


КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

ГОУВПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
им. И.И. Мечникова ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

СОГЛАСОВАНО

УТВЕРЖДАЮ

Главный гастроэнтеролог  
Комитета по здравоохранению  
Правительства Санкт-Петербурга

 проф. Е.И. Ткаченко  
«30» ноября 2009 г

Первый заместитель председателя  
Комитета по здравоохранению  
Правительства Санкт-Петербурга

 В.Е. Жолобов  
«1» декабря 2009 г



**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург  
2010

Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени: учеб.-метод. пособие / Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, ГОУВПО Санкт-Петербургская гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию ; [сост. В. Г. Радченко и др.]. – СПб., 2009. – 28 с.: ил. – ISBN 978-5-903274-23-9.

Органы желудочно-кишечного тракта представляют собой единый механизм с мощной системой защиты и регуляции. Наиболее важными составляющими в этом механизме являются печень, осуществляющая очищение организма от уже проникших токсинов путем окислительных реакций, и кишечник, препятствующий проникновению посторонних агентов посредством деятельности микрофлоры пищеварительного тракта. Поражение хотя бы одного из этих органов влияет на функцию другого, определяет особенности течения заболевания и, соответственно, тактику терапии, прогноз для пациента.

Дисбиоз кишечника — клинко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменением количественного и/или качественного состава нормальной микрофлоры кишечника, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части больных клиническими проявлениями.

Хронические заболевания печени остаются серьезной социально-экономической и клинко-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. Это обусловлено ростом заболеваемости, смертности и летальности, широкой распространенностью среди населения гемоконтактных вирусов (В, С, D, G, F).

По мнению авторов пособия, коррекция нарушений микробиоциноза у больных хроническими заболеваниями печени необходимо проводить путем воздействия на обе подсистемы симбиотической эндосистемы «организм человека — нормальная микрофлора».

Учебно-методическое пособие подготовлено на основании литературных данных, стандартов, собственного опыта лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени.

Методические рекомендации предназначены для студентов медицинских ВУЗов, интернов, клинических ординаторов, терапевтов и врачей общей практики, гастроэнтерологов, инфекционистов, хирургов, дерматологов.

Составили методические рекомендации профессор **В.Г. Радченко**, ассистент **И.Г. Сафроненкова**, ассистент **П.В. Селиверстов**, доцент **С.И. Ситкин**.

Методические рекомендации рассмотрены и одобрены на Научно-координационном совете СПбГМА им. И.И. Мечникова 30 октября 2009 года.

#### **Рецензенты:**

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, **Е.С. Рысс**.

Профессор кафедры военно-полевой терапии СПбВМА им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук, **В.Ю. Голофеевский**.

В настоящее время известно, что на изменение состояния кишечного микробиоценоза влияет большое количество факторов: заболевания внутренних органов, ятрогенные воздействия, острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, снижение иммунного статуса различного генеза, ксенобиотики различного происхождения, нарушение биоритмов, стрессы различного генеза, нерегулярное и/или несбалансированное по составу нутриентов питание.

Нормальную микрофлору человека в настоящее время рассматривают как систему множества микробиоценозов, характеризующихся определённым видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме человека. Наибольшее число микроорганизмов приходится на желудочно-кишечный тракт (75–78 %), остальные заселяют мочеполовые пути (до 2–3% у мужчин и до 9–12% у женщин) и кожные покровы. Большинство микроорганизмов (90%) присутствуют в тех или иных отделах ЖКТ постоянно и являются основной (резидентной) микрофлорой, около 10% составляет факультативная или добавочная (сопутствующая микрофлора), и только 0,01–0,02% приходится на долю случайных или транзитных (остаточных) микроорганизмов. Наиболее сложным является микробиоценоз толстой кишки, где сосредоточено до 60% общего количества микроорганизмов. В его состав входят представители 17 семейств, 45 родов и свыше 500 видов. Микробиоценоз кишечника представлен полостной и пристеночной микрофлорой, имеющих тесные структурные и функциональные связи между собой и с кишечной стенкой. При этом, более изменчивой является полостная микрофлора, так как ее параметры зависят от поступления с пищей пищевых волокон, выступающих в роли питательного субстрата и матрицы, на которой фиксируются и образуют колонии представители облигатной микрофлоры, прежде всего бифидо- и лактобактерии.

Микрофлора толстой кишки представлена в основном анаэробными бактериями, тогда как аэробные бактерии составляют сопутствующую микрофлору. Стафилококки, клостридии, протей и грибы относятся к остаточной микрофлоре. В толстой кишке выявляются около 10 кишечных вирусов и некоторые представители непатогенных простейших. Общее количество микробов в полости толстой кишки значительно превышает уровень микробной обсемененности тонкой кишки и составляет  $10^9$ – $10^{12}$  клеток в 1 г содержимого. Облигатных и факультативных анаэробов в толстой кишке всегда на порядок больше, чем аэробов, причем строгие анаэробы непосредственно адгезивны на эпителиоцитах. Таким образом, анаэробные бактерии (в основном бифидобактерии и бактероиды, суммарная доля которых составляет около 60% от общего количества анаэробных бактерий) являются наиболее постоянной и многочисленной группой микрофлоры кишечника, осуществляющей основные функции.

Баугиниева заслонка разделяет кишечник на две различные экологические ниши. Общее количество микробов в полости толстой кишки значительно превышает уровень микробной обсемененности тонкой кишки и составляет  $10^9$ – $10^{12}$  клеток в 1 г содержимого. Основными факторами, ограничивающими рост микроорганизмов в верхней части тонкой кишки, являются быстрое прохождение кишечного содержимого, секре-

ция, пассаж желчи и панкреатического сока. Obligатные анаэробные бактерии являются преобладающей частью микрофлоры этого отдела кишечника, превышая число аэробных и факультативно-анаэробных бактерий в соотношении 100–1000: 1. В толстой кишке выделяют две группы основных бактерий — протеолитические и сахаролитические. В норме бактерии разрушают остатки белка или принятые с пищей углеводы, попавшие в толстый кишечник. Протеолитические бактерии превращают остатки принятого с пищей белка в аммиак, амины и, возможно, фенолы. Указанные продукты разрушения являются токсичными, однако в норме они покидают организм человека вместе с каловыми массами. Все токсичные вещества, всосавшиеся в кровоток из толстого кишечника, в норме обезвреживаются в печени.

Процесс пищеварения условно можно разделить на собственное (дистанционное, полостное, аутолитическое) и мембранное, осуществляемое ферментами организма, и симбиозное пищеварение, происходящее при содействии микрофлоры.

Саморегуляция системы «организм человека – микрофлора» осуществляется путем обмена пищевыми и регуляторными молекулами, так сахаролитические анаэробы расщепляя мукополисахариды, продуцируемые бокаловидными клетками, и полисахариды, поступающие с пищей, образуют короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная, изомаляная и др.), которые являются источником энергии для колоноцитов, обеспечивая до 60–80% их энергетических потребностей. Помимо этого взаиморегуляция реализуется через белки, липиды, углеводы, ферменты, низкомолекулярные метаболиты, гормоноподобные вещества и др. Пищеварительный тракт здорового человека можно рассматривать как сбалансированную биологическую систему, внутри которой существуют многочисленные полезные для макроорганизма связи между бактериями, образующими стабильные аутохтонные сообщества. Каждый из микробных видов занимает определенное место в среде обитания и тем самым вносит свой вклад в структуру всей системы. Видовой состав этих сообществ является довольно постоянным.

Нормальная микрофлора участвует в метаболизме белков, жиров и углеводов, всей клетчатки, в водно-солевом обмене, синтезирует витамины, гормоны и другие биологически активные соединения (летучие жирные кислоты, антибиотики и др.), стимулирует иммунную систему, синтез иммуноглобулинов и продукцию цитокинов, участвует в противоопухолевой защите, защищает организм от болезнетворных микробов, детоксицирует экзогенные и эндогенные субстраты и метаболиты, обеспечивает обмен холестерина и билирубина, участвует в печёночно-кишечной циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул. Помимо многочисленных важных для организма функций (морфокинетическая, витаминообразующая функция, участие в обменных процессах, положительное влияние на состояние гуморальных факторов иммунитета) нормальная микрофлора обладает выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и гнилостным микроорганизмам, обусловленной, в частности, продукцией метаболитов, токсичных для других видов микроорганизмов обеспечивая таким образом колонизационную резистентность. Нормальная микро-

флора обеспечивает не только колонизационную резистентность слизистой оболочки кишечника по отношению к патогенной флоре, но и функциональную активность клеток ретикуло-эндотелиальной системы и мононуклеарных фагоцитов, активацию макрофагов, стимуляцию синтеза секреторных антител и эндогенного интерферона.

