятием от груди вызывает выраженные изменения в составе микробиоматерии. На 1–2 году жизни устанавливается плотная и разнообразная микробиоматерия, напоминающая по составу флору взрослого человека (Palmer C., 2007; Koenig J. E., 2011). С годами микробиоматерия становится более сложной и устойчивой в отсутствие внешних критических влияний, таких как инфекция или антибиотики (Blaser M. J., 2009).

Оставаясь функционально постоянной, микрофлора выполняет основные биохимические реакции, такие как метаболизм потенциально вредоносных веществ (желчные кислоты,

билирубин, гетероциклические амины), брожение полисахаридов в жирные кислоты короткой цепи (SCFAs; преобладающе ацетат, пропионат и бутират) (Hooper L. V., 2002; Turnbaugh P. J., 2009).

В настоящее время учеными признается факт совместного эволюционирования микро- и макроорганизмов (Angela M. Zivkovic, 2009). Рождаясь иммунологически неразвитой, и сталкиваясь с притоком чужеродных антигенов, наша иммунная система быстро приспосабливается и развивается (Renz H., 2011). Микробиота кишечника эволюционировала в течение миллионов лет вместе с макроорганизмом хозяина (Rawls J. F., 2012).

Развитие иммунной системы человека обеспечивается богатым опытом взаимодействия с симбионтной флорой в филогенезе и непосредственным влиянием микробиоты в процессе онтогенеза (Iebba V., 2012).

Многие микробные гены комплементарно закодированы в человеческом геноме, обеспечивая нас многими способностями, которые мы не могли развить самостоятельно, воздействуя на нашу физиологию одинаково в здоровом и больном состоянии (Trevor D., 2012). Поэтому микробиоматерию можно считать дополнительным «органом», который функционирует как суперорганизм и сосуществует с нами в гармонии в состоянии здоровья (Eberl G., 2010).

Классификация микрофлоры. Нормальная микрофлора человека может быть резидентной и транзиторной (Кучумова С. Ю., 2011; Мечетина, Т. А., 2011; Ардатская М. Д., 2009; Белоусова Е. А., 2009). Резидентная (облигатная) микрофлора представлена постоянно присутствующими в организме микробами: к ним относятся, например, бифидо и лактобактерии кишечника, которые составляют основу биоценоза в количественном выражении. Факультативная (сапрофитная) флора не превышает 5 % от общей численности микроорганизмов. Транзиторная (непостоянная) микрофлора не способна к длительному существованию в организме и попадает на кожу или слизистые оболочки из окружающей среды – стафилококки, стрептококки и дрожжеподобные бактерии (в норме не превышает 0,01 %).

В зависимости от особенностей метаболизма выделяют протеолитическую и сахаролитическую микрофлору (Воробьев А. А., 1999). Протеолитические микроорганизмы (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии) расщепляют белки до азотистых соединений, а сахаролитические (бифидо и лактобактерии, энтерококки) метаболизируют углеводы.

По отношению к молекулярному кислороду бактерии можно разделить на 3 основные группы (Кучумова С. Ю., 2011):

- облигатные аэробы, растущие только при наличии кислорода (большинство прокарриотических организмов);
- облигатные анаэробы, кислород для которых токсичен (бактероиды, клостридии ботулизма, столбняка, газовой гангрены);
- факультативные анаэробы, растущие как при наличии, так и при отсутствии кислорода (кишечная палочка, стрепто-, стафилококки).

Микрофлора тонкой кишки. У большей части здоровых людей тощая кишка имеет низкую плотность заселения, увеличивающуюся по направлению к толстой (Маев И. В., 2007; Логинов А. С., 2000).

Верхние отделы тонкой кишки (двенадцатиперстная) относительно свободны от бактерий, что связано с неблагоприятным действием щелочного pH и пищеварительных ферментов. Тем не менее, в верхних отделах тонкой кишки можно обнаружить лактобациллы и бифидумбактерии (Saad R., 2003).

В содержимом тощей кишки здоровых людей может находиться до 10^5 / мл микробных клеток (Ардатская М. Д., 2011; Кучерявый Ю. А., 2010). Состав их становится более разнообразным, появляются стрептококки, стафилококки, а также другие грамположительные аэробные бактерии и грибы.

Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой пограничную зону между нормальной толстокишечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки (Ардатская М. Д., 2011). По мере приближения к илеоцекальному клапану количество микробов в подвздошной кишке увеличивается до 10^7 / мл, в первую очередь за счет энтерококков, кишечной палочки, бактероидов и анаэробных бактерий (Бондаренко В. М., 2007; Маев И. В., 2007).

Физиологическое значение микрофлоры. Значимость и эффекты кишечной микрофлоры наглядно продемонстрированы на экспериментальных моделях, хотя полная экстраполяция на физиологию человека невозможна (Кучерявый Ю. А., 2014), отчасти потому, что микробиоценоз кишечника каждого человека сопоставим с уникальностью дактилоскопии (Pimentel M., 2000).

У грызунов, выращенных в стерильных условиях, в отличие от грызунов с естественной кишечной флорой происходит задержка не только желудочной секреции, но и кишечного транзита, осуществляется пролонгация межпищеварительного миграционного моторного комплекса (ММК) (Caenepereel P., 1989; Husebye E., 1994, Iwai H., 1973). Внедрение таким образцам мышей нормофлоры полностью нормализовало моторику кишечника (Husebye E., 2001). Добавление любого, даже моноштамма *Lactobacillus acidophilus* или *Bifidumbacterium bifidum* приводило к нормализации транзита по тонкой кишке и значительному увеличению частоты ММК (Hooper L. V., 2001). L. V. Hooper и J. Gordon развили эту идею, представив модель, на которой продемонстрировали редукцию генной экспрессии тонкокишечных нейронов и нейронов гладкой мускулатуры кишечника у мышей, выращенных в стерильных условиях. Последующее назначение *Bacteroides* полностью восстанавливало генную экспрессию нейронов (Hooper L. V., 2001).

Физиологические эффекты, оказываемые микробиотой многочисленны (Gabielli M., 2013; Ардатская М. Д., 2011; Renz H., 2011):

- трофические и энергетические функции – тепловое обеспечение организма;
- энергообеспечение эпителия;
- регулирование перистальтики кишечника;
- участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных;
- поддержание ионного гомеостаза организма;
- регуляция газового состава полостей;
- детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений;
- образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров;
- стимуляция иммунной системы;
- стимуляция местного иммунитета, образование иммуноглобулинов;
- обеспечение цитопротекции;
- повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам);
- ингибирование роста патогенов;
- ингибирование адгезии патогенов к эпителию;
- перехват и выведение вирусов; – поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны;
- поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза;
- участие в метаболизме белков, в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул;
- хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов;
- синтез и поставка организму витаминов.

Одной из важнейших функций микрофлоры является осуществлении колонизационной резистентности, т. е. предотвращении колонизации ЖКТ условнопатогенными и патогенными микроорганизмами (Кучумова С. Ю., 2011). Способами достижения колонизационной резистентности служат: конкуренция за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также выработка бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот, лизоцима, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.

Защитное действие короткоцепочечных жирных кислот проявляется в стимуляции кровотока в слизистой оболочке и продукции слизи, а также в снижении pH тонкой кишки, приводящем к тому, что аммиак, образующийся в толстой кишке в связи с микробным метаболизмом белков и аминокислот, переходит в ионы аммония и в таком виде не диффундирует через кишечную стенку в кровь, а выводится с калом в виде аммонийных солей (Jenkins D. J. A., 1999).

Пищеварительная функция. Не расщепленные в тонкой кишке белки, жиры, углеводы под воздействием нормальной микрофлоры толстой кишки подвергаются ферментативному расщеплению (Кучумова, С. Ю., 2011). Лактобактерии используют различные углеводы для энергетических и пластических целей, однако плохо расщепляют белки и жиры, в связи с чем нуждаются в поступлении извне аминокислот, жирных кислот, а также витаминов. Энтеробактерии расщепляют углеводы с образованием углекислого газа, водорода и органических кислот, они могут утилизировать белки и жиры, поэтому практически не нуждаются во внешнем поступлении аминокислот, жирных кислот и большинства витаминов (Каширская Н. Ю., 2010).

Под влиянием ферментов нормальной микрофлоры в подвздошной кишке осуществляются деконъюгация желчных кислот и преобразование их в первичные желчные кислоты (SCFA), синтезированных в печени, во вторичные желчные кислоты, 90 % из которых подвергаются обратному всасыванию и повторно участвуют в пищеварении (Кучумова, С. Ю., 2011). Оставшиеся желчные кислоты выделяются с калом – их наличие в содержимом толстой кишки тормозит всасывание воды и препятствует излишней дегидратации кала. Таким образом, ферментативная деятельность микрофлоры способствует нормальному формированию каловых масс (Урсова Н. И., 2006).

В проксимальных отделах толстой кишки короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рецепторы эндокринных L-клеток кишечника, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, замедляющий моторику толстой и тонкой кишки. Ранее было установлено, что выработка PYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», угнетающего кишечную моторику при попадании в толстую кишку недостаточно переваренных жиров (Cherbut C., 1998). В дистальных отделах толстой кишки эффект короткоцепочечных жирных кислот противоположный. Они стимулируют рецепторы энтерохромаффинных EC-клеток, вырабатывающих гистамин, который, действуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное усиление моторики (Fukumoto S., 2003, Jouet P., 2000).

Микрофлора способствует регуляции двигательной активности кишечника за счет синтеза оксида азота из аргинина под действием NOS (синтаза оксида азота) (Кучумова С. Ю., 2011). Оксид азота проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу, что приводит к увеличению содержания гуанозинмонофосфата (ГМФ) и расслаблению мышц (Ивашкин В. Т., 2011).

Микрофлора способствует абсорбционной функции, например, улучшает всасывание воды. Na⁺ / H⁺-обменники (NHE – Na⁺ / H⁺ exchangers) составляют группу интегральных мембранных белков, экспрессируемых во всех тканях организма, которые осуществляют трансмембранный обмен ионов Na⁺ на ионы H⁺ (Binder H. J., 1994; Yun C. H., 1995). Существует 6 типов белков-транспортёров, однако NHE1, NHE2 и NHE3 экспрессируются на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника (Yun C. H., 1995). Там же располо-

жены $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ – обменники. Установлено, что бутират (масляная кислота, вырабатываемая микрофлорой кишки) поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата вновь поступает в просвет кишки в обмен на ионы хлора, однако значительная часть его остается в колоноците и утилизируется им. Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с всасыванием натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует всасывание натрия, и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т. к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды (Guarner F., 2003).

Важнейшая роль нормальной микрофлоры заключается в способности нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды) (Кучумова С. Ю., 2011). С одной стороны, микрофлора представляет собой массивный сорбент, выводящий из организма токсические продукты с кишечным содержанием, а с другой – утилизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд.

Некоторые вещества, вырабатываемые бактериями, обладают антиоксидантными свойствами и способствуют снижению риска заболеваемости раком толстой кишки (Кучумова, С. Ю., 2011). Например, антиканцерогенный эффект бутирата проявляется в регуляции апоптоза – гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, расщепляющих ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Бутират снижает пролиферацию клеток эпителия толстой кишки, но повышает их дифференцировку (Бельмер С. В., 2005; Pryde S. E., 2002).

Предполагается, что одна из причин более высокой частоты опухолей толстой кишки по сравнению с тонкой – недостаток цитопротективных составляющих, большинство из которых всасывается в средних отделах ЖКТ (Кучумова, С. Ю., 2011). Среди них – витамин B_{12} и фолиевая кислота, которые определяют стабильность клеточных ДНК, в частности ДНК клеток эпителия толстой кишки. Даже незначительный дефицит этих витаминов, не вызывающий анемию или другие тяжелые последствия, приводит к значимым aberrациям в молекулах ДНК колоноцитов, способным стать основой канцерогенеза. Известно, что недостаточное поступление к колоноцитам витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой рака толстой кишки в популяции (Бельмер С. В., 2006). Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, раку толстой кишки.

Кишечная микрофлора обеспечивает синтез многих жизненно необходимых веществ: синтез витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}), витаминов С, К, фолиевой, никотиновой кислот. Одна только кишечная палочка синтезирует около 10 витаминов (Кучумова С. Ю., 2011).

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты утилизируются макроорганизмом (Rimbaud J. C., 2006). Так, произведенные местными кишечными бактериями, вносят 5–10 % необходимых калорий людям, и имеют благоприятные воздействия и на местных и на системном уровнях (Mortensen P. B., 1996).

Такие продукты метаболизма молочнокислых бактерий и бактериоидов, как молочная, уксусная, янтарная, муравьиная кислоты, обеспечивают поддержание показателя pH внутрикишечного содержимого на уровне 4,0, благодаря чему в ЖКТ тормозится рост и размножение патогенных и гнилостных микроорганизмов.

Кишечная микрофлора участвует в формировании как местного, так и общего иммунитета. Путем контакта с микроорганизмами через слизистую оболочку, постоянного проникновения небольшого количества бактерий, их антигенов и продуктов метаболизма в кровотоки поддерживается необходимая напряженность иннатной и адаптивной иммунной системы (Карамов Э. В., 2008; Николаева Т. Н., 2004; Kelly D., 2005).

Барьерная функция слизистой оболочки ЖКТ, пути бактериальной адгезии.

Между колониями микроорганизмов и кишечной стенкой имеется тесная взаимосвязь, что позволяет их объединять в единый микробно-тканевый комплекс, который образуют микро-колонии бактерий и продуцируемые ими метаболиты, слизь, эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, а также клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.) (Ардатская М. Д., 2011).

