

УДК 612.3

## ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*Постернак Г.И., Ткачева М.Ю.*

*Луганский государственный медицинский университет. Кафедра анестезиологии, реаниматологии и хирургии ФПО*

**Ключевые слова:** дисбиоз, критические состояния, Энтерожермина.

Эндотоксикоз является одним из центральных звеньев патогенеза всех критических состояний [2, 11, 26]. С одной стороны, именно эндотоксикоз является причиной нарушения функции большинства органов и систем, что формирует полиорганную недостаточность, с другой стороны — нарушение функции органов и систем жизнеобеспечения (печени, почек, легочной системы, желудочно-кишечного тракта, системы кровообращения, ЦНС) приводят к угнетению процессов детоксикации и развитием явлений эндотоксикоза [9].

Давно известно, что кишечник является потенциальным источником токсического влияния благодаря кишечным бактериям и их токсинам [35]. Невзирая на многочисленные исследования проблема лечения дисбиоза при массивных травмах, ожогах, шоке, почечной недостаточности, ОРДС и сепсисе остается чрезвычайно сложной [7]. С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом, занимающую ту или иную биологическую нишу. Эта микрофлора включает более 500 видов бактерий, общее количество которых достигает  $10^{14}$ , что превышает численность всех имеющихся клеток тела человека. Эволюционно сложившийся симбиоз микрофлоры кишечника находится в состоянии биологического равновесия с клетками человеческого организма и подвержен частым нарушениям под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды [8, 12].

В настоящее время под дисбиозом

понимают не конкретную патологию, а клинико-лабораторный синдром, характеризующийся изменениями качественного и/или количественного состава флоры кишечника, метаболическими, иммунологическими нарушениями и клиническими симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [16]

В условиях здорового организма существует ряд факторов, способствующих поддержанию нормального состояния и состава микрофлоры кишечника, а также препятствующих неконтролируемому росту бактерий и их проникновению через барьер желудочно-кишечного тракта. Эти процессы регулируются, прежде всего, поступлением кислого желудочного содержимого и панкреатических ферментов, наличием перистальтики и дефекации, нормальным функционированием иммунной системы [24, 29].

Ситуация меняется кардинальным образом у пациентов, находящихся в критических состояниях. Возникают условия, при которых нарушается адекватная перфузия и оксигенация клеток желудочно-кишечного тракта. Повреждаются энтероциты с последующим нарушением барьерной функции. Тяжесть поражения усугубляется при отсутствии возможности энтерального питания, так как клетки слизистой оболочки получают питание в значительной степени непосредственно из химуса [8, 20].

Сопутствующая любому критическому состоянию централизация кровообращения провоцирует нарушения перфузии кишечника и паренхиматозных органов. Использование адреномиметических препаратов для поддержания систем-

ной гемодинамики ещё больше усугубляет сложившуюся ситуацию. В результате вышеперечисленных событий, нарушается устойчивое равновесие микробного пейзажа ЖКТ [25, 28]. Происходит неконтролируемый рост микрофлоры кишечника и изменяется её состав, что на фоне перфузионных нарушений приводит к патологической микробной транслокации через кишечную стенку [30, 34].

Распространенность дисбиоза чрезвычайно широка. Он обнаруживается у 75–100% пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями, у 100% больных после лечения антибиотиками, в 100% случаев при ишемической болезни сердца и т. д. [17].

Клинически различают четыре степени тяжести нарушений «микробного пейзажа» кишечника:

1 степень – компенсированный (латентный) дисбактериоз, характеризующийся изменением количественного состава аэробных микроорганизмов (МО) при нормальном соотношении бифидо- и лактобактерий. Клинические признаки отсутствуют.

2 степень – субкомпенсированный (локализованный) дисбактериоз, проявляющийся наряду со снижением качественного и количественного состава ишерихий умеренным снижением содержания бифидобактерий с одновременным увеличением числа условно-патогенных МО. При этом в кишечнике имеет место умеренно выраженный воспалительный процесс (энтерит, колит).

3 степень – распространенный дисбактериоз, характеризующийся существенными изменениями в качественном и количественном составе нормальной микрофлоры. Клинически проявляется дисфункцией кишечника различной степени тяжести.