Кишечная микрофлора представляет собой массивный сорбент, выводя из организма токсические продукты с кишечным содержимым, а также утилизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд.

Микрофлора кишечника и печень являются основными системами, во взаимодействии которых осуществляются процессы детоксикации организма. При этом микробиота, вступая в контакт метаболическими реакциями со всеми субстанциями, поступающими в кишку, обеспечивает превращение химических веществ в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, которые в дальнейшем разрушаются в печени и затем удаляются из организма. Нарушение взаимодействия этих систем инициирует функциональные и структурные изменения в них. Таким образом, энтерогепатическая циркуляция различных органических и неорганических веществ является важным элементом гомеостаза. Снижение детоксикационной функции микрофлоры при дисбиозе увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и может способствовать возникновению в ней метаболических и структурных изменений. Увеличение содержания потенциально патогенных бактерий приводит к повышению образования эндотоксинов, которые, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятные действия других токсических веществ. Около 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно анаэробными грамотрицательными бактериями. Конкретными повреждающими механизмами в этом случае являются разрушение клеточных мембран, нарушение ионного транспорта, фрагментация нуклеиновых кислот, образование продуктов свободнорадикального окисления, индукция апоптоза.

В клинической медицине при оценке функционального состояния печени, как правило, подразумевают деятельность паренхиматозных клеток. Вместе с тем в печени существуют особые структуры — непаренхиматозные клетки, встроенные в стенках синусоидов. К таковым относятся клетки Купфера, эндотелиоциты, Ито (жиронакапливающие) и pit-клетки. Указанные структуры печени, во многом обеспечивающие гомеостаз, принято называть клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Их функционирование обусловлено микроэкологией толстой кишки, состоянием гепатоцитов.

На поверхности клеток Купфера и эндотелиоцитов обнаружено множество рецепторов к эндотоксинам, антигенам, иммуноглобулинам, иммунным комплексам и др., обеспечивающих их элиминацию из кровеносного русла.

Регуляция клеток системы мононуклеарных фагоцитов печени очень сложна, при этом клетки легко переходят из одного функционального состояния в другое. Основной регуляторный механизм осуществляется путем премирования (кондиционирования) клеток Купфера. В реальной жизни в качестве премирующего стимула выступают

липополисахариды эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры толстой кишки. Стимулированные эндотоксином клетки мононуклеаров синусоидов системы печени вырабатывают более 20 цитокинов. При этом происходит торможение активности монооксигеназ в гепатоцитах, нарушается сложная кооперация клеток мононуклеаров синусоидов с гепатоцитами, что в итоге приводит к замедлению гидролиза эфиров холестерина в печени и их выведения вместе с холестерином в желчь. Повышенное поступление липополисахаридов эндотоксинов кроме непосредственного влияния на обмен холестерина опосредованно через ту же мононуклеарную систему печени нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами. При этом в печеночных клетках обнаруживаются поврежденные мембраны и дегенерация органелл.

Таким образом, синусоидальные клетки и гепатоциты в своем взаимодействии связаны как структурно, так и функционально. Их функция, осуществляется по принципу дублирования и взаимной поддержки. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутрипеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, осуществляющего основные специализированные функции печени.

Изменения соотношения нормальной микрофлоры пищеварительного тракта могут быть как кратковременными – дисбактериальные реакции, так и стойкими – дисбиоз или дисбактериоз. Впервые этот термин предложил А. Nissle в начале прошлого века для обозначения любых изменений в кишечной микрофлоре, наступающих под влиянием различных факторов. Принято считать, что дисбиоз является более общим понятием и подразумевает наличие изменений не только со стороны бактерий, но также вирусов, риккетсий, грибов.

Кишечный дисбактериоз имеет своими микробиологическими проявлениями изменение соотношений между аэробной и анаэробной микрофлорой, снижение содержания бифидобактерий, лактобактерий и бактериоидов, изменение соотношений между облигатными и факультативными представителями нормальной микрофлоры, увеличение численности условно-патогенной микрофлоры, количества кишечной палочки с изменёнными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных, безиндолных и др.), появление отсутствующих в норме гемолизирующих форм эшерихий и стафилококков, экспансию микрофлоры за границы привычной зоны обитания.

К потенциально патогенной микрофлоре относят бактериоиды, клостридии, эшерихии коли. Доказано, что гнилостные и патогенные бактерии производят в кишечнике токсические продукты, в частности эшерихия коли и клостридии – аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, крезолы, индолы, вторичные кислоты, агликины, бактериоиды и стрептококки – нитрозоамины, вторичные желчные кислоты, протей – аммиак, амины, индол. Продукты метаболизма патогенных и гнилостных бактерий оказывают токсическое воздействие на организм человека. Так, аммиак является гепато- и нейротоксинами, амины, фенолы, крезолы, индол, скатол, вторичные желчные кислоты – канцерогенами. В нормальных условиях у человека концентрация этих токсинов минимальная. Молочнокислые бактерии продуцируют биологически активные соединения,

включающие в себя и антибиотикоподобные вещества — лактоцид, лактобревин и другие, а также образуют белки, называемые бактериоцинами.

Установлено, что нарушения состава и количественного соотношения кишечного микробиоценоза (дисбактериоз) возникают на фоне различных заболеваний, таких как сахарный диабет, системная склеродермия, коагулопатии, гипер- и гипохолестеринемия, острая мезентериальная ишемия, ревматоидный артрит, злокачественные новообразования толстой кишки и молочных желез, нарушение менструального цикла, кариес, мочекаменная болезнь, бронхиальная астма, хронические болезни пищеварительного тракта (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, болезнь Крона, язвенно-некротический колит, лактазная недостаточность, целиакия, муковисцидоз, энтериты с синдромом мальабсорбции, портальная системная энцефалопатия, заболевания печени), при этом дисбиотические нарушения являются одним из патогенетических факторов формирующих и усугубляющих тяжесть и прогноз этих заболеваний. При этом, при заболеваниях органов пищеварения (синдром раздраженной кишки, хронические воспалительные заболевания кишечника, хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический гепатит, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, острые кишечные инфекции и др.) установлено что нарушения кишечной микрофлоры встречаются более чем у 90% больных.

Причинами дисбиотических изменений может являться лекарственное воздействие: антибиотикотерапия — особенно в первые дни жизни (наиболее высоким риском обладают калиандамицин, ампициллин, амоксициллин, линкомицин, цефалоспорины, умеренным риском — хинолы, тетрациклины, макролиды, левомицетин и триметаприм), гормональная, лучевая, химиотерапия, прием антацидов. В основе их развития лежит изменение условий обитания в биотопе, в результате чего популяции одного или нескольких видов, составляющих микробиоценоз, или занесенных из других биотопов, получают преимущества для роста и размножения перед своими конкурентами и приобретают несвойственное им доминирующее положение в микробиоценозе. Эти новые соотношения только тогда станут дисбактериозом, когда нарушаются механизмы аутостабилизации, присущие всем эволюционно сложившимся системам. При этом, бактерии, не характерные для данного микробного сообщества, отличаются от аутофлоры повышенной инвазивной способностью, способностью инициирования различных нарушений метаболических процессов в кишечнике и невозможностью осуществлять ряд важных физиологических функций, присущих представителям нормальной микрофлоры. Поэтому, изменения кишечного микробиоценоза во многом инициируют и ассоциируются с отклонениями основных гомеостатических параметров организма. В дальнейшем дисбактериоз проявляется местными клиническими симптомами, а также общими нарушениями, которые отягощают течение заболеваний, затрудняют их диагностику и лечение. Тем не менее, особенностей клинического течения заболевания у больных с различными этиологическими вариантами дисбактериоза по данным бактериологических анализов кала в большинстве случаев установить не удается.