Все факторы, способствующие поддержанию постоянства состава кишечной микрофлоры, делятся на анатомические, функциональные, а также на факторы, которые ингибируют адгезию бактерий к эпителию (Gabrielli M., 2013; Hao W. L., 2004; Riordan S. M., 2001; Bures J., 2010; Плотникова Е. Ю., 2012; Мечетина Т. А., 2011; Ардатская М. Д. 2000, 2001, 2006, 2009; Белоусова Е. А., 2005, 2009; Логинов А. С., 2000; Парфенов А. И., 2007; Шептулин А. А., 2008; Toskes P. P., 1993).

Функцию биологического барьера обеспечивает микрофлора полости рта, которая препятствует размножению болезнетворных бактерий, попадающих в полость рта из внешней среды (Кучумова С. Ю., 2011). Секреция соляной кислоты – основополагающий защитный фактор против колонизации верхних отделов ЖКТ патогенными микробами (Плотникова Е. Ю., 2012; Кучумова С. Ю., 2011; Ардатская М. Д., 2011). Получены экспериментальные данные об антимикробных свойствах желчи и панкреатического секрета (Шульпекова Ю. О., 2003; Drouault S., 1999).

Эпителий, выстилающий кишку, выполняет роль механического барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма за счет наличия плотных контактов (zonula occludens) между эпителиоцитами, которые предотвращают проникновение мельчайших молекул из просвета кишки. Плотные контакты создаются путем точечного соединения мембран соседних клеток за счет трансмембранных белков клаудинов и окклюдина, образующих решетку или сеть (Binder H. J., 1994; Furuse M., 1998; Tsukita S., 2001). По данным недавних исследований, при снижении экспрессии белков плотных контактов отмечается повышение проницаемости кишечной стенки (Isola L., 2009; Moreau M. C., 2001).

Микробные сообщества, связанные с поверхностью слизистой оболочки отличны от внутрипросветных, существующих в фекалиях (Eckburg P. B., 2005; Zoetendal E. G., 2002). Это различие в значительной степени определяется наличием слоя слизи (произведенной бокаловидными клетками), который покрывает кишечный эпителий и служит богатым источником энергии для множества колонизирующих кишечных микробов (Macfarlane S., 2003). Кроме того, слой слизи служит важным физическим барьером, который ограничивает прямой контакт между кишечными микробами и апикальными поверхностями энтероцитов (Johansson M. E., 2011).

Состав слизи и ее организационная структура изменяется вдоль ЖКТ (Juge N., 2012). В тонкой кишке слой слизи более тонкий, чем в толстой (Johansson M. E., 2011). Слизь толстой кишки организована в два слоя: тонкий внутренний слой (mucin), расположен интимно с эпителием, уплотнен и в значительной степени лишен микробной колонизации (Johansson M. E., 2008) Толстый внешний слой более свободно устроен, может эффективно использоваться бактериями и плотно колонизирован местной микробиоматерией (Johansson M. E., 2011).

Аналогично эпителиальной слизи, пристеночная микробиоматерия действует как дополнительный механический барьер, занимая рецепторы адгезии клеточных мембран (Juge N., 2012). Также, создавая анаэробные условия в просвете кишечника (Marteyn B., 2011), местная микробиоматерия снижает окислительный потенциал кислорода и замедляет темп роста и экспрессию генов ядовитости Enterobacteriaceae (Altier C., 2005). Однако, Enterobacteriaceae являются факультативными анаэробами и способны выживать в пределах

кишечного тракта (Marteyn B., 2011). Тем не менее, такие бактерии как *Shigella flexneri* чувствительны к незначительным различиям концентрации O_2 и только при особых условиях реализуют свою патогенность (Marteyn B., 2010).

Кроме того, питательное истощение обусловленное местной микробиоматерией, играет роль в подавлении резидентной патогенной флоры, такой как *C. Dificile*. Ее низкая концентрация на слизистой оболочке в условиях кишечного эубиоза часто формирует феномен бессимптомного носительства у хозяина (Wilson K. H., 1988). Подтверждением тому явились данные Jangi S. (2010) о том, что у 50–60 % новорожденных колонизированных кишечным патогеном *Clostridium difficile*, болезнь наблюдалась редко.

Нормальная перистальтика тонкой кишки обеспечивается благодаря работе III фазы мигрирующего моторного комплекса – ММК (MMC – migrating motor complex), способствующего сокращениям толстой кишки каждые 90–120 мин в межпищеварительный период и продвижению содержимого из тонкой кишки в толстую. Нарушение регулярности работы ММК может приводить к колонизации бактериями верхних отделов тонкой кишки (Тропская Н. С., 2005). Немаловажную роль в предотвращении цеко-илеального рефлюкса играет илеоцекальный клапан (Ардатская М. Д., 2011; Кучумова С. Ю., 2011; Gabrielli M., 2013).

Количественный и качественный состав микробных ассоциаций контролируется, с одной стороны, системой «чувства кворума», которая позволяет бактериям обмениваться информацией посредством диффузии сигнальных молекул, регулирующих экспрессию бактериальных генов при достижении оптимальной клеточной плотности (Ткаченко Е. И., 2006). С другой стороны, ткани-носители макроорганизма обладают способностью оптимизировать микробные экосистемы продукцией антимикробных пептидов (Dominguez-Bello M. G., 2008). Сложность этих взаимосвязей дополняется влиянием микроорганизмов на функционирование органа-среды обитания благоприятным для себя образом, посредством экспрессии молекул-мессенжеров для различных межклеточных сигнальных путей макроорганизма, и правильное созревание иммунной системы человека во многом опосредовано влиянием представителей его микрофлоры (Sobko T., 2005). В этой связи кишечные сапрофиты и их метаболиты признаны сильными стимуляторами кишечной иммунной системы, которые непосредственно воздействуют на общее состояние здоровья кишечных эпителиальных клеток (Artis D., 2008) и деятельность основных клеток иммунной системы (Atarashi K., 2008; Satoh-Takayama N., 2008).

Иммунитет слизистой оболочки базируется на выработке плазматическими клетками IgA – основного фактора местного иммунитета, преобладающего во всех секретах и собственной пластинке слизистой ЖКТ (Macpherson A. J., 2008; Кучумова С. Ю., 2011). Известно, что около 80 % всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано в слизистой оболочке кишечника. Лимфоидная ткань ЖКТ представлена организованными структурами (Пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины, лимфатические узлы) и отдельными клеточными элементами (интраэпителиальные лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты). Также барьерная функция обеспечивается и спектром антибактериальных веществ (α -defensins, cathelicidins, лизоцимы и лектины, такие как, RegIIIa and RegIIIc) произведенными специализированными клетками Paneth и лейкоцитами (McGuckin M. A., 2011; Salzman N. H., 2010; Vaishnava S., 2011). Также у многочисленных бактериоцинов, произведенных сапрофитами кишки обнаружены бактерицидные свойства против болезнетворных микроорганизмов (Dobson A., 2012), таких как *Listeria monocytogenes*, *S. spp.*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens* и *C. difficile* (Corr S. C., 2009; Gong H. S., 2010; Dabard J., 2001; Rea M. C., 2010).

Основная масса бактерий фиксирована к специфическим рецепторам эпителиоцитов слизистой оболочки пищеварительного тракта, образуя микроколонии, покрытые биопленкой (Мечетина Т. А., 2011). Следует отметить, что число рецепторов на эпителиальных клет-

ках, к которым адгезируются бактерии, ограничено, что при избытке микрофлоры создает конкуренцию между микробами.

Видовая и анатомическая специфичность адгезии представителей мукозной микрофлоры столь выражена, что, например, лактобациллы, выделенные из слепой кишки крыс, не способны фиксироваться к эпителиальным клеткам других животных (Хапаев Б. А., 2005). В слизистой оболочке тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии преимущественно аэробной флоры, в то время как в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов (Мечетина Т. А., 2011).

Toll-подобные рецепторы (TLRs) и NODs-рецепторы расположены в пределах определенных органоидов и цитоплазматической сети и определяют множество кишечных микробов и их антигенов, таких как липополисахарид (ЛПС), пептидогликаны, нуклеотиды, белки и липопротеины (Iwasaki A., 2004).

Эти рецепторы являются триггерами, запускающими воспаление при взаимодействии с болезнетворными бактериями (Kawai T., 2009). Присутствие в связи с этим определенного пула Т-клеток в собственной пластинке важно для установления и поддержания колонизационной резистентности (Barnes M. J., 2009).

Сбалансированный уровень $T_{\text{regs}}/T_{\text{helper}}$ тип 17 (T_{reg}/Th_{17}) является показателем кишечного гомеостаза (Lee Y. K., 2010). Регулирующие Т клетки (T_{regs} ; $CD4^+$; $CD25^+$; $Foxp3^+$), расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки, подавляют ИЛ₁₀ медиаторный сигнальный каскад, возникающий в результате чрезмерной активности Т-клеток (Josefowicz S. Z., 2012; Round J. L., 2009). Сапрофитная кишечная флора вызывает увеличение T_{regs} из неспециализированных Т-клеток и защищает мышей от избыточного воспаления, вызванного кишечными болезнетворными микроорганизмами и повреждением слизистой. Например, определенные бактерии, такие как Бактероиды fragilis (Round J. L., 2010) и Bifidobacterium infantis (O'Mahony C., 2008) или определенные смеси бактерий Firmicutes bacteria (Atarashi K., 2011) способствуют увеличению T_{regs} и укрепляют кишечный барьер различными механизмами.

Другие представители микробиоматерии способствуют активации Th_{17} . Например, сегментированные волокнистые бактерии плотно взаимодействуют с кишечными эпителиальными клетками и вызывают сильный Th_{17} -ответ, не вызывая кишечную патологию. Колонизация мышей этими бактериями вызывала умеренный защитный эффект против Citrobacter rodentium (патогенные E. Coli-подобные бактерии) (Ivanov I. I., 2009). Неспецифические метаболиты микробиоматерии, например АТФ, также способствуют дифференцировке и вербовке Th_{17} , который опосредовал сопротивление экспериментальному колиту (Atarashi K., 2008).

Характерный для местного биоценоза метаболизм предполагает супрессию генов роста и вирулентности болезнетворных микроорганизмов. В частности, свободные желчные кислоты (СЖК) играют важную роль в здоровье слизистой оболочки и разрешении кишечной патологии. Так, бутират, является главным источником энергии для энтероцитов и, таким образом, косвенно укрепляет эпителиальный барьер. Ацетат и пропионат СЖК, обнаружены в крови, являясь индикатором нормального состояния кишечной микробиоматерии, общего состояния здоровья и гомеостаза (Wong J. M., 2006). В недавних экспериментах выявлено, что ацетатное производство bifidobacteria защищает мышей от enterohaemorrhagic E. coli инфекции, уменьшая проникновение токсина Shiga из кишечника в кровь (Fukuda S., 2011). Так, SCFAs в этом контексте является ингибитором экспрессии гена ядовитости патогенным Enterobacteriaceae (Gantois I., 2006; Monack D. M., 2004). Также различные кислоты SCFA вызывают снижение pH среды ниже уровней функционирования болезнетвор-

ных микроорганизмов, таких как Сальмонелла spp. и *Escherichia coli* (Macpherson A. J., 2008; Cherrington C. A., 1991; Duncan S. H., 2009; Shin R., 2002; Veiga P., 2010).

Maslowski K. M. (2009) продемонстрировал, что СЖК через G – белки (GPR43) представленных на лейкоцитах (нейтрофилы) начинают сигнальный каскад, приводящий к возбуждению путей апоптоза и миграции клеток. Авторы предлагают, чтобы СЖК (SCFA) играли роль в снижении кишечного воспаления, подавляя вредные воздействия нейтрофилов.

Антимикробная резистентность слизистой оболочки тонкого кишечника. В большинстве случаев развитие инфекции происходит не за счет вирулентности самого возбудителя (способности вызывать инфекционный процесс), а зависит от состояния защитных систем макроорганизма (Кучумова С. Ю., 2011) Вирулентность отражает степень патогенности различных штаммов каждого патогенного вида. К критериям, определяющим вирулентность микробов, относят инфекционность (способность заражать макроорганизм), возможность колонизации (заселение очагов первичного инфицирования), инвазивность (способность проникать в ткани) и токсигенность (свойство вырабатывать ядовитые вещества) (Воробьев А. А., 1999). Принято считать, что у здорового человека характеристики патогенных или условно-патогенных имеют не более 15 % кишечных микробов. В этой связи нарушение механизмов колонизационной резистентности приобретает решающее значение.

Важность местной кишечной микробиоматерии для явления колонизационной резистентности была первоначально описана в 1950-ых годах, когда Bohnhoffet al. (Bohnhoff M., 1955) продемонстрировал, что лечение антибиотиками привело 100 000-кратному уменьшению количества *Salmonella enterica* (серовар Typhimurium), необходимой для заражения мышей.

Lawley T. D. (2012) указывает, что местная кишечная микробиоматерия развилась и адаптировалась, для заполнения многочисленных экологических ниш в ЖКТ. Это формирует мощный барьер для последующей колонизации инородных микробов и поддерживает явление колонизационной резистентности. Рабочая модель колонизационной резистентности предполагает наличие множества уровней защиты хозяина, которые являются результатом взаимодействия микробов между собой и иммунной системой.