4 степень – генерализованный (декомпенсированный) дисбактериоз, при котором наряду с существенным увеличением содержания кишечной

палочки наблюдается практически полное отсутствие бифидобактерий и резкое снижение уровня молочно-кислых бактерий. Клинически проявляется выраженной кишечной дисфункцией, бактериемией, септическими осложнениями, дистрофическими изменениями со стороны внутренних органов [6].

В настоящее время разработаны основные принципы комбинированной коррекции микробиологического дисбаланса кишечника:

- коррекция моторно-секреторной функции желудочно-кишечного тракта: ферментотерапия, поливитаминотерапия, спазмолитики, антидиарейные, желчегонные и стимулирующие регенеративные процессы препараты;
- энтеросорбция и энтеропротекция: карболен, полифепан, смекта и др;
- селективная деконтаминация патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника: поликомпонентные препараты, кишечные антисептики (интетрикс, эрсефурил), фитонциды и антибактериальные препараты;
- коррекция нормальной микрофлоры кишечника с помощью различных пробиотиков;
- Функциональное питание [5, 10, 4, 15, 19].

В настоящее время на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов представлено огромное количество средств для лечения дисбиоза кишечника. Для пациентов, находящихся в критических состояниях, очень важен рациональный выбор наиболее эффективных препаратов [1, 4]. Самая большая и востребованная группа средств для лечения дисбиоза представлена пробиотиками. Пробиотики (эубиотики) это лиофильно высушенные живые ослабленные штаммы нормальной микрофлоры кишечника, которые после приема внутрь заселяют его. Активизировавшиеся в кишечнике

бактерии продуцируют уксусную и молочную кислоты, которые создают кислую среду. При этом происходит угнетение деятельности гнилостных и газообразующих МО (клостридий, протей, бактероидов). Данные препараты синтезируют антибактериальные вещества, тормозящие деление различных условно-патогенных бактерий и возбудителей кишечных инфекций (сальмонелл, шигелл и др.). Поэтому пробиотики назначаются не столько как заместительная терапия, а как средства, обеспечивающие условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника [15, 16]. Существуют следующие виды пробиотических препаратов (Табл. 1) [17].

Все чаще клиницисты ставят под сомнение эффективность разного рода пробиотиков в терапии дисбактериозов. Основные недостатки в использовании данных препаратов:

1. пробиотическая микрофлора обладает плохой проходимостью через верхние разделы желудочно-кишечного тракта и не достигает толстого кишечника в количествах, достаточных для достижения искомого эффекта;
2. микроорганизмы, достигшие толстого кишечника, плохо приживаются в конкурентной среде патогенных микроорганизмов и не достигают своего места жительства в межкриптовой зоне [12];
3. видовой состав пробиотической мик-

рофлоры крайне скуден и не воспроизводит все видовое многообразие нормофлоры, подавленной при дисбактериозе [26].

Однако, несмотря на весомые клинические доказательства, создаются новые кислотоустойчивые пробиотические препараты «второго» и «третьего» поколений. Их штаммы бактерий увеличивают видовое разнообразие внедряемой флоры. Подобная тактика ещё больше осложняет и без того не простую картину симбиоза макроорганизма «хозяина» и микробиоты [26].

Под влиянием вводимых пробиотических препаратов возникает новый тип молекулярного взаимодействия в системе «хозяин-микробиота». Под воздействием неблагоприятных, а иногда и критических факторов (стресс, шок, полиорганная недостаточность, антибактериальная терапия и др.), развиваются изменения инфраструктуры микробиоты за счет уменьшения числа анаэробных и роста аэробных микроорганизмов, в первую очередь условно-патогенных и патогенных МО. Микробиота трансформируется, приобретая характер патогенной активности. При этом в системе «микробиота-хозяин» возникает взаимоагрессивный конфликт - дисбактериоз. Использование пробиотиков на этом фоне только разжигает конфликт за счёт усиления одной из конфликтующих сторон, тем самым пролонгируя процесс [31].