На настоящее время в большей степени изучены изменения аэробной флоры толстой кишки у больных ХГ. При хронических заболеваниях печени снижается концентрация бифидобактерий, бактероидов, лактобактерий, с большей частотой выделяются различные

представители условно-патогенной флоры (клебсиеллы, энтеробактер, цитробактер, энтерококки), увеличивается концентрация стафилококков и дрожжеподобных грибов.

Наиболее характерными для этой категории пациентов являются качественные изменения микроорганизмов, проявляющиеся снижением их антагонистической активности и приобретением «факторов агрессии».

Условия развития дисбиоза у больных хроническими заболеваниями печени:

1. Иммунологические:

- дефицит SigA;
- дисгаммаглобулинемии;
- вторичный иммунодефицит;
- последствия иммуносупрессивной терапии.

2. Повреждение слизистой оболочки кишечника:

- инфекция;
- пищевая аллергия;
- нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

3. Ферментативная недостаточность:

- гипохлоргидрия;
- панкреатическая недостаточность.

4. Нарушения моторики кишечника:

- хронические запоры;
- синдром кишечной псевдообструкции;
- мышечная гипотония;
- электролитные расстройства.

5. Нарушение процессов синтеза и секреции желчи:

- желчнокаменная болезнь;
- холестероз желчного пузыря.

6. Нарушения моторики билиарной системы:

- функциональные состояния билиарной системы.

7. Воспалительные заболевания желчевыводящих путей.

Критериями диагностики кишечного дисбиоза по данным микробиологического исследования являются:

- изменение соотношений между аэробной и анаэробной микрофлорой;
- снижение содержания бифидобактерий, лактобацилл и бактероидов;
- изменение соотношений микроорганизмов групп облигатных и факультативных представителей нормальной микрофлоры;
- увеличение общего количества кишечной палочки с измененными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных и др.);
- появление гемолизирующих эшерихий и стафилококков, отсутствующих в норме;
- экспансия микрофлоры за границы привычной среды обитания, выражающейся в синдроме избыточной колонизации тонкого кишечника.



В настоящее время единой классификации в определении степени дисбактериоза не существует. Многие авторы придерживаются классификации по степени выраженности, основанной на данных клинического и микробиологического (оценка качественного и количественного состава микрофлоры) исследования. Ниже представлен модифицированный вариант классификации согласно «Методическим рекомендациям по микробиологической диагностике дисбактериоза в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота» (В.М. Бондаренко, 1999 г.) с дополнениями, основанными на обобщении литературных данных о клинико-микробиологических параллелях при дисбактериозе.

Степень	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>● снижение общего количества основных представителей анаэробной микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до <math>10^6</math>–<math>10^7</math> микробных клеток в 1 г фекалий;</li> <li>● уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до <math>10^6</math> микробных клеток в 1 г фекалий на фоне снижения общего количества бактерий этого вида.</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>● снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до <math>10^5</math> микробных клеток в 1 г фекалий на фоне увеличения колибактериальной флоры;</li> <li>● уменьшение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью при одновременном увеличении (до <math>10^4</math>–<math>10^5</math> микробных клеток в 1 г фекалий) количества их лактозонегативных форм;</li> <li>● повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиеллы, цитробактер и др.) до <math>10^4</math> микробных клеток в 1 г фекалий и (или) появление золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до <math>10^4</math> микробных клеток в 1 г фекалий.</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>● снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до <math>10^3</math>–<math>10^4</math> микробных клеток в 1 г фекалий или даже их полным отсутствием в исследуемом материале;</li> <li>● отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их (до <math>10^6</math> микробных клеток в 1 г фекалий и более) числа их лактозонегативных и гемолитических форм;</li> <li>● повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиеллы, цитробактер и др.), золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до <math>10^5</math>–<math>10^6</math> микробных клеток в 1 г фекалий.</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>● отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры;</li> <li>● отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью;</li> <li>● подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций – более <math>10^6</math> микробных клеток в 1 г фекалий</li> </ul>

1-я степень. Может проявляться снижением аппетита, метеоризмом, неустойчивым стулом, неравномерной окраской каловых масс.

2-я степень. Часто характеризуется болями в животе, отрыжкой, изжогой, постоянным метеоризмом, чувством тяжести после приема пищи, умеренно выраженной диареей, симптомами гиповитаминоза, могут быть кожные аллергические реакции.

3-я степень. Сопровождается усилением желудочно-кишечной диспепсии, появлением трофических расстройств.

4-я степень. Проявляется нарушением общего статуса организма, симптомами интоксикации, генерализацией процесса при крайнем ослаблении организма, может отмечаться наличие патологических примесей в кале.

Своевременная и качественная диагностика нарушений микробиоценоза кишечника является важнейшей задачей врача любого профиля, от нее во многом зависит дальнейший выбор правильной тактики лечения. Большинство из разработанных диагностических методов дисбиоза не получило широкого распространения в силу технических сложностей или экономических причин, а также из-за малой достоверности и информативности. В диагностике дисбиоза кишечника применяются прямые и косвенные методы, в частности, используют посев кала на дисбактериоз. Следует иметь в виду, что при стандартном анализе культивируется не более 10% кишечной микрофлоры (в основном, облигатные анаэробы). Исходя из этого, целесообразно, повторить подобное исследование через 14 дней после окончания терапии, что позволяет судить об эффективности проводимого лечения.

Для оценки переваривания и всасывания жиров, белков и углеводов широко используют копрограмму. Этот метод диагностики дает представление в общем, без определения количественного и видового состава микрофлоры. Для дисбиоза с бродильной диспепсией характерен пенистый, кашицеобразный кал с резко кислой реакцией. В кале при этом определяются мышечные волокна и жирные кислоты, крахмал, переваренная и непереваренная клетчатка, йодофильная флора, большое количество органических кислот. Для дисбиоза с гнилостной диспепсией характерно увеличение количества каловых масс, часто жидкой консистенции, с гнилостным запахом и щелочной реакцией, определяется непереваренная клетчатка, крахмал, слизь, йодофильная флора, увеличение количества аммиака.

При эндоскопическом исследовании проводят изучение соскоба слизистой оболочки кишки и ее биоптата, позволяющее оценить состояние пристеночной микрофлоры кишечника. К сожалению, данный метод в повседневной врачебной практике используется крайне редко в связи с его техническими сложностями.

В мировой практике проводят экспресс-метод – дыхательный водородный тест, который дает возможность провести качественную оценку степени обсеменения кишечника микробами без определения количества и видового состава. У лиц с высоким бактериальным обсеменением определяется высокий уровень базального водорода в выдыхаемом воздухе ( $>15\text{ppm}$ ). Это ориентировочный метод оценки степени бактериального обсеменения кишки.

Кроме этих методов, используются и другие методы: определение протеолитической активности супернатантов фекалий, высоковольтная хроматография на бумаге, ионная хроматография; микроскопия нативного мазка; определение антилизоцимной, антиинтерферонной активностей и другие. Но эти методы из-за технических возможностей и узкой информативности редко применимы. Они дают возможность лишь заподозрить наличие нарушения микробиоценоза кишечника.

## **Подходы к лечению дисбактериоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени.**

В современной медицинской практике до настоящего времени проблема адекватной коррекции нарушенного кишечного микробиоценоза и его поддержания на оптимальном уровне является одной из самых актуальных. Еще И.И.Мечников обосновал целесообразность, необходимость и возможность оптимизации состояния кишечного микробиоценоза, имеющим следствием нормализацию гомеостаза и увеличение продолжительности жизни. Принято считать, что основополагающими принципиальными этапами оптимизации микробиологических нарушений являются лечение основного заболевания, затем коррекция дисбиотических нарушений и, наконец, коррекция осложнений, при этом лечебное воздействие должно быть направлено на оба структурных элемента симбиотической системы: организм человека и кишечную микрофлору.