В исследованиях продемонстрировано, что прямые взаимодействия микроб-микроб – это критический компонент сопротивления колонизации (Hopkins M. J., 2003; Lievin V., 2000; Servin A. L., 2004). Есть много путей, через которые эти взаимодействия могут затруднить патогенную колонизацию ЖКТ. Борьба за экологические ниши и питательные вещества, обусловила разнообразие и богатство симбионтной кишечной флоры, которое оптимизирует пропускную способность всей экосистемы. Кишечная микробиоматерия заполняет широкий диапазон доступных ниш, формирующих сложные питательные сети, где метаболический побочный продукт от одного микроба – основание для роста другого (Flint H. J., 2007; Ley R. E., 2006). В действительности это означает, что любая вторгающаяся чужеродная бактерия находится в прямой конкуренции с местной микробиоматерией для ниш и питательных веществ, которые оседлые микробы активно изолируют для их собственного роста и хлеба насущного (Freter R., 1983).

С бактериальной точки зрения успешная колонизация кишечного тракта представляет грандиозную задачу (Falkow S., 1997). Бактерия должна выжить в экологическом резервуаре прежде, чем попасть в полость рта, затем пройти через пищевод, пережить низкий pH желудка, определить подходящую нишу на слизистой кишечника и, в конечном счете, получить доступ к питательным веществам, чтобы реализовать свои свойства. Для успешной колонизации достаточному числу бактерий необходимо сопротивляться перистальтике и клиренсу кишечника (Falkow S., 1997). Вторгающаяся бактерия должна непрерывно кон-

курировать с резидентной микробиоматерией за ниши и питательные вещества, и сопротивляться иммунной реакции кишечника (Stecher B., 2008).

Несмотря на стабильность спектра взрослой кишечной микробиоматерии, относительное изобилие составляющих бактериальных групп колеблется в ответ на изменения в диете хозяина. (Walker A. W., 2011; Wu G. D., 2011). Основные факторы способные изменить бактериальный спектр кишечного тракта – антибиотикотерапия (Lawley T. D., 2009) и выраженная диарея (Endt K., 2010). Микробиоматерия часто демонстрирует высокую степень упругости в восстановлении после подобных воздействий, однако, полного «возврата» изначальных количественных и качественных параметров не происходит (Dethlefsen L., 2011; Jernberg C., 2007). Долгосрочные последствия лечения антибиотиками для здоровья человека и колонизационной резистентности определенно остаются (Blaser M. J., 2009).

Достаточная плотность популяции увеличивает вероятность того, что болезнетворный микроорганизм реализует свои факторы патогенности (токсины, белки комплемента) и абсорбируется на слизистой оболочке, чтобы вызвать местный воспалительный ответ и проникнуть в глубжележащие ткани (Coombes B. K., 2004). В настоящее время, есть достаточно данных о том, что воздействие болезнетворных микроорганизмов принимает иммунные реакции, в результате которых вытесняется местная микробиоматерия посредством нарушения колонизационной резистентности (Lupp C., 2007; Stecher B., 2007).

Регулирование кишечными болезнетворными микроорганизмами колонизации и патогенных свойств через экспрессию генов (Camilli A., 2006) – основной фактор влияния на клетки хозяина, вызывающий болезнь и снижение иммунитета.

Способность кишечных болезнетворных микроорганизмов достигнуть энтероцитов и управлять ими, посредством активации сильного провоспалительного ответа, обеспечивает стратегию колонизации. Сальмонелла *Typhimurium* и *Citrobacter rodentium* использует множество факторов ядовитости, чтобы колонизировать и непосредственно управлять клетками – хозяевами, приводя к толстокишечному воспалению (Barthel M., 2003; Higgins L. M., 1999). Идентификация TLR / NOD-рецепторами *S. Typhimurium* и *Citrobacter rodentium* вызывают ответ Th₁ / Th₁₇, характеризующийся дифференциацией и активацией нейтрофилов и макрофагов (Geddes K., 2011; Lee S. J., 2012; Broz P., 2011).

Интересно, что и *S. Typhimurium* и *Citrobacter rodentium* обладают множеством механизмов выживания и развития в агрессивной среде (Lupp C., 2007; Stecher B., 2007). Например, *S. Typhimurium* способна размножаться внутри фагоцита (Finlay B. B., 2000), сопротивляется антибактериальным веществам хозяина, таким как lipocalin-2, RegIIIb и кальпротектин (Raffatellu M., 2009; Stelter C., 2011; Liu J. Z., 2012). Также активно используют радикалы кислорода и другие акторы воспаления для собственного роста (Thiennimitt P., 2011; Winter S. E., 2010). Напротив, многие бактерии сапрофиты не выживают в условиях воспаленной слизистой оболочки, в результате чего, разнообразие и численность местной микробиоматерии снижаются (Lupp C., 2007; Stecher B., 2007). Поэтому, *S. Typhimurium* и *Citrobacter rodentium* эксплуатируют гиперреактивное, патологическое Th₁ / Th₁₇-обусловленное воспаление и вытесняют сапрофитную флору хозяина (Lawley T. D., 2008; Wickham M. E., 2007).

Лечение антибиотиками разрушает кишечный микробиоценоз, приводит к сокращению количества микробов и разнообразия (Antonopoulos D. A., 2009), а также подавляет механизмы иммунной системы (Brandl K., 2008). Как результат, антибиотикотерапия снижает колонизационную резистентность, высвобождая экологические ниши и нутриенты и создавая иммуносупрессию хозяина, что активно используют болезнетворные микроорганизмы (Lawley T. D., 2012).

Например, *C. difficile* является главной причиной антибиотик-ассоциированной диареи. Они колонизируют пациентов будучи спорами и немедленно вегетируют после воздей-

ствия антибиотиков (Bartlett J. G., 2006; Rupnik M., 2009). *C. difficile* продуцирует два мощных энтеротоксина, тормозя глюкозотрансферазную активность, за счет чего проникают в энтероцит, приводя к необратимому разрушению цитоскелета (Shen A., 2012), это приводит к некрозу клеток, разрушению клеточного барьера, транслокации бактерий и токсинов в кровь и активации мощного альтеративного воспаления (Lamont J. T., 2002). У людей и мышей *C. Difficile* инфекция связана с упрощенной микробиоматерией (Buffie C. G., 2012; Chang J. Y., 2008; Lawley T. D., 2009), которая содержит высокие титры очень стойких и патогенных спор *C. Difficile* (Lawley T. D., 2009).

Значение заместительной терапии. Сравнительно недавно в сферу интересов микробиологов помимо патогенных и ферментирующих бактерий попали симбиотические микроорганизмы человека, когда было установлено значимое влияние этих микроорганизмов, особенно микрофлоры кишечника, на состояние здоровья организма-хозяина, что способствовало формированию концепции пробиотиков (Шаховская А. К., 2011). И. И. Мечников первым сформулировал эту идею, полагая, что кисломолочные бактерии являются наиболее подходящими кандидатами на роль пробиотических микроорганизмов. В начале XX века он писал: «Многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека» (Мечников И. И., 1988).

В недавно проведенных исследованиях с использованием молекулярных методов установлено, что ряд ранее предложенных гипотез и эмпирических подходов к лечению некоторых заболеваний определенно состоятельны в аспекте значимой взаимосвязи их с кишечной микрофлорой (Маевская Е. А., 2013). В первую очередь речь идет о целиакии, синдроме раздраженного кишечника, ожирении, колоректальном раке, воспалительных заболеваниях кишечника и аллергических реакциях (Serban D. E., 2011).

К настоящему моменту стало известно, что пробиотические бактерии способны взаимодействовать с клетками организма-хозяина вмешательством в работу межклеточных путей передачи сигналов (Шаховская А. К., 2011; Penner R., 2005). Секретируемые бактериальные продукты (пептиды, короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины, оксид азота) (Cotter, P. D., 2005; Lundberg J. O., 2004; Strompfova V., 2007; Vasilijevic T., 2008) и структурные компоненты погибших бактерий (ДНК, протеины, липополисахариды) (Bergonzelli G. E., 2005) способны вызывать специфический ответ со стороны организма человека, например, изменяя активность факторов транскрипции NF- κ B и AP-1 либо через протеинкиназы, активируемые митогенами (МАРК), либо протеинкиназы C и фосфатидил-инозитол-3-киназы (Penner R., 2005; Shida K., 2008).

Пространство взаимодействия пробиотика и организма хозяина можно разделить на три уровня (Шаховская А. К., 2011): 1) просвет кишечника, 2) кишечный эпителий и 3) иммунная система. Биологические эффекты пробиотических микроорганизмов (Шаховская А. К., 2011):

1. Модулирование иммунного ответа (Santvoort H. C., 2008; Turchet P., 2003):

- a. Стимуляция синтеза антител;
- b. Стимуляция активности натуральных киллеров (NK) (Turchet P., 2003);
- c. Модулирование активности дендритных клеток, усиление антиген-специфического иммунного ответа;
- d. Модулирование регуляторов экспрессии генов NK- κ B и AP-1;
- e. Индукция регуляторных Т-клеток, пролиферацией интраэпителиальных лимфоцитов, регуляцией Th1 / Th2-баланса и синтеза цитокинов;
- f. Индукция синтеза PRAR – гамма;

- g. Модуляция апоптоза;
- h. Ингибирование активности протеосом;
- i. Повышение фагоцитарной активности лейкоцитов;

1. Усиление барьерной функции эпителия:

- a. Фосфорилирование белка плотных клеточных контактов;
- b. Увеличение продукции слизи;
- c. Увеличение гликозилирования компонентов мембран эпителиоцитов;
- d. Увеличение синтеза IgA;

2. Антимикробные эффекты:

- a. Снижение pH просвета кишки;
- b. Стимуляция секреции дефенсинов;
- c. Секреция антимикробных пептидов;
- d. Ингибирование инвазии;
- e. Блокада бактериальной адгезии;
- f. Синтез NO;
- g. Деконъюгирование желчных кислот.

Основополагающим критерием эффективности пробиотических препаратов является успешное и долгосрочное восстановление кишечной микрофлоры. При выполнении этого необходимого условия препарат временно «протезирует» функцию симбиотной флоры. Этим обстоятельством объясняются параллели между биологическим эффектом фармакологического препарата и функциональным значением нормальной флоры кишечника, а именно: высокая способность колонизировать кишечник за счет выраженных адгезивных свойств к энтероцитам (Erickson K. L., 2000) иммуномодулирующие эффекты, проявляющиеся в профилактике острых кишечных (Pedone C. A., 1999, 2000; Горелов А. В., 2003, 2005; Усенко Д. В., 2009; Hickson M., 2007) и респираторных инфекций (Cobo Sanz J. M., 2006; Aubin J. T., 2007; Merenstein D., 2010; Parra D., 2004); изменение аллергической реактивности; снижение уровня холестерина; эрадикация *Helicobacter pylori*, вследствие конкурентного подавления, продукции молочной кислоты и антимикробных веществ; регуляция моторики кишечника; снижение риска мутагенеза и канцерогенеза (Шендеров Б. А., 2001; Бондаренко В. М., 2004; Erickson K. L., 2000; Michetti P., 2001; Johnson C., 2003).

Некоторые авторы (Lawley T. D., 2012), однако, указывают, что традиционные пробиотические подходы, включающие как моно так и полимикробные сообщества с преобладанием *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, и разработанные для модулирования иммунной реактивности организма колонизируют кишечник хозяина краткосрочно (Bron P. A., 2012) и устойчиво не восстанавливают микробное разнообразие кишечника.

Список литературы:

1. Воробьев, А. А. Микробиология и иммунология / А. А. Воробьев – М.: Медицина, 1999.
2. Кучумова, С. Ю. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С. Ю. Кучумова, Е. А. Полуэктова, А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин // РЖГГК. – 2011. – Т. 21. – № 5. – С. 17–27.
3. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста: учебное пособие / М. Д. Ардатская. – Москва: Форте принт, 2011. – 56 с.
4. Gordon, D. M., O'Brien C. L. // Microbiology. – 2006. – Vol. 152. – P. 3239–3244.

5. Rambaud, J. C. et al. Gut Microflora. Digestive physiology and pathology. – Paris: John Libbey Eurotext, 2006.
6. Тропская, Н. С. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочнокишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / Н. С. Тропская, Т. С. Попова, Г. И. Соловьева // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. – 2005. – Т. 15, № 5. – Прил. 26. – С. 37.
7. Binder, H. J. Electrolyte transport in the mammalian colon // Physiology of the gastrointestinal tract / H. J. Binder, G. I. Sandle // Ed. Johnson L. R. – 3ed ed. – N. – Y.: Raven Press, 1994. – P. 2133–2171.
8. Furuse, M., A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts / M. Furuse, H. J. Binder, G. I. Sandle // J. Cell Biol. 1998. – Vol. 143. – P. 391–401.
9. Tsukita, S. Multifunctional strands in tight junctions / S. Tsukita, M. Furuse, M. Itoh // Nature Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 2. – P. 285–293.
10. Isola, L. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome (IBS), Crohn disease (CD) and controls: a study using lactulose / mannitol test in a tertiary italian center / L. Isola, A. Greco, E. Savarino et al. // Gut. – 2009. – Vol. 58 (suppl 2). – P. 455.
11. Moreau, M. C. Influence of resident intestinal microflora on the development and functions of the Gut-associated lymphoid tissue / M. C. Moreau, V. Gaboriau-Routhiau // Microb. Ecol. Health Dis. – 2001. – Vol. 13. – P. 65–86.
12. Шульпекова, Ю. О. Применение пробиотиков в клинической практике / Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 28–32.
13. Drouault, S Survival, physiology and lysis of Lactis in the digestive tract / Drouault S. et al. // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – Vol. 65. – P. 4881–4886.
14. Jenkins, D. J. A. Inulin, oligofructose and intestinal function / D. J. A Jenkins, C. W. C. Kendall, M. C. Vuksan // J. Nutr. – 1999. – Vol. 129. – P. 1431–1433.
15. Каширская, Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н. Ю. Каширская // Рус. мед. журн. – 2000. – № 13–14.
16. Урсова, Н. И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей / Н. И. Урсова // Практика педиатра. – 2006. – № 3. – С. 54–56.
17. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Кишечная микрофлора и антибактериальная терапия / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Consilium Medicum // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 14–16.
18. Ивашкин, В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / Т. В. Ивашкин, О. М. Драпкина, – М.: ГЭОТАРМедиа, 2011.
19. Fukumoto, S. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats / S. Fukumoto et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – Vol. 284, № 5. – P. 1269–1276.
20. Jouet P. et al. Colonic motility in humans. Recent physiological, pathophysiological and pharmacological data / P. Jouet et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2000. – Vol. 24. – P. 284–298.
21. Cherbut, C. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat / C. Cherbut et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 1998. – Vol. 275, N 6. – P. 1415–1422.
22. Binder, H. J. Electrolyte transport in the mammalian colon. Physiology of the gastrointestinal tract / H. J. Binder, G. I. Sandle // N. – Y.: Raven Press, 1994. – P. 2133–2171.
23. Yun, C. H. Mammalian Na⁺ / H⁺ exchanger gene family: structure and function studies / C. H. Yun // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. 1–11.
24. Guarner, F. Gut microflora in health and disease / F. Guarner, J. R. Malagelada. // Lancet. – 2003. – Vol. 360. – P. 512–519.
25. Pryde, S. E. The microbiology of butyrate formation in the human colon / S. E. Pryde, S. H. Duncan et al. // FEMS Microbiol. Lett. – 2002. – Vol. 217. – P. 133–139.