Учитывая вышеизложенное, у пациентов в критических состояниях должна быть применима совершенно иная стратегия лечения дисбиоза и иной подход к выбору лекарственных препаратов. При этом важно понимать, что у больных данной группы имеет место дисбаланс всех регуляторных взаимо-

Классификация пробиотиков

Монокомпонентные	
Бифидосодержащие	Бифидумбактерин
Лактосодержащие	Лактобактерин, биобактон, лактобацил, нутролин
Колисодержащие	Колибактерин, мутафлор
Спорообразующие (самоэлиминирующиеся антагонисты)	Энтерол, бактисубтил, споробактерин, бактиспорин, биоспорин
Поликомпонентные	
Бифилонг, бификол, окарин, ацилакт, линекс, бифидин, бифинорм	
Комбинированные (синбиотики)	
Бифидумбактерин форте, бифилиз, бифиформ, бактистатин, примодофилиус, полибактерин, пробифор, кипацид, аципол	
Рекомбинантные (генно-инженерные)	
Субалин	

Таблица 1

отношений не только на системном, но и на органном уровнях [28, 29, 31]. К лекарственным средствам многонаправленного действия на уровне ЖКТ относятся пребиотики [13]. Это полисахариды, которые не гидролизуются собственными пищеварительными ферментами и являются пищевым субстратом анаэробной микрофлоры кишечника [12]. Основным механизмом их действия заключается в том, что они в неизменном виде легко достигают толстого кишечника, где избирательно становятся стимуляторами роста и жизнедеятельности нормофлоры всего микробного пула. То есть пребиотики могут восстанавливать разрушенные звенья в системе молекулярного обмена «хозяин-микробиота» и тем самым регулируют ее гомеостатическое состояние [12, 13]. К группе пребиотиков относят олигосахариды (лактозу, фруктоолигосахарид, галактоолигосахарид, соевый олигосахарид, ламинариосахарид), пантотенат кальция, памба (параминобензойная кислота), лизоцим, гидролиза казеина, дрожжевой экстракт, молочная сыворотка, муцин, гликопептиды молозива, инулин и др. Из готовых форм известны Хилак-форте, Дуфалак, Лактофильрум, Милайф, Адаптохит [10, 21, 22].

Поглощение эндогенных токсинов ЖКТ при нарушении барьерной функции кишечного эпителия возможно с помощью современных энтеросорбентов. При этом ограничивается поступление в кровоток повышенного количества естественных продуктов кишечного метаболизма (индолы, фенолы, скатол и т.д.), бактериальных токсинов и непосредственно патогенной кишечной флоры [14, 15]. В результате изменяется химический состав кишечного содержимого и происходит угнетение роста патогенной флоры [14].

Энтеросорбенты по химической природе делятся на несколько групп:

1. углеродные энтеросорбенты I-IV поколений,

2. энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов,
3. кремнийсодержащие энтеросорбенты, включающие кремнийорганические, аэросилы и глины,
4. природные органические на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов,
5. комбинированные, в состав которых могут входить два и более типов указанных энтеросорбентов [15, 19].

В настоящее время кроме традиционных схем лечения дисбиозов появилась возможность использовать инновационный спорообразующий биопрепарат Энтерожермина, обладающий бактериосептической и сорбционной активностью. Его основной субстрат - бактерии *Bacillus clausii*. Они не являются элементами нормофлоры в микробных сообществах человека и животных, но обладают свойствами, которые обеспечивают организму возможность поддерживать микробиоциноз на уровне экологически естественного, оптимизируют обмен веществ и снабжение организма биологически активными и строительными веществами, обеспечивают качественное переваривание пищи [32].

При попадании бацилл в ЖКТ они живут в нём не более 30 дней, после чего выводятся естественным путём. В желудке бактерии этого вида не погибают, поскольку в споровом виде обладают высокой устойчивостью к воздействию желудочного сока. Во рту, тонком и толстом отделах кишечника бактерии *Bacillus clausii* трансформируются в вегетативную форму, размножаются и продуцируют в окружающую среду биологически активные вещества. Под воздействием последних подавляется рост и развитие гнилостной, патогенной и условно-патогенной микрофлоры, восстанавливается численность популяций лакто- и бифидобактерий, кишечной палочки и др. микроорганизмов, составляющих нормофлору ЖКТ

и обеспечивающих его оптимальное функционирование. Бактерии *Bacillus clausii* способны подавлять рост и развитие сторонней для ЖКТ микрофлоры в основном за счёт способности нарабатывать полиеновые антибиотики – бацитрацины и лихениформины, а также опосредованно через оптимизацию функционирования иммунитета человека [27, 32]. Поэтому прием Энтерожермины способствует восстановлению кишечной микрофлоры при дисбиозах у пациентов в критических состояниях.