При этом эффективность терапии дисбиоза возможна при проведении мероприятий, направленных на лечение основного заболевания, коррекцию секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения, в частности билиарной системы, нарушений качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Важным моментом в лечении дисбиоза при заболеваниях печени является прием препаратов, оказывающих непосредственное воздействие на представителей кишечной микрофлоры, а также лечебное питание, обеспечивающее поддержание оптимальных параметров симбиотической эндосистемы кишечника.

По мнению отечественных ученых, к продуктам функционального питания относят продукты, содержащие антиоксиданты, органические кислоты и многое другое, что оказывает влияние на всасывание микроэлементов (Ca, Mg) в толстой кишке, способствует снижению концентрации холестерина, уровня глюкозы крови, обладает антиканцерогенным, иммуномодулирующим действием.

Среди лекарственных препаратов, используемых для оптимизации состояния кишечного микробиоценоза, выделяют пробиотики, пребиотики, симбиотики, синбиотики.

Положительное воздействие средств, корригирующих микробиоценоз, на организм человека опосредовано угнетением роста, размножения и колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, созданием оптимальных условий для развития эндогенных облигатных микроорганизмов, иммуномодуляции, прямым влиянием на физиологические функции и биохимические реакции организма.

В целях угнетения роста, размножения и колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов используются антибактериальные препараты, однако возможность подавления симбионтной микробиоты, рост числа резистентных форм при этом ведет к ограничению их применения. Абсолютными показаниями являются бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса вследствие дисбактериоза. Препаратами выбора в этом случае являются антибиотики широкого спектра действия, к которым чувствительны обнаруженные в крови микробы. Относительными показаниями к антибиотикотерапии могут быть хронические диарейные заболевания с избыточным бактериальным ростом патогенной микробной флоры в просвете тонкой кишки. С другой стороны показанием к назначению антибактериальных препаратов является стойкое повышение количества условно-патогенной микрофлоры более  $10^4$ – $10^5$  в одном грамме, сопровождающееся выраженными кишечными и общесоматическими расстройствами. При этом рекомендуют использовать кишечные антисептики (интетрикс, нифуроксазид, нитроксилин, фуразолидон) с менее выраженным неблагоприятным воздействием на симбионтную микробную флору, чем антибиотики. Более того, существует мнение, что при заболеваниях, сопровождающихся дисбактериозом толстой кишки, антибактериальные препараты вообще не показаны, а больным с бессимптомным дисбактериозом вообще никакое специальное лечение не требуется. Следует учитывать также и прямое или идеосинкразивное гепатотоксичное действие антибактериальных препаратов, что может ухудшить клиническое течение заболевания печени, а в целом и состояние гомеостаза.

Пробиотики – это средства, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного и другого происхождения, оптимизирующие микробиологический статус организма и оказывающие за счет этого благоприятные эффекты на его физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции. Однако с учетом того, что данное определение пробиотиков обобщает их со всеми средствами лечения дисбактериоза, обычно к пробиотикам относят только препараты, содержащие живые непатогенные микроорганизмы – молочнокислые бактерии, чаще бифидо- или лактобактерии здорового человека, улучшающие микробный баланс кишечника. Большинство пробиотиков включает в свой состав молочнокислые бактерии. Они наиболее адаптированы к условиям существования в человеческом организме и взаимодействию с собственной микрофлорой человека. Терапевтическое действие пробиотиков заключается в восстановлении поврежденного защитного барьера слизистой оболочки кишечника, обладающего неиммунными и иммунными компонентами защиты от воздействия различных агентов. Неиммунный эффект пробиотиков опосредуется нормализацией микроэкологии кишечника и снижением его проницаемости. Иммунный механизм действия связан с усилением IgA-ответа, ослаблением воспалительного процесса. Пробиотики обладают иммуномодулирующим действием, контролируя экспрессию противовоспалительных цитокинов.

Основными требованиями к пробиотикам, кроме безвредности при длительном применении, являются такие критерии, как способность нормализовать функцию ки-

щечника, синтезировать витамины, подавлять патогенные микроорганизмы, понижать уровень холестерина крови, повышать устойчивость к инфекционным заболеваниям, обладать устойчивостью к воздействию температуры, солей, желудочного сока и желчи двенадцатиперстной кишки, а также принадлежать к микрофлоре здорового человека.

Разработаны ряд критериев, являющихся важными для оценки используемого пробиотика: безвредность (Критерии GRAS), антагонизм к патогенам, витаминобразование, высокая устойчивость к различным физико-химическим факторам (температура, pH, осмотический шок), высокая жизнестойкость и технологичность, принадлежность к нормальной микрофлоре кишечника.

Выделяют бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие пробиотики. Существует несколько поколений пробиотиков:

- Монокомпонентные препараты (Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин, Нормофлор, Ромакол, Наринэ, Биобактон, Энтеробифидин, Биовестин и т. п.). Указанные препараты состоят из одного конкретного микроорганизма, являющегося типичным обитателем кишечника.
- Препараты конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные микробы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К указанному поколению относятся бактерии рода *Bacillus subtilis* (бактисубтил, биоспорин и др.) и дрожжи – *Saccharomyces boulardii* (Энтерол).
- Поликомпонентные препараты состоят из нескольких штаммов (бифацид, ацилакт, витафлор и др.) или из нескольких видов бактерий (линекс, бифидин, бифитон, бификол и т.п.).
- Комбинированные препараты состоят из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту и/или размножению, и/или метаболической активности (бифилиз, аципол, кипацид, нутролин В и др.).
- Поликомпонентные комбинированные препараты (Бифиформ).

Использование пробиотиков в лечебной практике осложняется рядом обстоятельств. Многократные исследования доказали безвредность большинства пробиотических штаммов лактобацилл, термофильных стрептококков и бифидобактерий, но реальные механизмы, которые потенциально могут приводить к возникновению заболеваний, вследствие приема такого пробиотического штамма не изучаются и не исследуются.

Препараты на основе живых микроорганизмов не всегда могут обеспечить восстановление и поддержание оптимального состояния кишечного микробиоценоза вследствие инактивации при хранении (требуют условий в 5–6 °С), невысокой исходной концентрации микроорганизмов в препарате, инактивации в желудке под действием кислотности желудочного сока, тонкой кишке при воздействии желчи и ферментов, возможности воздействия лишь на отдельные звенья микробиоценоза, неспособности экзогенно введённых микроорганизмов длительно сохраняться в кишечнике человека. Многие пробиотики чувствительны к антибиотикам, воздействию химио- и лучевой терапии. В лечебной практике трудно подобрать пробиотик для конкретного больного.

Механизмы лечебного воздействия пробиотиков:

- конкурентное подавление бактериальной адгезии,
- конкуренция за нутриенты, в частности, с *Clostridium difficile*,
- продукция антимикробных субстанций (перекиси водорода, пироглютамата),
- ацидификация кишечного содержимого неблагоприятна для роста патогенной флоры. Пробиотики улучшают микробиологические соотношения, а также функциональное и морфологическое состояние кишечника,
- стимуляция иммунного ответа (повышение синтеза SigA, IgG, продукции цитокинов, фагоцитоза),
- продукция цитопротективных субстанций (аргинин, глютамин, полиамины),
- стимуляция секреции муцина путем стимуляции гена, ответственного за синтез муцина.

**Пробиотики** – промышленно выпускаемые лекарственные средства и биологически активные добавки, не содержащие живые микроорганизмы, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через стимуляцию роста и (или) активность представителей симбионтной микрофлоры организма. Пробиотики не подвергаются гидролизу пищеварительными ферментами ЖКТ человека, не всасываются в тонкой кишке, попадая в неизменном виде в толстую кишку, способны благотворно влиять на свойства кишечного эпителия за счет улучшения кровотока в ворсинчатых венах и пассивного транспорта кальция. Они оказывают благоприятное влияние на различные функции макроорганизма через селективную стимуляцию роста и/или размножения, метаболическую активность одного вида или определенной группы микроорганизмов, резистентных для кишечника, являются селективным субстратом для роста нормальной микрофлоры.