26. Бельмер С. В., Малкоч А. В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования / С. В. Бельмер, А. В. Малкоч // Лечащий врач. – 2006. – № 4. – С. 60–65.
27. Rambaud, J. – C. et al. Gut Microflora. Digestive physiology and pathology. – Paris: John Libbey Eurotext, 2006.
28. Карамов, Э. В. Мукозный иммунитет и его особенности / Э. В. Карамов, А. В. Гарманов // Иммунология. – 2008. – № 6. – С. 377–384.
29. Николаева, Т. Н. Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника / Т. Н. Николаева, В. В. Зорина, В. М. Бондаренко // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 4. – С. 39–43.
30. Kelly, D. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation / D. Kelly, S. Conway, R. Aminov // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P. 326–333.
31. Мечетина, Т. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.28 / Татьяна Анатольевна Мечетина. – Москва., 2011. – 134 с.
32. Яковенко, Э. П. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии / Э. П. Яковенко, А. Н. Иванов, А. В. Казарина // Русский медицинский журнал. – 2008. – т. 10. – № 2. – С. 41–46.
33. Ардатская, М. Д. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. И. Прихно и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. 10. – № 5. – С. 63–70.
34. Ардатская, М. Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения, (обзор). / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, А. В. Дубинин // Терапевтический архив. – 2001. – № 2. – С. 67–72.
35. Ардатская, М. Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин. // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 4–18.
36. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 38–40.
37. Белоусова, Е. А. Возможности препаратов на основе микробных Метаболитов для восстановления кишечной микробиоты. / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, Т. С. Мишуrowsкая // Consilium Medicum. – 2005. – № 9. – С. 13.
38. Белоусова, Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему, Е. А. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 8–16.
39. Хапаев, Б. А. Нежелательные эффекты блокаторов протонной помпы и блокаторов H₂ – гистаминовых рецепторов. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств / Б. А. Хапаев, Журавлева, В. Г. Ребров // М.: Русский врач. – 2005. – 35 с.
40. Григорьев, П. Я. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. Методическое пособие / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. М. – 2000. – 15 с.
41. Григорьев, П. Я. Нарушение нормального состава кишечного биоценоза и методы его коррекции / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Русский медицинский журнал. – 2004. – т. 6. – № 2. – С. 84.
42. Григорьев, П. Я. Клиническая гастроэнтерология. Руководство для врачей и студентов медицинских вузов – П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // М.: Медицинское информационное агентство – 2004. – 768 с.
43. Логинов, А. С. Болезни кишечника / А. С. Логинов, А. И. Парфенов // М.: Медицина. – 2000. – 63 с.

44. Чернин, В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей // М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2010. – 528 С.
45. Маев, И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // *Consilium medicum*. – 2007. – № 7. – С. 44–50.
46. Парфенов, А. И. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии / А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина, Г. А. Осипов // *Трудный пациент*. – 2007. – № 5. – С. 32–34.
47. Шептулин, А. А. Современные возможности применения рифаксимиनावгастроэнтерологии / А. А. Шептулин, Э. А. Торрес // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2008. – т. 18. – № 5. – С. 17–22.
48. Кучерявый, Ю. А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? / Ю. А. Кучерявый, С. В. Черёмушкин, Е. А. Маевская, Е. А. Сутугина // *РЖГГК*. – 2014. – № 2. – С. 5–14.
49. Pimentel, M. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome / M. Pimentel, E. J. Chow, H. C. Lin // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95 (12). – P. 3503–3506.
50. Caenepeel, P. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats / P. Caenepeel, J. Janssens, G. Vantrappen et al // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34 (8). – P. 1180–1184.
51. Husebye, E. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex / E. Husebye, P. M. Hellstrom, I. Midtvedt // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 39 (5). – P. 946–956.
52. Iwai, H. Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice / H. Iwai, Y. Ishihara, J. Yamanaka et al. // *Jpn. J. Exp. Med.* – 1973. – Vol. 43 (4). – P. 297–305.
53. Husebye, E. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats / E. Husebye, P. M. Hellstrom, F. Sundler et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280 (3). – P. 368–380.
54. Hooper, L. V. Commensal host-bacterial relationships in the gut / L. V. Hooper, J. Gordon // *Science*. – 2001. – Vol. 292 (5519). – P. 1115–1118.
55. Шаховская, А. К. Микробиологические аспекты в лечении запоров [электронный ресурс] / А. К. Шаховская, В. А. Исаков, В. И. Пилипенко, Д. А. Теплюк // *Лечащий врач*. – 2011. – № 6. – режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2011/06/15435218/>.
56. Ткаченко Е. И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. СПб: СпецЛит., – 2006. – 590 с.
57. Dominguez-Bello, M. G. Do you have a probiotic in your future? / M. G. Dominguez-Bello, M. J. Blaser // *Microbes and Infection*. – 2008. – № 10. – P. 1072–1076.
58. Sobko, T. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite / T. Sobko, C. I. Reinders, E. A. Jansson et al. // *Nitric Oxide*. – 2005. – № 13. – P. 163–169.
59. Santvoort, H. C. Probiotics in surgery / H. C. Santvoort, M. G. Besselink, H. M. Timmerman et al. // *Surgery*. – 2008. – № 143. – P. 1–7.
60. Penner, R. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases / R. Penner, R. N. Fedorak, K. L. Madsen // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2005. – № 5. – P. 596–603.
61. Cotter, P. D. Bacteriocins: Developing innate immunity for food / P. Cotter, C. Hill, R. P. Ross // *Nature Reviews in Microbiology*. – 2005. – № 3 / – P. 777–788.
62. Lundberg, J. O. Nitrate, bacteria and human health / J. O. Lundberg, E. Weitzberg, J. A. Cole et al. // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2004. – № 2. – P. 593–602.
63. Strompfova, V. In vitro study on bacteriocin production of Enterococci associated with chickens / V. Strompfova, A. Laukova // *Anaerobe*. – 2007. – № 13. – P. 228–237.

64. Vasilijevic, T. Probiotics – from Metchnikoff to bioactives / T. Vasilijevic, N. P. Shan // *International Dairy Journal*. – 2008. – № 18. – P. 714–728.
65. Bergonzelli, G. E. Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases? / G. E. Bergonzelli, S. Blum, H. Brüssow et al. // *Digestion*. – 2005. – № 72. – P. 57–68.
66. Penner, R. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases / R. Penner, R. N. Fedorak, K. L. Madsen // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2005. – № 5. – P. 596–603.
67. Shida, K. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff / K. Shida, M. Nanno // *Trends in immunology*. – 2008. – № 29. – P. 565–573.
68. Gabrielli, M. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice / M. Gabrielli, G. D. Angelo, T. D. I. Rienzo, E. Scarpellini, V. Ojetti // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2013. – V. 17. – P. 30–35.
69. Плоскирева, А. А. Пробиотические продукты в практике клинициста [электронный ресурс] / А. А. Плоскирева, С. В. Николаева // *Лечащий врач*. – 2010. – № 8. – режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2010/08/15434364/>.
70. Мечников, И. И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1988. 328 с.
71. Erickson, K. L. Probiotic immunomodulation in health and disease / K. L. Erickson, N. E. Hubbard // *J. Nutr.* – 2000. – № 130 (suppl). – P. 403–409.
72. Плоскирева, А. А. Пробиотики в питании: от рождения и старше [электронный ресурс] / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // *Лечащий врач*. – 2011. – № 2. – режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2011/02/15435120/>.
73. Angela, M. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota / M. Angela, J. Zivkovic, B. Carlito // *Colloquium of the National Academy of Sciences*. – *Microbes and Health*. – held November. – №№ 2–3. – P. 2009.
74. Cavalieri, D. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / D. Cavalieri, M. Di Paola et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2010. – № 107 (33). – P. 14691–14696.
75. Кучерявый, Ю. А. Синдром избыточного бактериального роста / Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // *РЖГГК*. – 2010. – № 5. – С. 63–68.
76. Saad, R. Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? / R. Saad, W. Chey // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133. – P. 1763–1766.
77. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
78. Плотникова, Е. Ю. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике [электронный ресурс] / Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // *Лечащий врач*. – 2013. – № 4. – режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435625>.
79. Плотникова Е. Ю., Краснова М. В., Баранова Е. Н., Шамрай М. А., Борщ М. В. Дыхательные водородные тесты в диагностике синдрома избыточного бактериального роста. В кн.: *Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта по выдыхаемому воздуху. Сборник научных статей III международного конкурса научно-исследовательских работ*. СПб, 2012. С. 64–70.
80. Маев, И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // *Consilium Medicum*. – 2007. – № 7. С. 45–56.
81. Gabrielli, M. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice / M. Gabrielli, G. D. Angelo, T. DI Rienzo, E. Scarpellini, V. Ojetti // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2013. – V. 17. – P. 30–35.

82. Riodan, S. M. Small intestinal mucosal immunity and morphometry in luminal overgrowth of indigenous gut flora / S. M. Riodan, C. J. Mciver, D. Wakefield, et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – № 96. – P. 494–500.
83. Bures, J. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures, J. Cyrany, D. Kohoutova // *World J Gastroenterol.* – 2010. – № 16. – P. 2978–2990.
84. Lawley, T. D. Intestinal colonization resistance / D. T. Lawley, W. Alan Walker // *Immunology.* – 2012. – Vol. 138. – P. 1–11.
85. Renz, H. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation / H. Renz, P. Brandtzaeg, M. Hornef // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – № 12. – P. 9–23.
86. Blaser, M. J. What are the consequences of the disappearing human microbiota? / M. J. Blaser, S. Falkow // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2009. – № 7. – P. 887–94.
87. Leser, T. D. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host / T. D. Leser, L. Molbak // *Environ Microbiol.* – 2009. – № 11. – P. 2194–206.
88. Qin, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes et al. // *Nature* – 2010. – № 464. – P. 59–65.
89. Eberl, G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. / G. Eberl // *Mucosal Immunol.* – 2010. – № 3. – P. 450–60.
90. Bohnhoff, M. The effect of an antibiotic on the susceptibility of the mouse's intestinal tract to *Salmonella* infection / M. Bohnhoff, B. L. Drake, C. P. Miller // *Antibiot. Annu.* – 1955. – № 3. – P. 453–5.
91. Falkow, S. What is a pathogen? / S. Falkow // *ASM News.* – 1997. – № 63. – P. 359–65.
92. Stecher, B. The role of microbiota in infectious disease / B. Stecher, W. D. Hardt // *Trends Microbiol.* – 2008. – № 16. – P. 107–14.
93. Coombes, B. K. Evasive maneuvers by secreted bacterial proteins to avoid innate immune responses / B. K. Coombes, Y. Valdez, B. B. Finlay. – *Curr. Biol.* – 2004. – № 14. – P. R856–67.
94. Lupp, C. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of *Enterobacteriaceae* / C. Lupp, M. L. Robertson, M. E. Wickham et al. // *Cell Host Microbe.* – 2007. – № 2. – P. 119–29.
95. Stecher, B. *Salmonella enterica* serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota / B. Stecher, R. Robbiani, A. W. Walker et al. // *PLoS Biol.* – 2007. – № 5. – P. 2177–89.
96. Endt, K. The microbiota mediates pathogen clearance from the gut lumen after non-typhoidal *Salmonella* diarrhea / K. Endt, B. Stecher, S. Chaffron et al. // *PLoS Pathog.* – 2010. – № 6. – P. e1001097.
97. Lawley, T. D. Antibiotic treatment of *Clostridium difficile* carrier mice triggers a super-shedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts / T. D. Lawley, S. Clare, A. W. Walker et al. // *Infect Immun.* – 2009. – № 77. – P. 3661–9.
98. Palmer, C. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E. M. Bik, D. V. DiGiulio // *PLoS Biol.* – 2007. – № 5. – P. 177.
99. Koenig, J. E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J. E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone et al. // *Proc Natl. Acad. Sci USA.* – 2011. – № 108 (Suppl. 1). – P. 4578–85.
100. Park, H. K. Molecular analysis of colonized bacteria in a human newborn infant gut / H. K. Park, S. S. Shim, S. Y. Kim // *Microbiol.* – 2005. – № 43. – P. 345–53.
101. Dominguez-Bello, M. G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M. G. Dominguez-Bello, E. K. Costello, M. Contreras et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* – 2010. – № 107. – P. 119–127.