Кроме того, благодаря способности *Bacillus clausii* синтезировать различные витамины, особенно группы В, препарат способствует коррекции гиповитаминоза, вызванного применением антибиотиков или химиотерапевтических препаратов. Высокая метаболическая активность *Bacillus clausii* позволяет достичь неспецифического антигенного и антитоксического эффекта при применении препарата.

Рекомендованный режим приема Энтерожермины при лечении дисбиоза кишечника у детей: от 1 флакона 1–2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи. Доза препарата и продолжительность лечения зависит от состояния пациента и течения заболевания. Суспензию необходимо принимать через одинаковые промежутки времени. Перед применением содержимое флакона встряхивают и разводят в подслащенной воде, молоке, чае или апельсиновом соке. Противопоказанием к использованию препарата может служить только повышенная чувствительность [27].

*Bacillus clausii* характеризуется высокой резистентностью к антибактериальным препаратам, что позволяет применять Энтерожермину как для профилактики изменений микрофлоры кишечника, вызванной селективным действием антибиотиков (особенно широкого спектра действия), так и для восстановления уже нарушенного баланса микрофлоры кишечника. Кроме широкого спектра клинических возможностей препарат гаран-

тирует высокий уровень безопасности, а доказанная высокая его эффективность даёт основание считать Энтерожермину универсальным средством для лечения дисбиоза кишечника у пациентов, находящихся в критических состояниях [3].

#### Литература

1. Бабак О.Я., Кушнір І.Е. Сучасна фармакотерапія дисбактеріозу кишечника (методичні рекомендації).— Х., 2002.— 28 с.
2. Барабанли Ш.Р., Коган М.М., Яременко А.В. и др. Применение фраксипарина в комплексной терапии эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде у больных раком легких. // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. -2001. -№2 (Д). - С. 59-60.
3. Генчи Г., Тротта Ф., Кальдини Г. Устойчивость к пробам имитирующим транзит спор и вегетативных клеток *Bacillus clausii* по ЖКТ (Спорообразующие пробиотики) // Журнал прикладной микробиологии.-№10 (2006).- С.1208-1215.
4. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний.— СПб, 1993.— 288 с.
5. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики // Приложение к журналу "Педиатрия".- М., -1999.- 48 с.
6. Зайков С.В. Нарушения микробиотоза кишечника: всегда ли необходимы пробиотики? // Рациональная фармакотерапия.-2008.-№2-С. 24-27.
7. Каньшина Н.Ф., Даровский Б.Д., Чижиков О.П. Клинико-анатомические проявления поражений кишечника при шоке // Архив патологии.-1991. - Т. 53, №2. - С. 76-79.
8. Красноголовец Н.Н. Дисбактериоз кишечника. -М.- 1989.-208 с.