Пробиотическим эффектом обладает большое число соединений: олигосахариды (лактозула, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, рафиноза); пищевые волокна; растительные и микробные экстракты (дрожжевой, морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный); ферменты (протеазы сахаромикетов  $\beta$ -галактозидазы микробного происхождения); полисахариды (пектины, декстрин, инулин); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота); экстракты различных водорослей.

Механизм действия пробиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов пробиотики гидролизуются с образованием летучих жирных кислот (масляной, уксусной, пропионовой). Указанные короткоцепочные жирные кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия. Они вступают в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника. Одновременно за счет их осмотического действия происходит увеличение фекальной массы, поскольку пробиотики обеспечивают преимущественный рост сахаролитической флоры.

Пребиотики назначают самостоятельно или на фоне приема пробиотиков и продолжают после отмены последних, не требуют строгих условий хранения и ограничения по времени терапии, не изменяют свою активность при воздействии агрессивных условий внутренней и внешней среды организма, селективно стимулируют рост собственной эндогенной микрофлоры и таким образом обеспечивают более стойкий клинико-бактериологический эффект.

Механизмы лечебного воздействия пребиотиков:

- муколитический эффект;
- репаративное действие;
- поддержание оптимальных значений pH;
- увеличение объема каловых масс;
- улучшение моторики кишечника;
- снижение газообразования;
- стимуляция синтеза витаминов группы В и витамина К;
- антибактериальный эффект (прямой и опосредованный) – через факторы неспецифической резистентности;
- бифидогенная активность;
- увеличение биомассы анаэробной нормофлоры;
- восстановление сбалансированной микробной популяции.

На сегодняшний день перспективным направлением гастроэнтерологии и клинического питания является использование так называемых балластных веществ или пищевых волокон. Термин «пищевые волокна» впервые ввел в научный обиход Е.Н. Hipsley в 1953 году. Наиболее оптимальным следует считать следующее определение: пищевые волокна – сумма полисахаридов и лигнина, которые не перевариваются эндогенными секретами желудочно-кишечного тракта человека (Н.С. Trowell, D.P. Burkitt, 1987 год).

## **Классификация пищевых волокон.**

По химическому строению: а) Полисахариды: целлюлоза и ее дериваты, гемицеллюлоза, пектины, камеди, слизи – гуар и др. б) Неуглеводные пищевые волокна – лигнин.

По сырьевым источникам: а) Традиционные: пищевые волокна злаковых, бобовых растений, овощей, корнеплодов, фруктов, ягод, цитрусовых, орехов, грибов, водорослей. б) Нетрадиционные: пищевые волокна лиственной и хвойной древесины, стеблей злаков, тростника, трав.

По методам выделения из сырья: а) Неочищенные, очищенные в нейтральной среде пищевые волокна. б) Очищенные в кислой среде. в) Очищенные в нейтральной и кислой средах. г) Очищенные ферментами.

По водорастворимости: а) Водорастворимые: пектин, камеди, слизи, некоторые дериваты целлюлозы. б) Водонерастворимые: целлюлоза, лигнин.

По степени микробной ферментации в толстой кишке: а) Почти (или) полностью ферментируемые: пектин, камеди, слизи, гемицеллюлозы. б) Частично ферментируемые: целлюлоза, гемицеллюлоза. в) Неферментируемые: лигнин.

Лекарственный препарат Мукофальк – уникальный по составу пищевых волокон пребиотик, который состоит из оболочки семян подорожника овального, известных также как псиллиум.

Мукофальк выпускается в форме гранул для приготовления суспензии и состоит в основном из эпидермиса, где концентрируется 20–30% слизеподобных веществ. Из всех видов растительных объем-формирующих растворимых волокон семена *Plantago ovata* обладают наибольшей способностью абсорбировать воду. Гидрофильные пищевые волокна оболочки семян *Plantago ovata* не расщепляются ферментами тонкой кишки, достигая толстой кишки в неизменном виде, где и оказывают свое действие.

Псиллиум состоит в основном из углеводов (> 90%) и, кроме того, содержит небольшое количество растительных белков (3–4%), минеральных и иных компонентов (3–4%). На 85% псиллиум состоит из растворимых пищевых волокон, таких как камеди (гумми), слизи, часть гемицеллюлозы. Основным действующим компонентом – слизеподобный гидроколлоид, представляющий собой арабиноксилан, обладающий крайне высоким показателем набухаемости и водоудержания.

Терапевтические эффекты Мукофалька выражены в уникальном сочетании различных фракций пищевых волокон. Выделены три основные фракции оболочки семян *Plantago ovata*, отвечающие практически за весь углеводный состав и составляющие около 0% всей массы псиллиума:

- Фракция А (15–20%) – нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями фракция является своего рода балластным веществом, которое нормализует моторику кишечника, а также влияет на осмотическое давление, привлекая жидкость в просвете кишки и формируя объем кишечного содержимого.
- Фракция В – активная гель-формирующая, частично ферментируемая, отвечает за послабляющее действие препарата, увеличивая объем содержимого кишечника (за счет связывания воды), обеспечивая размягчение стула, физиологическую смазку стенки кишечника и скольжения каловых масс, обеспечивает гипополипидемический эффект, связывая желчные кислоты и повышая их экскрецию с калом, оказывает закрепляющее действие при диарее, адсорбируя экзо- и эндотоксины, трансформируя жидкое содержимое кишечника в более вязкую массу и увеличивая в таких случаях время транзита по кишечнику.
- Фракция С – быстроферментируемая фракция замедляет постпрандиальную эвакуацию из желудка и обладает выраженными пребиотическими свойствами. Происходит стимуляция роста бифидо- и лактобактерий и образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

Именно комбинацией различных механизмов действия фракций псиллиума и обусловлена уникальность терапевтических эффектов Мукофалька: антидиарейное действие, слабительное действие, противовоспалительное действие, антигиперлипидемическое действие и пребиотический эффект. Все эти эффекты достигаются путем разного правильного дозирования препарата.



## **Мукофальк: режимы терапии:**

<b>Показание</b>	<b>Доза, длительность курса</b>
Слабительное действие	3–6 пакетиков ежедневно, один месяц и более (для лечения хронического запора)
Дивертикулярная болезнь	2–4 пакетика ежедневно, постоянно
Антидиарейное действие (антитоксическое)	1–3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе
Антигиперлипидемическое действие	3 пакетика ежедневно, одновременно с пищей, постоянно
Пребиотическое действие	1 пакетик ежедневно, один месяц и более
В качестве элемента сбалансированной диеты (гарантированная доза пищевых волокон)	2–3 пакетика ежедневно, постоянно

Основные показания к применению Мукофалька:

- хронический запор (в том числе при беременности и после родов);
- синдром раздраженного кишечника;
- дивертикулярная болезнь;
- геморрой и трещины анального прохода, послеоперационный период (для размягчения консистенции кала);
- диарея (поддерживающая терапия);
- повышенный уровень холестерина в крови;
- язвенный колит и болезнь Крона;
- дисбиоз (дисбактериоз) кишечника;
- в составе комплексной терапии при алиментарном ожирении.

Для коррекции дисбиоза кишечника также используются синбиотики – комплексные препараты, относящиеся к стимуляторам микрофлоры, состоящие из пре- и пробиотиков, что обеспечивает усиление их благотворных эффектов. Часто это биологически активные добавки, входящие в состав функционального питания, обогащенные одним или несколькими штаммами представителей родов *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium*.

Одним из направлений коррекции нарушений кишечного микробиоценоза является использование симбиотиков – состоящих из комбинации живых микроорганизмов.

Существующие широко известные препараты для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника обычно используются в лиофилизированном виде, что затрудняет быстрое размножение бактерий и уменьшает их антагонистическую активность.

У больных хроническими заболеваниями печени при значительном избыточном росте условно-патогенного или патогенного возбудителя, может возникнуть необходимость в проведении селективной деконтоминации. С этой целью показано использование бактериофагов («пожиратели бактерий»), способных избирательно уни-

чтожать патогенный вид бактерий. Бактериофаги выгодно отличаются тем, что не вызывают побочных токсических или аллергических реакций. Препараты бактериофага, обычно назначают внутрь сроком от 7 до 30–40 дней в зависимости от вида фага и клинической ситуации. Следует иметь в виду, что препараты бактериофагов чувствительны к температурным условиям, поэтому хранение указанных препаратов требует соблюдения указанных условий. Перспективным в гепатологии является использование не цельных живых, а фагов, концентрированных его компонентов.