102. Jangi, S. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life // S. Jangi, J. T. Lamont // *J. Pediatr. Gastroenterol. – Nutr.* – 2010. – № 51ю – P. 2–7.
103. Harmsen, H. J. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods / H. J. Harmsen, A. C. Wildeboer-Veloo, G. C. Raangs et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. // Nutr.* – 2000. – № 30. – P. 61–73.
104. Zivkovic, A. M. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota / A. M. Zivkovic, J. B. German, C. B. Lebrilla et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA* – 2011. – № 108 (Suppl. 1). – P. 46–53.
105. Hascoet, J. M. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota / J. M. Hascoet, C. Hubert, F. Rochat et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. // Nutr.* – 2011. – № 52. – P. 756–762.
106. Walker, A. W. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota / A. W. Walker, J. Ince, S. H. Duncan et al. // *ISME. – J.* – 2011. – № 5. – P. 220–230.
107. Wu, G. D. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G. D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann et al. // *Science.* – 2011. № 334. – P. 105–108.
108. Dethlefsen, L. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation / L. Dethlefsen, D. A. Relman // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2011. – № 108 (Suppl. 1). – P. 4554–4561.
109. Jernberg, C. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota / C. Jernberg, S. Lofmark, C. Edlund et al. // *ISME J.* – 2007. – № 1. – P. 56–66.
110. Hayashi, H. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism / H. Hayashi, R. Takahashi, T. Nishi et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – № 11. – P. 1093–10101.
111. Wilson, M. *Microbial Inhabitants of Humans: Their Ecology and Role in Health and Disease*, 1st edn. New York: Cambridge University Press, 2005.
112. Macfarlane, S. Regulation of short-chain fatty acid production / S. Macfarlane, G. T. Macfarlane // *Proc. Nutr. Soc.* – 2003. – № 62. – P. 67–72.
113. Rajilic-Stojanovic, M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited / M. Rajilic-Stojanovic, H. Smidt, W. M. de Vos // *Environ Microbiol.* – 2007. – № 9. – P. 2125–3216.
114. Dethlefsen, L. An ecological and evolutionary perspective on human – microbe mutualism and disease / L. Dethlefsen, M. McFallNgai, D. A. Relman // *Nature.* – 2007. – № 449. – P. 811–819.
115. Lapiere, P. Estimating the size of the bacterial pan-genome / P. Lapiere, J. P. Gogarten // *Trends Genet.* – 2009. – № 25. – P. 107–110.
116. Gill, N. The gut microbiota: challenging immunology / N. Gill, B. B. Finlay // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – № 11. – P. 636–637.
117. Norin, E. Intestinal microflora functions in laboratory mice claimed to harbor a «normal» intestinal microflora. Is the SPF concept running out of date? / E. Norin, T. Midtvedt // *Anaerobe.* – 2010. – № 16. – P. 311–320.
118. Hooper, L. V. How host – microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine / L. V. Hooper, T. Midtvedt, J. I. Gordon // *Annu. Rev. Nutr.* – 2002. – № 22. – P. 283–307.
119. Turnbaugh, P. J. A core gut microbiome in obese and lean twins / P. J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko et al. // *Nature.* – 2009. – № 457. – P. 480–484.

120. Mortensen, P. B. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease / P. B. Mortensen, M. R. Clausen // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1996. – № 216. – P. 132–148.
121. Tap, J. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez et al. // *Environ Microbiol.* – 2009. – № 11. – P. 2574–2584.
122. Eckburg, P. B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein et al. // *Science.* – 2005. – № 308. – P. 1635–1648.
123. Zoetendal, E. G. Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces / E. G. Zoetendal, A. von Wright, T. Vilpponen-Salmela et al. // *Appl. Environ Microbiol.* – 2002. – № 68. – P. 3401–3407.
124. Macfarlane, S. Regulation of short-chain fatty acid production / S. Macfarlane, G. T. Macfarlane // *Proc. Nutr. Soc.* – 2003. – № 62. – P. 67–72.
125. Johansson, M. E. Microbiology. Keeping bacteria at a distance / M. E. Johansson, G. C. Hansson // *Science.* – 2011. – № 334. – P. 182–183.
126. Juge, N. Microbial adhesins to gastrointestinal mucus / N. Juge // *Trends Microbiol.* – 2012. – № 20. – P. 30–39.
127. Johansson, M. E. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host – microbial interactions / M. E. Johansson, J. M. Larsson, G. C. Hansson // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2011. – № 108 (Suppl. 1). – P. 4659–4665.
128. Macpherson, A. J. The immune geography of IgA induction and function / A. J. Macpherson, K. D. McCoy, F. E. Johansen // *Mucosal Immunol.* – 2008. – № 1. – P. 11–22.
129. McGuckin, M. A. Mucin dynamics and enteric pathogens / M. A. Guckin, S. K. Linden, P. Sutton et al. // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2011. – № 9. – P. 265–278.
130. Salzman, N. H. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology / N. H. Salzman, K. Hung, D. Haribhai et al. // *Nat. Immunol.* – 2010. – № 11. – P. 76–83.
131. Vaishnava, S. The antibacterial lectin RegIIIc promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine / S. Vaishnava, M. Yamamoto, K. M. Sevrerson et al. // *Science.* – 2011. – № 334. – P. 255–258.
132. Macfarlane, G. T. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon / G. T. Macfarlane // *J. Appl. Bacteriol.* – 1991. – № 70. – P. 443–459.
133. Leitch, E. C. Selective colonization of insoluble substrates by human faecal bacteria / E. C. Leitch, A. W. Walker, S. H. Duncan // *Environ Microbiol.* – 2007. – № 9. – P. 667–679.
134. Walker, A. W. The species composition of the human intestinal microbiota differs between particle-associated and liquid phase communities / A. W. Walker, S. H. Duncan, H. J. Harmsen et al. // *Environ Microbiol.* – 2008. – № 10. – P. 3275–3283.
135. Hopkins, M. J. Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* in vitro / M. J. Hopkins, G. T. Macfarlane // *Appl. Environ Microbiol.* – 2003. – № 69. – P. 1920–1927.
136. Lievin, V. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity / V. Lievin, I. Peiffer, S. Hudault et al. // *Gut.* – 2000. – № 47. – P. 646–652.
137. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens / A. L. Servin // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2004. – № 28. – P. 405–440.
138. Flint, H. J. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health / H. J. Flint, S. H. Duncan, K. P. Scott et al. // *Environ Microbiol.* – 2007. – № 9. – P. 1101–1111.
139. Ley, R. E. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine / R. E. Ley, D. A. Peterson, J. I. Gordon // *Cell.* – 2006. – № 124. – P. 837–8348.

140. Freter, R. Mechanisms that control bacterial populations in continuous-flow culture models of mouse large intestinal flora / R. Freter, H. Brickner, M. Botney et al. // *Infect. Immun.* – 1983. – № 39. – P. 676–685.
141. Wilson, K. H. Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora / K. H. Wilson, F. Perini // *Infect. Immunol.* – 1988. – № 56. – P. 2610–2614.
142. Juge, N. Microbial adhesins to gastrointestinal mucus / N. Juge // *Trends Microbiol.* – 2012. – № 20. – P. 30–39.
143. Camilli, A. Bacterial small-molecule signaling pathways / A. Camilli, B. L. Bassler // *Science.* – 2006. – № 311. – P. 1113–1116.
144. Gantois, I. Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression / I. Gantois, R. Ducatelle, F. Pasmans et al. // *Appl. Environ Microbiol.* – 2006. – № 72. – P. 946–949.
145. Monack, D. M. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system / D. M. Monack, A. Mueller, S. Falkow // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2004. – № 2. – P. 747–765.
146. Macpherson, A. J. The immune geography of IgA induction and function / A. J. Macpherson, K. D. McCoy, F. E. Johansen // *Mucosal Immunol.* – 2008. – № 1. – P. 11–22.
147. Cherrington, C. A. Short-chain organic acids at pH 5.0 kill *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. without causing membrane perturbation / C. A. Cherrington, M. Hinton, G. R. Pearson et al. // *J. Appl. Bacteriol.* – 1991. – № 70. – P. 161–165.
148. Duncan, S. H. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota / S. H. Duncan, P. Louis, J. M. Thomson et al. // *Environ Microbiol.* – 2009. – № 11. – P. 2112–2122.
149. Shin R. Influence of intestinal anaerobes and organic acids on the growth of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 / R. Shin, M. Suzuki, Y. Morishita // *J. Med. Microbiol.* – 2002. – № 51. – P. 201–206.
150. Shin, R. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes / R. Shin // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2010. – № 107. – P. 18132–18137.
151. Marteyn, B. Breathing life into pathogens: the influence of oxygen on bacterial virulence and host responses in the gastrointestinal tract / B. Marteyn, F. B. Scorza, P. J. Sansonetti et al. // *Cell. Microbiol.* – 2011. – № 13. – P. 171–176.
152. Altier, C. Genetic and environmental control of salmonella invasion / C. J. Altier // *J. Microbiol.* – 2005. – P. 85–92.
153. Marteyn, B. Modulation of *Shigella* virulence in response to available oxygen in vivo / B. Marteyn, N. P. West, D. F. Browning et al. // *Nature.* – 2010. – № 465. – P. 355–358.
154. Dobson, A. Bacteriocin production: a probiotic trait? / A. Dobson, P. D. Cotter, R. P. Ross et al. // *Appl. Environ Microbiol.* – 2012. – № 78. – P. 1–6.
155. Corr, S. C. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens / S. C. Corr, C. Hill, C. G. Gahan // *Adv. Food Nutr. Res.* – 2009. – № 56. – P. 1–15.
156. Gong, H. S. Mode of action of plantaricin MG, a bacteriocin active against *Salmonella typhimurium* / H. S. Gong, X. C. Meng, H. Wang // *J. Basic. Microbiol.* – 2010. – № 50 (Suppl. 1). – P. 37–45.
157. Dabard, J. Ruminococcin A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces / J. Dabard, C. Bridonneau, C. Phillippe et al. // *Appl Environ Microbiol.* – 2001. – № 67. – P. 4111–4118.
158. Rea, M. C. Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile* / M. C. Rea, C. S. Sit, E. Clayton et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2010. – № 107. – P. 9352–9357.

159. Artis, D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut / D. Artis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – № 8. – P. 411–420.
160. Atarashi, K. ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation / K. Atarashi, J. Nishimura, T. Shima et al. // *Nature.* – 2008. – № 455. – P. 808–812.
161. Satoh-Takayama, N. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense / N. Satoh-Takayama, C. A. Vosshenrich, S. LesjeanPottier et al. // *Immunity.* – 2008. – № 29. – P. 958–970.
162. Iwasaki, A. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses / A. Iwasaki, R. Medzhitov // *Nat. Immunol.* – 2004. – № 5. – P. 987–995.
163. Rakoff-Nahoum, S. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh et al. // *Cell.* – 2004. – № 118. – P. 229–241.
164. Kawai, T. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition / T. Kawai, S. Akira // *Int. Immunol.* – 2009. – № 21. – P. 317–337.
165. Barnes, M. J. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis M. J. Barnes, F. Powrie // *Immunity.* – 2009. – № 31. – P. 401–411.
166. Lee, Y. K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? / Y. K. Lee, S. K. Mazmanian // *Science.* – 2010. – № 330. – P. 1768–1773.
167. Josefowicz, S. Z. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation / S. Z. Josefowicz, R. E. Niec, H. Y. Kim et al. // *Nature.* – 2012. – № 482. – P. 395–399.
168. Round, J. L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J. L. Round, S. K. Mazmanian // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – № 9. – P. 313–323.
169. Round, J. L. Inducible Foxp³+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota / J. L. Round, S. K. Mazmanian // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2010. – № 107. – P. 12204–12209.
170. O'Mahony, C. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF- κ B activation / C. O'Mahony, P. Scully, D. O'Mahony et al. // *PLoS Pathog.* – 2008. – № 4. – P. 1000–1012.
171. Atarashi K, Tanoue T, Shima Tet al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011; № 331:337–41.
172. Ivanov, I. I. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria / K. Atarashi, T. Tanoue, T. Shima et al. // *Cell.* – 2009. – № 139. – P. 485–498.
173. Atarashi, K. ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation / K. Atarashi, J. Nishimura, T. Shima et al. // *Nature.* – 2008. – № 455. – P. 808–812.
174. Fukuda, S. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate / S. Fukuda, H. Toh, K. Hase et al. // *Nature.* – 2011. – № 469. – P. 543–547.
175. Wong, J. M. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids / J. M. Wong, R. de Souza, C. W. Kendall // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – № 40. – P. 235–243.
176. Maslowski, K. M. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 / K. M. Maslowski, A. T. Vieira, A. Ng et al. // *Nature.* – 2009. – № 461. – P. 1282–1286.
177. Barthel, M. Pretreatment of mice with streptomycin provides a Salmonella enterica serovar Typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host / M. Barthel, S. Hapfelmeier, L. Quintanilla-Martinez et al. // *Infect. Immun.* – 2003. – № 71. – P. 2839–2858.
178. Higgins, L. M. Role of bacterial intimin in colonic hyperplasia and inflammation / L. M. Higgins, G. Frankel, I. Connerton et al. // *Science.* – 1999. – № 285. – P. 588–591.