9. Костиков Ю.П., Фесков А.Э., Гильборг Г.Н. Анализ летальности в отделении политравмы многопрофильной больницы // М., 2002.-, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ.- С. 180-185.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Костадинова В.Н., Четманова В.Н. Пробиотики и пробиотики при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей // М.: ИД "Медпрактика-М".- 2004.- 72 с.
11. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // Вестник интенсивной терапии. -1999. -№3. - С. 19-20.
12. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2000. -№2.- Том 2. -С.-12-18.
13. Машкеев А.К. О новых подходах к коррекции дисбактериоза кишечника // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. -№3.- 2002 г. – С. 18-22.
14. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Поспелова В.В., Афанасьев С.С. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии // М., 2002.-, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ.
15. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению // Consilium medicum, 2001, т.3, № 6, с. 270-272
16. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина А.И. Дисбактериоз кишечника // Справочник поликлинического врача, 2003, N.3. С. 14-16.
17. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему // Журнал «Трудный пациент».-№4-2006- С. 18-21.
18. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника у грудных детей и кишечный дисбактериоз // Consilium medicum.-2003.- приложение № 2- С. 30-33.
19. Успенский Ю.П., Валуева Е.Б., Орешко Л.С. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента // Методические рекомендации.- Санкт-Петербург.- 2005.- 14 с.
20. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. 1985; Л. Наука.-543 с.
21. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // РМЖ.- Том 11.- № 3.- 2003.-72с.
22. Хавкин А.И., Бельмер С.Б., Жихарева Н.С. Пищевые волокна в коррекции микрoэкологических нарушений у детей // Лечащий врач.- № 6.- 2002 .- С. 23-25.
23. Цветкова Л.Н. Дисбактериоз кишечника у детей и подходы к его коррекции // Consilium medicum, Детская гастроэнтерология.- 2002.- экстра-выпуск.- С. 3-10.
24. Чахава О.В., Горская Е.М., Рубан С.З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии // М.-Медицина.-1982.-160 с.
25. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus // N Engl J Med.- 1987.- Vol. 317.-P. 1321–1329.
26. Brad A. Feltis, Carol L. Wells .Does microbial translocation play a role in critical illness? // CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE.- 2000;6:117-122.
27. Courvalin.P. Антибиотикорезистентность пробиотиков:за и против // Degestive and liver Disease.- №2(2006)-S.261-265.
28. Debiasse M.A., Wilmore D.W. What is optimal nutritional support? // New26 Horizons.-1994.- № 8.- P. 122–130.
29. Farthing MJG. Bacterial Overgrowth of the Small Intestine //

- Gastroenterology, MisiewiczG(ed) // New York-1993.-2:45.
30. Falco M.C., Tannuri U. Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the peri-operative period // Rev. Hosp. CITn. Fac. Med. S. Paulo. 2002. Vol. 57. № 6.- P. 299–308.
  31. Gavin G. Lavery, Paul Glover. The metabolic and nutritional response to critical illness // CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE.- 2000;6:233-238.
  32. Nista F.C, Cardehhi M. et al. Применение Bacillus clausii позволяет снизить количество побочных эффектов при антибактериальной терапии // Aliment Pharmacol Ther.-2004.- №20.-1181-1188.
  33. Stephan M. Jakob, Jukka Takala. Splanchnic hemodynamics in critical illness // CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE.-2000-6:123-129.
  34. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses, and pathological pain states // Pain.1995.-Vol.63.-P.-289–302.
  35. Zamberts S.W., Bruining H.A., Long F.H. Corticosteroid therapy in severe illness // New Engl Jmed. -1997. -V. 337, №18. -P. 1285-1292.

### Резюме

#### ДІСБІОЗ КИШЕЧНИКА У ПАЦІЄНТІВ В КРИТИЧНИХ СТАНАХ

*Постернак Г.І., Ткачева М.Ю.*

У краткому обзорі представлена сучасна інформація о дисбіозі, що утворюється при критичних станах. Доведена ефективність та перевага різноманітних засобів щодо профілактики та лікування подібних ускладнень. Обґрунтовується нова стратегія корекції дисбіоза з використанням нового спороутворюючого пробіотика Ентерожерміна.

**Ключові слова:** дисбіоз, критичні стани, Ентерожерміна

### Summary

#### DISBIOSIS OF INTESTINE FOR PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS

*Posternak G.I., Tkacheva M.Yu.*

In the short review the modern information about disbiosis developing is presented at critical conditions. Are shown efficiency and advantages of various means to preventive maintenance and treatment of similar complications. Advantages of a preparation of Enterozhermina, to treatment disbiosis intestines are proved.

**Keywords:** disbiosis, critical conditions, Enterozhermina

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.33 – 002.2 – 07: 579. 835. 12

## К ВОПРОСУ О ЕСТЕСТВЕННЫХ ПРИЧИНАХ ФОРМИРОВАНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО «ДЕПО» ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В

**Шухтина И. Н., Гоженко А.И., Авраменко А.А.**

*Городская поликлиника № 18, г. Одесса*

*Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса*

*Проблемная лаборатория по вопросам хеликобактериоза 3-ей городской больницы, г. Николаев*

**Ключевые слова:** хеликобактерная инфекция, хронический гастрит, внутриклеточное «депо», стресс.

Лечение хронического гастрита типа В остаётся одной из самых актуальных проблем современной гастроэнтеро-

логии, так как эрадикация не достигается в 100% случаев даже при применении самых современных препаратов [6]. Од-