В лечении дисбиоза у больных хроническими заболеваниями печени показаны кишечные антисептики. Их выбор, дозы и схем приема зависят от состава условно-патогенной флоры. При наличии избыточного роста условно-патогенных энтеробактерий (протей, патогенных штаммов кишечной палочки), чаще используют производные 5-нитрофурана (Эрсефурил) или 8-оксихинолина (Интетрикс). Препараты применяют курсами от 7 до 10 дней. При повышенном росте условно-патогенных клостридий могут быть использованы производные имидазола (Тинидазол). При избыточном росте грибов рода *Candida* целесообразно использование препарат натамицин (Пимафуцин). Следует помнить, что использование для коррекции дисбиоза у больных хроническими заболеваниями печени антибактериальных препаратов следует очень осторожно. Они показаны только при сохраненной функции печени, наличии патогенной микрофлоры кишечника или при симптомах системного инфекционного процесса.

К симптоматическим средствам, адсорбирующим болезнетворные бактерии и продукты их жизнедеятельности (токсины) относятся энтеросорбенты. Доказано, что адсорбционные свойства сорбентов реализуются благодаря наличию в них пористой структуры, обладающей активной поверхностью. Помимо бактерий, сорбенты также извлекают из желудочно-кишечного тракта различные вещества — азотистые шлаки, продукты метаболизма углеводов, ароматические и свободные жирные кислоты и др. Среди энтеросорбентов при дисбиозе у больных хроническими заболеваниями печени чаще используются Энтеросгель, Биосорб-Бифидум, Смекта, Полифепан, Фильтрум, Лактофильтрум и др.

Хронические заболевания печени занимают существенное место среди причин заболеваемости, нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения. Нарушения кишечной микрофлоры встречаются у большинства больных хроническими гепатитами, у таких пациентов имеет место нарушение пристеночного пищеварения, недостаточный синтез витаминов группы В, образование токсичных веществ, повышение проницаемости стенок кишечника для патогенных бактерий, микро- и макромолекул, различные нарушения иммунитета, и как итог, взаимоотноаггосающее поражение кишечника и печени.

Препараты на основе живых микроорганизмов не всегда могут обеспечить восстановление и поддержание оптимального состояния кишечного микробиоценоза вследствие инактивации при хранении, невысокой исходной концентрации микроорганизмов в препарате, инактивации в желудке, тонкой кишке, возможности воздействия лишь на отдельные звенья микробиоценоза, неспособности экзогенно введенных

микроорганизмов длительно сохраняться в кишечнике человека. Несмотря на имеющийся опыт применения различных препаратов для лечения дисбактериоза кишечника, остается мало изученным влияние комплексной про-пребиотической терапии на состояние кишечного микробиоценоза и клиническое течение заболевания.

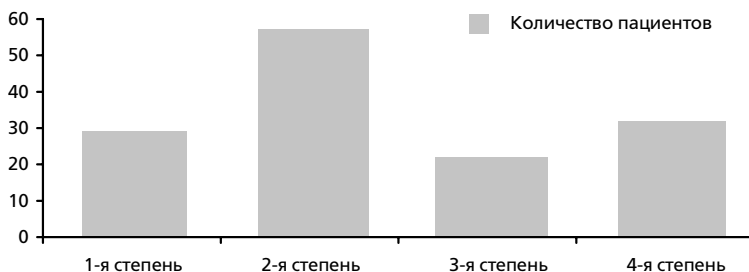
До настоящего времени недостаточно изученными является частота встречаемости и степень выраженности кишечного дисбактериоза у больных хроническими заболеваниями печени, роль изменений нормального микробиоценоза кишечника в развитии основных клинических проявлений, влияние последних на состояние кишечной микрофлоры, а также динамику и направленность указанных изменений на фоне лечения.

Нами, на кафедре внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии ФПК, СПбГМА им. И.И. Мечникова, было обследовано 140 больных хроническим гепатитом (ХГ), средний возраст которых составил  $42,7 \pm 11,5$  года. Соотношение мужчин и женщин среди больных было 52,1% и 47,9% (73 и 67 человек соответственно). Средний возраст мужчин составил  $40,7 \pm 12,3$  года, женщин –  $44,3 \pm 10,8$  года. Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включались только европеоиды. Контролем служили 30 практически здоровых лиц, 18 мужчин и 12 женщин.

**Таблица 1. Распределение больных ХГ в зависимости от этиологии заболевания, n (%)**

Этиология	Количество больных (%)
Хронический гепатит В	32 (22,9)
Хронический гепатит С	28 (20,0)
Хронический гепатит В+С	29 (20,7)
Алкогольный гепатит	25 (17,9)
Неалкогольный стеатогепатит	26 (18,5)
Всего	140 (100,0)

Исследованиями установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза (КМ) выявлялись у всех обследованных. При этом исследуемые были распределены на четыре группы: больные ХГ с дисбиозом 1 степени – 29 человек (20,7 %), 2 степени – 57 человек (40,7%), 3 степени – 22 человека (15,7%), 4 степени – 32 человека (22,9%). Таким образом, из четырёх степеней дисбактериоза у больных ХГ приоритетное значение имела вторая степень.



*Распределение нарушений кишечного микробиоценоза*

У всех пациентов с поражением печени отмечалось уменьшение содержания анаэробных микроорганизмов (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, пептострептококков, эубактерий), относящихся к симбионтным микроорганизмам на 2–3 порядка ниже по сравнению с существующими нормативами.

На этом фоне наблюдается повышенное содержание условно-патогенных аэробных микроорганизмов (лактозоотрицательных эшерихий, клебсиелл и энтеробактерий, стафилококков, аэробных бацилл и дрожжеподобных грибов) в среднем до уровня 4–5 КОЕ/г. Количество нормальной кишечной палочки находилось в границах допустимых значений, а содержание энтерококков оказалось несколько сниженным.

**Таблица 2. Степень дисбиоза у больных ХГ в зависимости от этиологии заболевания, n (%)**

Этиология	Степень дисбиоза			
	I	II	III	IV
Вирус гепатита В (n=32)	6 (18,8)	14 (43,8)	5 (15,6)	7 (21,8)
Вирус гепатита С (n=28)	3 (10,7)	13 (46,4)	4 (14,3)	8 (28,6)
Вирус гепатита В+С (n=29)	4 (13,8)	15 (51,7)	4 (13,8)	6 (20,7)
Алкогольный гепатит (n=25)	5 (20,0)	9 (36,0)	5 (20,0)	6 (24,0)
Стеатогепатит (n=26)	7 (27,0)	8 (30,8)	6 (23,0)	5 (19,2)
Всего: 140	25 (17,9)	59 (42,1)	24 (17,1)	32 (22,9)

Дисбиоз 1-й степени наиболее часто выявлялся у больных ХВГВ – 18,8% и алкогольным гепатитом – 27%. Подобная закономерность установлена и у исследуемых со 2-й и 3-й степенью нарушения кишечного микробиоциноза: ХВГВ – у 43,8% и 15,6% больных, ХГ алкогольной этиологии – у 36% и 20% соответственно. При дисбиозе 1-й и 2-й степени преобладали пациенты с небольшой (до 5 лет) длительностью заболевания (61,1% и 72,9%) в то же время почти у всех пациентов с нарушением 3-й и 4-й степени длительность заболевания составляла более 5 лет.

Установлено, что наибольшее количество корреляционные взаимосвязи с другими микроорганизмами, колонизирующими толстую кишку, было характерно для бактероидов. Имелась положительная корреляционная связь между концентрацией бифидо- ( $r=0,63$ ;  $p<0,01$ ) и лактобактерий ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), что может быть обусловлено наличием общих механизмов регуляции их численности. В то же время, увеличение количества бактероидов, бифидо- и лактобактерий, эшерихий с нормальной активностью сочеталось со снижением содержания гемолитических микроорганизмов, протея, условно-патогенной микрофлоры, стафилококков и дрожжеподобных грибов.