179. Geddes, K. Identification of an innate T helper type 17 response to intestinal bacterial pathogens / K. Geddes, S. J. Rubino, J. G. Magalhaes // *Get. al Nat. Med.* – 2011. – № 17. – P. 837–844.
180. Lee, S. J. Temporal expression of bacterial proteins instructs host CD4 T cell expansion and Th17 development / S. J. Lee, J. B. McLachlan, J. R. Kurtz // *PLoS Pathog.* – 2012. – № 8. – P. 102–119.
181. Broz, P. Molecular mechanisms of inflammasome activation during microbial infections / P. Broz, D. M. Monack // *Immunol. Rev.* 2011. – № 243. – P. 174–190.
182. Lupp, C. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae / C. Lupp, M. L. Robertson, M. E. Wickham et al. // *Cell. Host. Microbe.* – 2007. – № 2. – P. 119–129.
183. Stecher, B. Salmonella enterica serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota / B. Stecher, R. Robbiani, A. W. Walker et al. // *PLoS Biol.* – 2007. – № 5. – P. 2177–2189.
184. Finlay, B. B. Salmonella interactions with host cells: in vitro to in vivo / B. B. Finlay, J. H. Brumell // *Philos. Trans R. Soc. Lond. Biol. Sci.* – 2000. – № 355. – P. 623–631.
185. Raffatellu, M. Lipocalin-2 resistance confers an advantage to Salmonella enterica serotype Typhimurium for growth and survival in the inflamed intestine / M. Raffatellu, M. D. George, Y. Akiyama et al. // *Cell. Host. Microbe.* – 2009. – № 5. – P. 476–486.
186. Stelter, C. Salmonella-induced mucosal lectin RegIIIb kills competing gut microbiota / C. Stelter, R. Kappeli, C. Konig et al. // *PLoS ONE.* – 2011. – № 6. – P. 207–249.
187. Liu, J. Z. Zinc sequestration by the neutrophil protein calprotectin enhances salmonella growth in the inflamed gut / J. Z. Liu, S. Jellbauer, A. J. Poe et al. // *Cell. Host. Microbe.* – 2012. – № 11. – P. 227–239.
188. Thiennimitr, P. Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with the microbiota / P. Thiennimitr, S. E. Winter, M. G. Winter et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – № 108. – P. 174–185.
189. Winter, S. E. Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for Salmonella / S. E. Winter, P. Thiennimitr, M. G. Winter et al. // *Nature.* – 2010. – № 467. – P. 426–429.
190. Lawley, T. D. Host transmission of Salmonella enterica serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota / T. D. Lawley, D. M. Bouley, Y. E. Hoy et al. // *Infect. Immun.* – 2008. – № 76. – P. 403–416.
191. Wickham, M. E. Virulence is positively selected by transmission success between mammalian hosts / M. E. Wickham, N. F. Brown, E. C. Boyle et al. // *Curr. Biol.* – 2007. – № 17. – P. 783–788.
192. Antonopoulos, D. A. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation / D. A. Antonopoulos, S. M. Huse, H. G. Morrison // *Infect. Immun.* – 2009. – № 77. – P. 2367–2375.
193. Brandl, K. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits / K. Brandl, G. Plitas, C. N. Mihu et al. // *Nature.* – 2008. – № 455. – P. 804–807.
194. Bartlett, JG. Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease / J. G. Bartlett // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – № 145. – P. 758–764.
195. Rupnik, M. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis / M. Rupnik, M. H. Wilcox, D. N. Gerding // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2009. – № 7. – P. 526–536.
196. Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation? / A. Shen // *J. Innate Immun.* – 2012. – № 4. – P. 149–158.

197. Lamont, J. T. How bacterial enterotoxins work: insights from in vivo studies / J. T. Lamont, E. Theodore, A. Woodward // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2002. – № 113. – P. 167–180; discussion 80–1.
198. Buffie, C. G. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis / C. G. Buffie, I. Jarchum, M. Equinda et al. // *Infect. Immun.* – 2012. – № 80. – P. 62–73.
199. Chang, J. Y. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea / J. Y. Chang, D. A. Antonopoulos, A. Kalra et al. // *J. Infect. Dis.* – 2008. – № 197. – P. 435–438.
200. Lawley, T. D. Antibiotic treatment of *Clostridium difficile* carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts / T. D. Lawley, S. Clare, A. W. Walker et al. // *Infect. Immun.* – 2009. – № 77. – P. 3661–3669.
201. Lawley, T. D. Proteomic and genomic characterization of highly infectious *Clostridium difficile* 630 spores / T. D. Lawley, N. J. Croucher, L. Yu et al. // *J. Bacteriol.* – 2009. – № 191. – P. 5377–5386.
202. Bartlett, J. G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea / J. G. Bartlett // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. – P. 334–339.
203. Moore, S. R. Update on prolonged and persistent diarrhea in children / S. R. Moore // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2011. – № 27. – P. 19–23.
204. Cooper, M. A. Fix the antibiotics pipeline / M. A. Cooper, D. Shlaes // *Nature.* – 2011. – № 472. – P. 32.
205. Bron, P. A. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa / P. A. Bron, P. van Baaren, M. Kleerebezem // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – № 10. – P. 66–78.
206. Maukonen, J. Intra-individual diversity and similarity of salivary and faecal microbiota / J. Maukonen, J. Matto, M. L. Suihko // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – № 12. – P. 1560–1568.
207. Dethlefsen, L. Assembly of the human intestinal microbiota / L. Dethlefsen, P. B. Eckburg, E. M. Bik // *Trends Ecol. Evol.* – 2006. – № 21. – P. 517–523.
208. Cummings, J. H. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon / J. H. Cummings, G. T. Macfarlane // *J. Appl. Bacteriol.* – 1991. – № 70. – P. 443–459.
209. Маевская, Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике / Е. А. Маевская, С. В. Черемушкин, Н. А. Кривобородов, Ю. А. Кучерявый // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2013. – № 5. – С. 29–40.
210. Wei, Z. Alterations of the gut microbiome and metabolome in alcoholic liver disease / Z. Wei, Z. Zhanxiang // *World. J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 5 (4). – P. 514–522.
211. Rawls, J. F. Special issue: gut microbial communities in health and disease / J. F. Rawls // *Gut. Microbes.* – 2012. – Vol. 3 (4). – P. 277–278.
212. Iebba, V. Gut microbiota and the immune system: an intimate partnership in health and disease / V. Iebba, M. Nicoletti, S. Schippa // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 25 (4). – P. 823–833.
213. Serban, D. E. The gut microbiota in the metagenomics era: sometimes a friend, sometimes a foe / D. E. Serban // *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* – 2011. – Vol. 70 (3). – P. 134–140.
214. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание. М.: ГРАНТЪ, 2001. 286 с.
215. Бондаренко, В. М. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В. М. Бондаренко, Р. П. Чупринина, Ж. И. Аладышева и др. // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* – 2004. – № 3. – С. 83–87.

216. Erickson, K. L. Probiotic immunomodulation in health and disease / K. L. Erickson, N. E. Hubbard // *J. Nutr.* – 2000. – № 130 (suppl). – P. 403–409.
217. Michetti, P. Lactobacilli for the management of *Helicobacter pylori* / P. Michetti // *Nutrition.* – 2001. – № 17. – P. 268–269.
218. Johnson, C. Anti *Helicobacter pylori* activity among lactic acid bacteria isolated from gastric biopsies and strains of *Lactobacillus reuteri* / C. Johnson, H. Jimson, S. Roos // *Helicobacter.* – 2003. – № 8. – P. 473.
219. Pedone, C. A. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres / C. A. Pedone, A. O. Bernabeu, E. R. Postaire et al. // *Int. J. Clin. Prac.* – 1999. – № 53 (3). – P. 179–184.
220. Pedone, C. A. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea / C. A. Pedone, C. C. Arnaud, E. R. Postaire et al. // *Int. J. Clin. Prac.* – 2000. – № 54 (9). – P. 568–571.
221. Горелов А. В. Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у детей / А. В. Горелов, Д. В. Усенко, Л. И. Елезова и др. // *Вопросы современной педиатрии.* – 2005. – № 2 (4). – С. 47–52.
222. Горелов, А. В. Влияние пробиотического продукта «Актимель» на состояние здоровья детей / А. В. Горелов, Д. В. Усенко // *Вопросы современной педиатрии.* – 2003. – № 2, 4. – С. 87–90.
223. Усенко, Д. В. Возможности применения пробиотического продукта с *Lactobacillus casei* Imunitass в клинической практике / Д. В. Усенко // *Педиатрия.* – 2009. – № 1. – С. 37–42.
224. Hickson, M. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial / M. Hickson, A. D'Souza, N. Muthu et al. // *BMJ.* – 2007. – № 335. – P. 80–85.
225. Turchet, P. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study / P. Turchet, M. Laurenzano, S. Auboirn // *J. Nutr. Heal. Agin.* – 2003. – № 2 (7). – P. 75–77.
226. Cobo Sanz, J. M. Effect of *Lactobacillus casei* on the incidence of infectious conditions in children / J. M. Cobo Sanz, J. A. Mateos, A. Munoz Conejo // *Nutr. Hosp.* – 2006. – № 21 (4). – P. 547–551.
227. Merenstein, D. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study / D. Merenstein, M. Murphy, A. Fokar et al. // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2010. – P. 1–9.
228. Parra, D. Monocyte function in healthy middle-aged people receiving fermented milk containing *Lactobacillus casei* / D. Parra, B. Martinez de Morentin, J. M. Cobo et al. // *J. Nutr. Health and Aging.* – 2004. – № 8 (4). – P. 208–211.

Глава 2. СИБР – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (В. Л. Мартынов, А. Г. Семенов, Н. В. Казарина, А. А. Тулупов, А. А. Чесноков)

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) – это патологическое состояние, развивающееся вследствие бактериальной контаминации тонкой кишки различной микрофлорой и сопровождающееся функциональными нарушениями работы пищеварительного конвейера (Кучерявый Ю. А., 2010, 2014; Маев И. В., 2011).

При избыточном росте бактерий в тонкой кишке наблюдаются следующие изменения (Авдеев В., 2010; Плотникова Е. Ю., 2013; Маевская Е. А., 2013):

- избыточное заселение бактериальной микрофлорой тонкой кишки (в концентрации $>10^5$ микроорганизмов в 1 мл аспирата из тощей кишки) (Toskes P., 1993; Vanner S., 2008; Ардатская М. Д., 2011);

- качественное изменение бактериальной микрофлоры тонкой кишки (присутствие, так называемых, фекальных микроорганизмов – грамотрицательных колиформ, облигатных анаэробных бактерий) при более низких значениях – $>10^3$ КОЕ / мл, (Justensen T., 1984; Simon G. L., 1986);

- нарушение всасывания определенных пищевых веществ, особенно жиров и витаминов.

Актуальность проблемы СИБР. Реальная распространенность СИБР на сегодняшний день неизвестна (Маевская Е. А., 2013). Фактически это патологическое состояние плохо диагностируемо, ввиду неспецифичности его симптомов, которые часто относят к основному производящему СИБР заболеванию (Bures J., 2010). Фактически СИБР чрезвычайно распространен в присутствии одного или более предрасполагающих патологических состояний.

Существуют объективные причины, позволяющие объяснить широкую вариабельность данных о распространенности СИБР (Маевская Е. А., 2013):

- неспецифическая симптоматика за счет чего СИБР часто рассматривают в рамках основного заболевания, под «маской» которого он скрывается (например, СРК);

- пациенты с СИБР редко обращаются за медицинской помощью (например, после гастрэктомии), а если и обращаются, то СИБР у них часто не диагностируют;

- даже в условиях современной клиники не всегда возможно провести адекватную диагностику синдрома.

Ардатская М. Д., (2011) указывает на то, что частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, патология гепатобилиарной системы, воспалительные и заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника), склеродермия, диабетическая нейропатия, последствия хирургического вмешательства и пр.) составляет 40–99 %.

Бондаренко В. М. (2007) приводит сопоставимые данные о частоте выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке при заболеваниях ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и др.) от 70 до 97 %.

Синдром избыточного бактериального роста в несколько раз чаще встречается у больных циррозом печени по сравнению со здоровыми людьми, особенно часто он выявляется

при заболеваниях печени классов В и С по шкале Child – Pugh или спонтанном бактериальном перитоните в анамнезе (Yang C. Y., 1998). По данным Жарковой М. С. (2012) СИБР в кишечнике определялся у 69 % пациентов с циррозом печени, что несколько превышает цифры, приводимые в литературе. В зарубежных исследованиях указывается, что этот синдром выявляется у 49–60 % больных циррозом (Dae Won Jun, 2010; Gunnarsdottir S. A., 2003; Pande C., 2009; Yang C. Y., 1998). СИБР значительно чаще встречается у больных циррозом печени, имеющих латентную печеночную энцефалопатию (в 38,6 % по сравнению с 8,9 % в контроле; $p=0,001$), и частота его регистрации возрастает при увеличении класса цирроза по Child – Pugh (30,8 % – при А, 69,2 % – при В и С; $p=0,054$) (Bures J., 2010). Все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени (Dae Won Jun, 2010; Pande C., 2009). Аналогичный вывод сделан и в исследовании Жарковой М. С. (2012). Дисрегуляция моторики проксимальных отделов пищеварительного тракта признана одной из главных причин возникновения СИБР и функциональной диспепсии. Исследования показали высокую распространенность СИБР у больных с функциональной диспепсией, в частности у больных в лечении с ингибиторами протонной помпы (Lombardo L., 2010). СИБР был также обнаружен в 60 % пациентов с гастропарезом (George N. S., 2012).

Некоторые исследования указывают на 50 % распространенность СИБР у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (Wigg A. J., 2001; Sajjad A., 2005).