При анализе жалоб пациентов было выявлено, что наиболее частыми клиническими признаками дисбиоза у больных хроническими заболеваниями печени являются болевой синдром (ноющая боль в разных отделах живота), расстройства стула (диарея, запоры или чередование изменений качества стула), метеоризм, симптомы полигиповитаминоза и мальдигестии.

Было отмечено, что боль в правом подреберье увеличивалась по мере прогрессирования нарушений микробиоты, что может быть обусловлено растяжением фиброзной капсулы печени, а также расстройствами в билиарной системе. Данное явление обусловлено усилением дисбиотических процессов и нарушением функции кишечника, на фоне прогрессирующего нарушения детоксицирующей функции печени.

**Таблица 3. Особенности клиничко-лабораторных проявлений у больных ХГ в зависимости от степени дисбиоза кишечника, n (%)**

Клинические признаки	Степень дисбактериоза			
	I (n=25)	II (n=59)	III (n=24)	IV (n=32)
Боль в эпигастрии	9 (36,0)	21 (35,6)	8 (33,3)	15 (46,9)
Боль в правом подреберье	5 (20,0)	32 (54,2)	9 (37,5)	14 (43,8)
Боль вокруг пупка	1 (4,0)	28 (47,5)	6 (25,0)	18 (56,2)
Разлитая боль по всему животу	7 (28,0)	19 (32,2)	9 (37,5)	19 (59,4)
Снижение аппетита	10 (40,0)	45 (76,3)	13 (54,2)	11 (34,4)
Отрыжка воздухом	3 (12,0)	12 (20,3)	5 (20,8)	10 (31,3)
Метеоризм (периодический)	7 (28,0)	20 (33,9)	10 (41,7)	19 (59,4)
Постоянный метеоризм	1 (4,0)	7 (11,9)	7 (29,7)	14 (43,8)
Диарея	1 (4,0)	10 (16,9)	5 (20,8)	9 (28,1)
Неустойчивый стул	2 (8,0)	18 (30,5)	8 (33,3)	7 (21,8)
Печеночные знаки	5 (20,0)	29 (49,1)	11 (45,8)	9 (28,1)
Гепатомегалия	6 (24,0)	21 (35,6)	8 (33,3)	11 (34,4)
Спленомегалия	—	11 (18,6)	5 (20,8)	9 (28,1)
Болезненная пальпация эпигастральной области	13 (52,0)	24 (40,7)	9 (37,5)	13 (40,6)
Болезненная пальпация в правом подреберье	12 (48,0)	29 (49,1)	9 (37,5)	18 (56,2)
Болезненность в холедохо-панкреатической зоне	7 (28,0)	27 (45,8)	5 (20,8)	13 (40,6)
Болезненность в окологупочной области	6 (24,0)	21 (35,6)	11 (45,8)	8 (25,0)
Шум плеска при пальпации слепой кишки	6 (24,0)	23 (39,0)	10 (41,7)	5 (15,6)
Астеновегетативный синдром	7(28,0)	30 (50,8)	11 (45,8)	7 ( 21,8)
Холестатический синдром	9 (36,0)	26 (44,1)	9 (37,5)	9 (28,1)

По мере увеличения степени дисбиоза наблюдалось прогрессирующее нарастание жалоб на метеоризм, отсутствие аппетита, абдоминальных болей, отмечалось изменение характера стула. Чаще всего пациентов с нарастанием степени дисбиоза беспокои-

ло послабление стула с болевými ощущениями в проекции толстой кишки. Наиболее часто диарея выявлялась у лиц с дисбиозом 4-й степени. С нарастанием степени дисбиотических нарушений достоверно ухудшались данные объективного статуса: чаще выявлялась болезненность в правом подреберье, увеличение печени и селезенки.

У всех исследуемых преобладали проявления астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость, сонливость), снижение аппетита. Указанное явление позволяло отнести эти синдромы к одним из наиболее частых, но неспецифичных проявлений дисбиоза при хронических заболеваниях печени.

Отмечалась связь между изменением микробиоциноза кишечника и психологическими особенностями больных хроническим гепатитом. *E. coli* с нормальной ферментативной активностью было меньше при выраженных депрессивных расстройствах по шкале Цунга ( $r = 40, p < 0,05$ ). Уровень гемолитических микроорганизмов сочетался с повышением выраженности тревоги ( $r = 0,42, p < 0,05$ ) по шкале тревоги и депрессии. Имела место четко очерченная тенденция в отношении сочетания уровня гемолитических микроорганизмов с повышением депрессивных проявлений ( $r = 0,38, p < 0,05$ ) по госпитальной шкале тревоги и депрессии и шкале Цунга ( $r = 0,40, p < 0,05$ ).

В лейкоцитарной формуле крови исследуемых наблюдалось наличие умеренного сдвига влево за счет увеличения содержания палочкоядерных лейкоцитов в группе пациентов с дисбиозом 4-й степени ( $0,3 \pm 0,04 \times 10^9 / \text{л}$ ), что значимо превышало показатели при первой, второй и третьей степени. Количество сегментоядерных нейтрофилов достоверно различалось только между группами больных ХГ с КД 4-й ( $5,2 \pm 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ ) и 3-й ( $3,2 \pm 0,7 \times 10^9 / \text{л}$ ) степенью. Содержание лимфоцитов было выше у пациентов с ХГ с 4-й степенью КД ( $2,8 \pm 0,4 \times 10^9 / \text{л}$ ) чем при КД 3-й степени. По мере прогрессирования дисбиоза отмечалось значимое увеличение СОЭ от  $10,8 \pm 2,5$  и  $12,5 \pm 2,8$  мм/час (у лиц с ХГ с КД 1-й и 2-й степени) до  $28,7 \pm 5,1$  мм/час (при 4-й степени).

**Таблица 4. Биохимические показатели сыворотки крови у больных ХГ с КД, ( $m \pm n$ )**

Показатель	Степень дисбиоза				
	Контроль (n=30)	I (n=25)	II (n=59)	III (n=24)	IV (n=32)
АлАТ, Е/л	28,4±8,9	65,3±9,8*	94,3±12,7**	115,4±12,1	137,3±11,5****
АсАТ, Е/л	24,9±8,8	46,8±9,7	56,7±9,9	61,7±11,2	89,3±12,1****
Билиру мкмоль/л	14,8±4,9	21,4±5,1	39,1±8,2*	51,3±7,9	54,7±6,9
	3,8±2,0	4,9±1,6	15,1±5,1*	24,1±3,9	28,3±5,8
	14,1±2,3	15,1±4,2	22,1±5,2	25,1±6,9	37,2±4,7
ЩФ, Е/л	132,8±30,8	158,4±34,8	200,4±23,7	269,4±20,9***	297,4±18,4
ГТПП, Е/л	38,4±13,9	70,2±10,1*	139,4±10,5**	181,1±12,5****	220,2±6,9****
Альбумины, %	60,1±5,7	58,4±7,0	49,9±7,2	43,8±7,3	39,9±5,1
γглобулины, %	15,9±2,8	18,4±2,1	25,3±3,5**	26,9±3,3	27,2±3,2
ПТИ, %	94,1±5,4	82,4±5,5	79,6±5,1	70,9±6,9	69,1±7,8

- \* – Различия с группой больных ХГ с КД 1-й степени статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).
- \*\* – Различия с группой больных ХГ с КД 2-й степени статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).
- \*\*\* – Различия с группой больных ХГ с КД 3-й степени статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).
- \*\*\*\* – Различия с группой контроля статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Прогрессирование дисбиоза сопровождалось нарастанием уровня общего билирубина, его фракций, активности ЩФ и ГГТП. Уровень альбуминов у больных с дисбиозом 3-й степени был достоверно ниже, чем у лиц с 1-й степенью. В то же время, отмечалась большая выраженность синдрома иммунного воспаления за счет достоверного увеличения содержания  $\gamma$ -глобулинов и иммуноглобулинов у пациентов со 2-й и 3-й степенями КД, чем у больных с 1-й степенью дисбиоза, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета.