Кучерявый Ю. А. (2014) отмечает некоторую схожесть в симптоматике СРК и СИБР и довольно нередкое параллельное, на первый взгляд, существование двух патологий: у больных, попадающих под критерии СРК. Уже в 2000 г. в доступной печати стали появляться работы, в которых описывалось, что пациенты с СРК имеют положительные результаты ДТ, причем такие результаты могут быть связаны именно с наличием СИБР (Pimentel M., 2000, 2003). В этом, исследовании 76 % больных с СРК имели положительный результат дыхательного теста (ДТ), что оказалось существенно больше, чем в контрольной группе здоровых лиц. Согласно различным источникам, СИБР при СРК диагностируется с частотой от 30 до 85 % (Маевская Е. А., 2013; Черёмушкин С. В. 2000; Ford A. C., 2009; Mann N. S., 2009; Pimentel M., 2000, 2003; Scarpellini E., 2009; Singh V. V., 2004).

По данным Плотниковой Е. Ю. (2013) за 5 лет, ассоциация СРК и СИБР выявлена более чем у 60 % пациентов. По данным других авторов СИБР регистрируется у пациентов с СРК не менее чем в 50 % случаев (Lauritano E. C., 2005; Pimentel M., 2009; Saad R., 2007), достигая 78 % и более (Barrett J. S., 2008). Результаты метаанализа (Ford A. C., 2009), включающего 11 исследований, показали, что патологические дыхательные тесты значительно чаще регистрируются у больных с СРК, чем у здоровых лиц (ОР=4,46; 95 % ДИ=1,69–11,80). Аналогичные результаты достигнуты и во втором метаанализе 11 исследований, опубликованном годом позже (Shah E. D., 2010) – патологические результаты тестов достоверно чаще встречались у пациентов с СРК: отношение шансов (ОШ) 4,46, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,69–11,80. При этом учет возраста и пола продемонстрировал еще более значимый результат (ОШ 9,64, 95 % ДИ 4,26–21,82).

Таким образом, у больных с СРК имеется повышенный риск наличия СИБР, а данное сочетание не редкость и, по всей видимости, не случайность – синдромы имеют общие механизмы патогенеза.

Парфенов А. И. (2011) сообщает, что у 1 / 3 больных постинфекционным СРК выявлялся избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, а клиническая картина отличалась рецидивирующей диареей. Нарушения состава фекальной микрофлоры имелись у большинства больных. Обычно в кале снижалась численность бифидумбактерий и лактобацилл, а также кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. Одновременно отмечался рост условно-патогенной микрофлоры с различными сочетаниями групп микроорганизмов. Чаще всего нарастало количество дрожжеподобных грибов, кокковой микрофлоры,

кlostридий, протей, клебсиелл. Но клиническая картина ПСРК не зависела от особенностей состава фекальной микрофлоры.

Мечетина Т. А. (2011) отмечает, что синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии встречается чаще по сравнению с больными желчнокаменной болезнью в 76 % и в 20 % случаев соответственно ($p < 0,05$).

В настоящее время накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о высокой частоте обнаружения СИБР при хроническом панкреатите. По данным литературы такое сочетание встречается от 30–40 % (Dominguez-Munoz J. E., 2007; Elfick D. A., 2005; Trespi E., 1999; Malik B. A., 2011) и даже до 92 % (Mancilla A. C., 2008) и зависит как от степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, так и сочетания ее с билиарной недостаточностью, что наблюдается, например, при билиарнозависимом панкреатите (Gabrielli M., 2013).

Высокую распространенность СИБР (56 %) выявили у пациентов с муковисцидозом (Fridge J. L., 2007).

Среди пациентов, оперированных по поводу болезни Крона, СИБР выявлен у 30 %, тогда как среди больных, которым резекцию не производили, – всего у 18 % (Castiglione F., 2003). Tursi A. (2005) определил СИБР у 59 % пациентов с множественным дивертикулезом толстой кишки.

Глютеновая болезнь (целиакия) нечасто осложняется СИБР (9 % – 55 %) (Rubio-Tapia A., 2009; Tursi A., 2003; Ghoshal U. C., 2004; Krauss N., 2006). СИБР преимущественно возникает у пациентов, которые не соблюдают аглютеновую диету или имеющих сопутствующую лактозную непереносимость (Krauss N., 2006; Ghoshal U. C., 2004; Rubio-Tapia A., 2009;).

При асимптомном течении СИБР у пациентов с ожирением выявлялся в 17 % (Sabaté J. M., 2008)

Классификация СИБР. Отечественными учеными выделены три степени выраженности СИБР в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке (Бондаренко В. М., 2007; Щербаков П. Л., 2009; Маев И. В., 2007):

I степень – при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ / г);

II степень – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ / г);

III степень – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ / г и более).

В связи со сложностью верификации СИБР подходы к диагностике базируются на иных принципах (косвенных методах, весьма вариабельных по диагностической ценности), и вышеприведенная классификация по большому счету значения не имеет. Кроме того, отсутствуют какие-либо достоверные данные, позволяющие сопоставлять клинические симптомы (частота, выраженность) со степенью СИБР (Маевская Е. А., 2013).

На сегодняшний день, учитывая классификацию СИБР, основанную на микробиологических показателях, можно утверждать что, практикующему врачу данный синдром для понимания труднодоступен (Кучерявый Ю. А., 2014).

Чернин В. В. (2010) на основании собственных исследований разработал следующую классификацию дисбактериоза мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны:

1. По локализации:

а. Преимущественно ограниченный.

б. Распространенный (в пределах одной или нескольких зон ЖКТ).

2. По выраженности:

- а. I степени (компенсированный).
- б. II степени (субкомпенсированный).
- с. III степени (декомпенсированный).

3. По течению:

- а. Острый.
- б. Рецидивирующий.
- с. Длительно текущий.

Мечетина Т. А. (2011) выделила степени СИБР по критерию градиента выделения легкими H_2 при проведении нагрузочного водородного дыхательного теста:

- 1 степень: повышение на 20–50 ppm;
- 2 степень: повышение на 50–100 ppm;
- 3 степень: повышение на 100 ppm и больше.

Учитывая то, что уровень водорода в выдыхаемом воздухе повышается при увеличении степени обсемененности тонкой кишки, автор соотносит выделенные степени со степенями дисбактериоза, определяемыми на основании микробиологического исследования.

Мы придерживаемся классификации описываемой Gabrielli M. (2013), который подразделяет СИБР на проксимальный и дистальный:

Критерий	Проксимальный СИБР	Дистальный СИБР
Преобладающий патогенетический механизм	Нарушение кислотного желудочного барьера	Нарушение кишечного клиренса (из-за дисбаланса кишечной моторики или патологического межкишечного сообщения)
Локализация СИБР на начальных стадиях	Колонизация желудка, двенадцатиперстной кишки, проксимальных отделов тощей кишки	Локализуется преимущественно в дистальных отделах тощей и подвздошных кишок, с возможной случайной колонизацией двенадцатиперстной кишки и желудка
Переобладающая микрофлора	Гр+ бактерии из верхних дыхательных путей (Husebye E., 2005)	Enterobacteriaceae (в тяжелых формах, строгие анаэробные разновидности обитающие в толстой кишке)
Клиническое течение	Протекает благоприятно	Более тяжелое течение процесса с частым развитием осложнений

Особо стоит обратить внимание на тот факт, что при проградцентном долговременом течении синдрома изначально контаминирующая флора проксимального СИБРа заселяет и дистальные отделы ЖКТ, таким образом формируется тотальный СИБР.

Этиология СИБР. Большинство авторов сходятся в определении основных этиотропных патологических состояний, ведущих к развитию СИБР тонкой кишки (Ардатская М. Д., 2011; Авдеев В., 2010; Кучерявый Ю. А. 2010; Mcphee S. J., 2007; Pimentel M., 2009, Мечетина Т. А., 2011; Плотникова Е. Ю., 2013; Корасова М., 2010). Мы попытались сгруппиро-

вать обозначенные состояния по производному патогенетическому эффекту, с расчетом на дальнейшее практическое применение в клинике.

Основные группы этиологических факторов мы видим следующие:

- 1) антероградная колонизация тонкой кишки из вышележащих отделов ЖКТ;
- 2) ретроградная колонизация тонкой кишки из нижележащих отделов ЖКТ;
- 3) мальнутриция (мальдигестия и мальабсорбция).

1) Причины антероградной колонизации тонкой кишки из вышележащих отделов ЖКТ:

а) Несостоятельность бактериальных «барьеров»: гипоахлоргидрия, состояние после гастрэктомии или резекции желудка (Шептулин А. А., 2008; Fried M., 1994; Gasbarrini A., 2007; Scarpellini E., 2007; Lewis S. J., 1996), недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы и желчевыводящих путей (Маев И. В., 2007, 2009; Парфенов А. И., 2007; Чернин В. В., 2010; Шульпекова Ю. О., 2003);

б) Нарушение моторики протоковой системы гепатико-гастро-панкреато-дуоденальной системы (гастростаз, дуоденостаз, ХНДП, функциональные заболевания органов верхнего этажа брюшной полости, нервно-мышечные заболевания, болезнь Гиршпрунга, болезнь Паркинсона, нейрофиброматоз (Husebye E., 2005; Kenny S. E., 1998);

в) Поступление бактерий из внекишечного резервуара (гнойный холангит, кариес).

2) Причины ретроградной колонизации тонкой кишки из нижележащих отделов ЖКТ:

а) Недостаточность илеоцекального клапана, первичная и вторичная (Мартынов В. Л., 2009; Oren Zaidel, 2003; Ардатская М. Д., 2001; Larry S. Miller, 2012; Gabrielli M., 2013);

б) Нарушение моторики тонкой кишки – дискинезии (стаз содержимого в тонкой и толстой кишках, хронические воспалительные заболевания кишечника, «функциональные» заболевания кишечника, хроническая интестинальная псевдообструкция тонкой кишки, прием препаратов угнетающих моторику кишечника);

в) Ненормальное сообщение между тонкой и толстой кишкой (кишечная непроходимость, оперативное отключение части кишки от пассажа содержимого; наличие свищей между тонкой и толстой кишкой, резекция илеоцекального перехода, ваготомия, резекция желудка, холецистэктомия, резекция тонкой кишки) (Oren Zaidel, 2003; Ардатская М. Д., 2001; Коротько Г. Ф., 2003; Парфенов А. И., 2007; Чернин В. В., 2010; Шептулин А. А., 2008; Husebye E., 2005)

г) Поступление бактерий из локального кишечного резервуара (дивертикулы тонкой кишки) (Tursi A., 2005; Husebye E., 2005; Пасечников В. Д., 2005).

3) Причины мальдигестии и мальабсорбции:

а) Ахлоргидрия (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы);

б) Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (хронический панкреатит);

в) Патология желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);

г) Энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые intolerантности);

д) Длительный пищевой дисбаланс, голодание (Чернин В. В., 2010; Маев И. В., 2007);

е) Местные и системные иммунные нарушения (лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД, стресс, дефицит IgA (Husebye E., 1995, 2005; Чернин В. В., 2010; Riordan S. M., 1997; Маев И. В., 2007; Berlitsos P. C., 1992; Pignata C., 1990);

ж) Антибиотикотерапия, НПВП терапия, ГКС терапия.

Lo W. K. (2013) в недавнем метаанализе 11 исследований (n=3134) показал невысокий относительный риск развития СИБР у пациентов, длительно принимающих ИПП, – 2,282

(95 % доверительный интервал – ДИ – 1,238–4,205). При этом в исследованиях, в которых в качестве диагностического метода использовали посев аспирата из тощей кишки, отмечен более высокий риск – 7,587 (95 % ДИ 1,805–31,894), чем при проведении дыхательных тестов, когда риск развития СИБР оказался значительно меньше (1,93; 95 % ДИ 0,69–5,42). Результаты исследования, проведенного в США (Ratuapli S. K., 2012) и включавшего 1191 пациента (70 % женщин; 48 % принимавших ИПП), в котором использована дыхательная диагностика, свидетельствуют об отсутствии риска развития СИБР у лиц, принимающих ИПП. Отсутствие связи приема ИПП с развитием СИБР было подтверждено в еще одном крупном исследовании (Choung R. S., 2011) (n=765), но в данной работе диагноз СИБР устанавливали на основании изучения аспиратов из тонкой кишки.

Проанализировав широкий спектр причин возникновения СИБР, можно выделить обширную группу заболеваний органического врожденного и приобретенного характера (Кучумова С. Ю., 2011; Ардатская М. Д., 2011; Кучерявый Ю. А., 2010), среди которых, по нашему мнению, несостоятельность илеоцекального перехода является ведущей.

Прямым доказательством возникновения СИБР при несостоятельности баугиниевой заслонки (НБЗ) является опыт Larry S. Miller (2012). В клиническом эксперименте автор моделировал недостаточность илеоцекального клапана, путем заведения 4-х просветного зонда за губы баугиниевой заслонки в направлении подвздошной кишки 19 здоровым волонтерам при проведении колоноскопии. Через 1 месяц после манипуляции с помощью водородного дыхательного теста у всех исследуемых выявлен синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки. Таким образом, фактически разрушив баугиниевую заслонку, автор добился возникновения СИБР у волонтеров.

Bures J. (2010) указывает на повышенные риски рецидива СИБР связанные с пожилым возрастом (ОР=1,1) и аппендэктомией в анамнезе (ОР=5,9). По данным Elphick D. A. (2005) распространенность СИБР повышается с возрастом (приблизительно 50 % у людей старше 75 лет). Он связывает это с прогрессивным разрушением более чем одного из защитных механизмов. В частности, уменьшение секреции желудочного сока и нарушение кишечной моторики являются общим для пожилых людей.

По нашим данным (Мартынов В. Л., 2006, 2011, 2013) проведение классической аппендэктомии, а также проведение аппендэктомии с техническими трудностями и аппендэктомии в условиях осложненного течения острого аппендицита практически всегда приводит к несостоятельности баугиниевой заслонки. Факт интимной анатомической и функциональной близости клапанных структур илеоцекального перехода и аппендикса неоспорим. Аппендэктомия анатомически и функционально разрушает эти связи, и приводит к развитию вторичной приобретенной НБЗ. Формирующийся цекоилеальный рефлюкс способствует развитию и персистированию дистального СИБР. Однако, послеоперационное гистологическое исследование удаленных червеобразных отростков у пациентов оперированных по поводу НБЗ в 87 % случаев определяет признаки хронического аппендицита. В связи с этим, открытым остается вопрос о первичности хронического аппендицита по отношению к недостаточности илеоцекального клапана.

Диагностика СИБР. В настоящее время нет международных рекомендаций по диагностике СИБР, кроме того, нет единого мнения по выбору оптимального диагностического теста (Кучерявый Ю. А., 2010).

Можно думать о наличии синдрома контаминации тонкой кишки на основании данных анамнеза (операции, основное заболевание, антибиотикотерапия) и клинической картины. Далее при помощи методов инструментальной диагностики (рентгенологическое, эндоскопическое исследования, УЗИ и др.) подтверждают наличие нарушений органов и систем, способствующих развитию синдрома избыточного бактериального роста. Следующей задачей становится подтверждение факта избыточного бактериального роста.

Queira R. (2005) приводит сгруппированные данные по информативности методов диагностики СИБР (табл. 1).

Таблица 1

Диагностическая ценность методов выявления СИБР

Тест	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Инвазивность
Посев смыва	100	100	Да
Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки	90,3	100	Да
Дыхательный тест:			
с ксилозой	14,3–95	100	-/+
с глюкозой	6–39	78–100	Нет
с лактулозой	6–68	44–70	Нет
Водородный тест	33–81	67–91	Нет
Тест с желчными кислотами	33–70	60–76	Нет

Методики определения дисбиоза кишечника можно разделить на 2 большие группы: прямые и непрямые методы:

К прямым (микробиологическим) методикам относятся:

1. Интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и дальнейшим бактериологическим исследованием;
2. Интраоперационный забор содержимого тонкой кишки;
3. Бактериологическое исследование кала.

«Золотым стандартом» диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду (Кучерявый Ю. А., 2010; Авдеев В., 2010; Ардатская М. Д., 2011; Плотникова Е. Ю., 2013; Gabrielli, M., 2013; Маевская Е.а., 2013; Malik B. A., 2011).

Преимущества метода:

1. Позволяет высоко достоверно выявить исследуемый синдром;
2. Определяет степень тяжести СИБР;
3. Выявляет вид контаминирующих бактерий (внутрипросветная флора) и устанавливает их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Недостатки метода:

1. Чрезмерная инвазивность, не идущая ни в какое сравнение со значимостью получаемых результатов;
2. Интестиноскопия требует проведения общей анестезии;
3. Необходимость в наличии двухбаллонного интестиноскопа;
4. Высокие требования к квалификации врача-эндоскописта;
5. Наличие мощной бактериологической службы с возможностью культивирования не только аэробов, но и анаэробов;
6. Тщательность выполнения алгоритма метода на всех этапах от забора материала до посева на среды и интерпретации полученных данных;

7. Длительный период ожидания результата – от 3–5 до 10 дней и более (в зависимости от получаемой культуры, скорости роста, возможности идентификации и проведения тестов по определению чувствительности к антибактериальным препаратам);

8. Недостигаемость дистальных отделов тонкой кишки и очагов бактериального роста при дивертикулитах, послеоперационных анатомических изменениях;

9. Высокий риск обсеменения оральной флорой интестиноскопа при заборе материала;

10. Высокая совокупная стоимость метода.

Все это объясняет возможность проведения интестиноскопии с аспирацией содержимого тонкой кишки только в крупных диагностических или научно-исследовательских центрах.

Посев кала, использующийся в нашей стране как метод оценки микробного биоценоза кишечника, в случае СИБР малоинформативен. Так, даже при максимальном приближении к правилам проведения микробиологических исследований метод может дать представление о микробном составе лишь 12–15 типизируемых видов бактерий дистального отдела толстой кишки (Плотникова Е. Ю., 2013; Василенко В. В., 2000), по другим данным (Ардатская М. Д., 2001; Шептулин, А. А., 2008) до 25 видов бактерий (в зависимости от оснащённости лаборатории). Также недостатками метода считаются необходимость использования дорогостоящих питательных сред, длительность получения результатов, возможность исследования только внутрипросветной микрофлоры толстой кишки (Шептулин, А. А., 2008; Кучумова, С. Ю., 2011), что не даёт представления о микробном составе тонкой кишки.

Нами предложен **интраоперационный способ** определения дистального синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке пациентам, которым показана хирургическая операция. Чаще всего, этот способ используется при баугинопластике. Интраоперационно в рану выводится участок подвздошной кишки на 20 см проксимальнее илеоцекального угла, двумя мягкими кишечными жомами изолируется участок подвздошной кишки длиной 10 см. (рис. 1)

Производится пункция просвета изолированного участка подвздошной кишки, игла проводится косо относительно стенки кишки, в полость кишки вводится 10 мл стерильного физиологического раствора (рис. 2).

Для максимального насыщения введенного физиологического раствора присутствующей флорой выдерживается экспозиция 5 минут, не извлекая иглу (рис. 3).



Рис. 1. Изолированный кишечными жомами участок подвздошной кишки

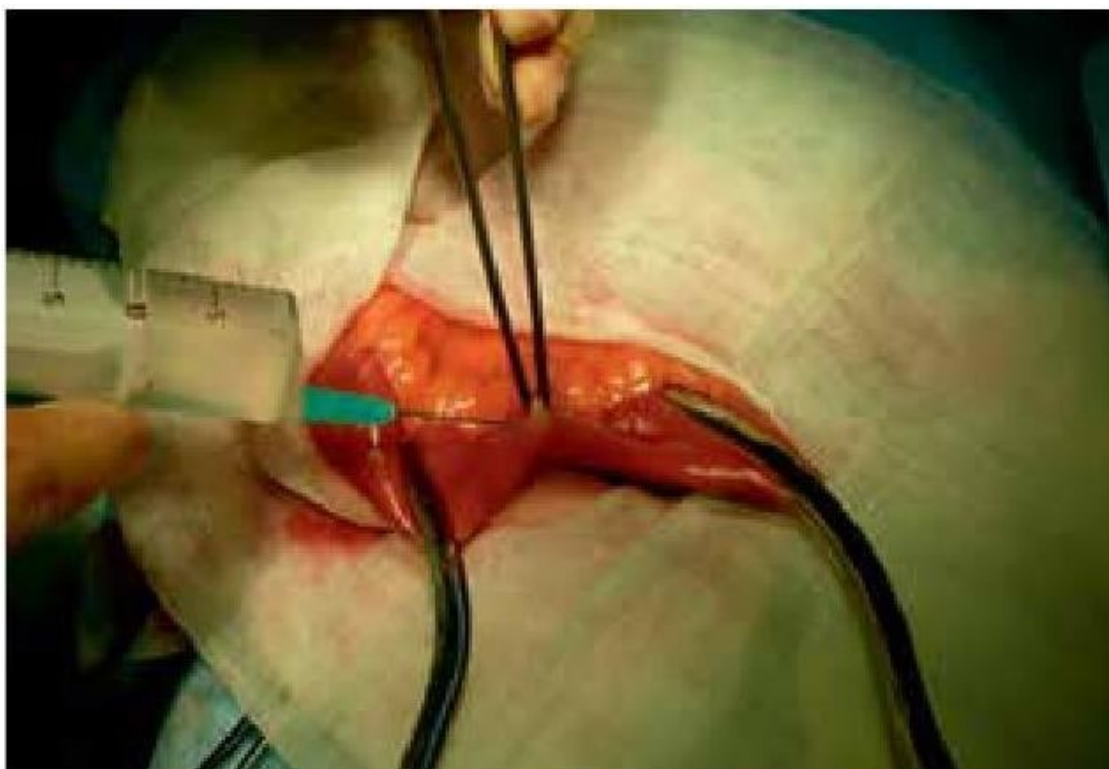


Рис. 2. Пункция полости подвздошной кишки



Рис. 3. Наполненная физиологическим раствором подвздошная кишка

После экспозиции содержимое изолированного участка подвздошной кишки аспирируется, при этом аспирация продолжается вплоть до прохождения иглы через слизистый слой кишки, игла извлекается (рис. 4).

Место пункции кишки перитонизируется. В дальнейшем аспират содержимого просвета подвздошной кишки направляется на бактериологическое исследование с обязательным определением чувствительности к антибиотикам контаминирующей флоры.

Предложенный метод используется и для определения проксимального СИБР в том случае, если выполняется симультанное оперативное вмешательство – по поводу нередко ассоциированных недостаточности баугиниевой заслонки и хронического нарушения дуоденальной проходимости (ХНДП). Срединный лапаротомный доступ позволяет выполнить пункцию и тощей и подвздошной кишок и достоверно определить дистальный и проксимальный СИБР тонкой кишки у пациента.

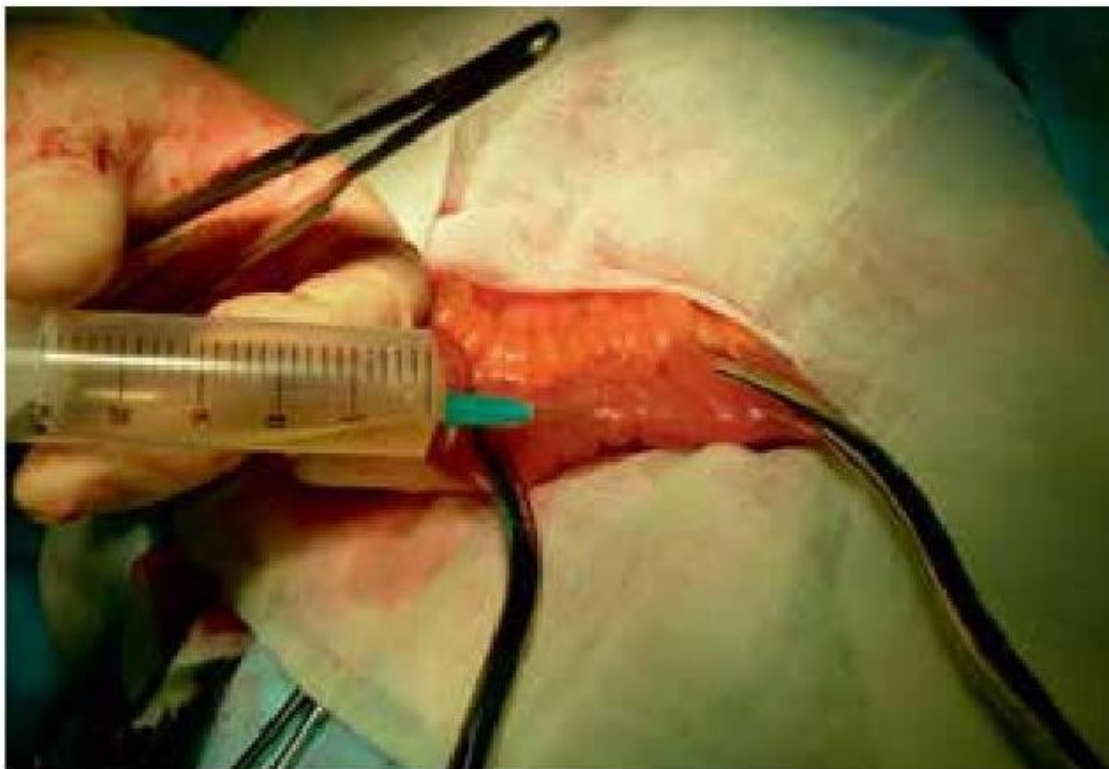


Рис. 4. Аспирация кишечного содержимого

Таким образом, разработанный способ интраоперационного забора материала для бактериологического анализа содержимого тонкой кишки позволяет выполнить «золотой стандарт» диагностики СИБР, при этом анализу подвергаются оба пула внутрикишечных микроорганизмов, а именно, просветная и мукозная флора.

К непрямым методам относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры (Воробьев А. А., 2004; Чернин В. В., 2008, Gasbarrini A., 2007, Khoshini R., 2008, Mendoza E., 2007, Rana S. V., 2008, Stotzer P. O., 2000):

- а) молекулярно-генетические методы исследования микроорганизмов;
- б) гистохимические;
- с) морфологические;
- д) комбинированные методы исследования биоматериала;
- е) биохимические;
- ф) различные дыхательные тесты.

Молекулярно-генетический метод. Метод дает возможность получить информацию о видовом составе микробиоты кишечника. Метод основан на достраивании исследуемой ДНК или РНК микроба с помощью фермента термостабильной ДНКполимеразы (Ардатская М. Д., 2001). Метод применяется для контроля бактериальных групп и отдельных видов бактерий (до 18 штаммов). Отличается ПЦР-диагностика быстротой выполнения, видовой специфичностью, чувствительностью. Однако метод трудоемок, является дорогостоящим исследованием, требует индивидуального подбора олигонуклеотидов для каждой реакции, что ограничивает его широкое применение в практике.

Хромато-масс-спектрометрия. Этот метод основан на фиксации элюата, выделяющегося из хроматографической колонки. При этом хроматографическое разделение может быть проведено различными методами хроматографии. Методы позволяют определить родовой состав микрофлоры 35–40 возбудителей (Осипов Г. А., 1995), получить уникальную информацию о составе компонентов микробной клетки.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.