У больных ХГ по мере нарастания степени кишечного дисбиоза наблюдалось снижение протромбинового индекса, усугублялись изменения в показателях липидограммы.

При анализе взаимозависимостей между содержанием различных групп микроорганизмов в толстой кишке и некоторыми лабораторными данными установлено, что показатели красной крови были прямо пропорциональны численности бактериоидов, лактобактерий и обратно пропорциональны содержанию условно-патогенной микрофлоры и дрожжеподобных грибов. Регистрировалась обратная связь между количеством лейкоцитов, уровнем СОЭ с численностью бактериоидов ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ) и ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,01$ ), а также прямая связь с содержанием протей ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) и ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ). Уровень гамма-глобулинов находился в прямой зависимости от концентрации гемолитической микрофлоры ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и обратной от содержания бактериоидов ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ) и лактобактерий ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленная зависимость была также характерна и для тимоловой пробы. Установлена обратная связь активности АлАТ с численностью бифидобактерий ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ) и бактериоидов ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и прямая – с содержанием гемолитических микроорганизмов ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) и условно патогенной микрофлоры ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Активность АсАТ была прямо пропорциональна концентрации условно патогенной микрофлоры ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) и обратно пропорциональна численности бифидобактерий ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ), бактериоидов ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ) и эшерихий с нормальной активностью ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Содержание билирубина было значимо связано с численностью бифидобактерий ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ), гемолитических микроорганизмов ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ), условно-патогенной микрофлоры ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), стафилококков ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) и дрожжеподобных грибов ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ). При этом активность ЩФ коррелировала с содержанием бифидобактерий ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ), эшерихий с нормальной активностью ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ), условно-патогенной флоры ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ).

Выявлена зависимость между содержанием отдельных представителей микробиоты (прежде всего бактериоидов) и некоторыми клиническими и лабораторными при-

знаками. По мере увеличения возраста пациентов регистрировался рост содержания условно-патогенной микрофлоры ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ) и снижение количества бактериоидов ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ). Проявления астеновегетативного синдрома ассоциировались с концентрацией гемолитических микроорганизмов и условно патогенной микрофлоры ( $r=0,39$  и  $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ). Нарастание частоты проявлений диспепсического синдрома было связано со снижением численности бактериоидов и лактобактерий ( $r=-0,53$  и  $r=-0,5$ ;  $p<0,05$ ). Наличие гепатомегалии сочеталось со снижением содержания бактериоидов ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ), бифидо- ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ) и лактобактерий ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ) увеличением концентрации гемолитических ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), условно-патогенных микроорганизмов ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ) и дрожжеподобных грибов ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ).

**Лечебные мероприятия** у больных хроническим гепатитом с проявлениями дисбиоза целесообразно проводить по нескольким направлениям, ведущими из которых являются – этиотропная терапия основного заболевания, восстановление нарушенных метаболических функций, активизация клеток системы мононуклеарных фагоцитов синусоидов, коррекция дисбиоза толстой кишки. Для достижения положительного клинического эффекта целесообразно оптимизировать процессы синтеза и секреции желчи, а также ее поступление в кишечник.

Все обследуемые пациенты были разделены на 2 группы, равноценные по полу, возрасту, степени дисбиотических нарушений в разных нозологических группах.

С целью коррекции метаболических нарушений, пациентам обеих групп назначался двухнедельный курс инфузионной терапии, включающей: глюкозу, 5% раствор, – ежедневно внутривенно капельно – 500,0, тиамин бромид (витамин В<sub>1</sub>), 3% раствор, – ежедневно внутримышечно – 2,0, пиридоксин гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>), 5% раствор, – ежедневно внутримышечно – 2,0, аскорбиновую кислоту (витамин С), 5% раствор, – ежедневно внутривенно струйно – 5,0. Внутрь назначался гепатопротектор, из группы эссенциальных фосфолипидов, по стандартной схеме в течение 2 недель.

Программа лечения пациентов первой группы включала помимо традиционной метаболической терапии дополнительное назначение источника пищевых волокон – Мукофальк по 1 пакетику 2 раза в день в течение 1 месяца. Контрольное обследование проводилось через 3 и 6 месяцев.

В условиях проводимой терапии с использованием лекарственного препарата Мукофальк наблюдалось повышение количества бифидобактерий ( $p<0,05$ ) и лактобактерий ( $p<0,05$ ). Тогда как количество атипичных форм кишечной палочки ( $p<0,05$ ) и условно-патогенных микроорганизмов либо не изменялось, либо имело тенденцию к уменьшению. В то же время, общепринятая терапия без использования препарата Мукофальк не выявила существенной динамики в нормализации микробиоты, а в ряде случаев имело место прогрессирование имевшихся ранее дисбиотических изменений. Возрастало количество условно-патогенной аэробной флоры: кишечной палочки с атипичными свойствами, условно-патогенных энтеробактерий ( $p<0,05$ ) и грибов Candida. Представительство главной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобактерий, полноценной кишечной палочки), напротив, прогрессивно снижалось.



По результатам проведенного наблюдения было установлено, что на фоне лечения в наблюдаемых группах изменялся удельный вес различных степеней дисбиоза (рис. 3).

**Таблица 5. Показатели микробиоты кишечника у больных ХГ на фоне лечения Мукофальком.**

Показатели	Основная группа, n=68		p	Группа сравнения, n=72		p
	до	после		до	после	
Бифидобактерии	6,78±0,25	7,81±0,21	p<0,05	6,79±0,28	6,81±0,42	p>0,05
Лактобактерии	6,13±0,26	7,41±0,21	p<0,05	6,18±0,35	6,17±1,05	p>0,05
Бактероиды	6,11±0,31	6,59±0,24	p<0,05	6,19±0,45	6,18±0,39	p>0,05
Энтерококки	5,89±0,42	6,55±0,23	p<0,05	5,81±0,48	5,64±0,76	p>0,05
Кишечные палочки с норм. фермент. актив.	3,51±0,63	3,59±0,27	p<0,05	3,54±0,72	3,49±1,12	p>0,05
Кишечные палочки со снижен. фермент. актив	5,58±0,35	6,24±0,11	p<0,05	5,67±0,41	5,89±0,34	p>0,05
Стафилококки	2,8±0,36	2,08±0,29	p<0,05	2,63±0,60	2,52±0,48	p>0,05
Грибы рода Candida	1,50±0,29	0,58±0,24	p<0,05	1,47±0,34	1,63±0,69	p>0,05

Как следует из таблицы 5, в первой группе выраженность кишечного дисбиоза уменьшалась на фоне лечения, а к 6 месяцам число лиц без проявлений дисбиоза (24,8%) было достоверно выше, чем во второй группе (3,4%). Количество больных хроническим гепатитом с дисбиозом 1-й степени, дополнительно получавших Мукофальк, было значимо больше по сравнению с лицами второй группы как через 3 месяца (21,3%) против (15,9%), так и через 6 месяцев (44,8%) против (24,7%). Подобная тенденция была характерна и для лиц с дисбиозом 2-й и 3-й степени. В то же время число больных ХГ с КД 4-й степени закономерно уменьшалось на фоне приема Мукофалька и значимо отличалось как через 3 месяца (24,7%) в первой группе, (28,3%) – во второй, так и через 6 месяцев, когда дисбиоз 4-й степени не определялся при приеме Мукофалька, но сохранялся у пациентов, не получавших пребиотическую терапию – 24%.

У больных первой группы к моменту окончания лечения клиническая симптоматика в целом регрессировала значительно быстрее, по сравнению с пациентами, не получавшими препарат Мукофальк. У больных ХГ, дополнительно получавших Мукофальк, проявления болевого абдоминального, диспепсического и холестатического синдрома выявлялись достоверно реже, чем у пациентов второй группы.

У всех исследуемых отмечалась умеренная тенденция к снижению активности АлАТ ( $p<0,05$ ) и АсАТ ( $p<0,05$ ).

На фоне лечения снижалось содержание общего, прямого и непрямого билирубина, однако более выраженная динамика регистрировалась у пациентов, дополни-

тельно получавших Мукофальк. При этом уровень общего и прямого билирубина у больных первой группы был значительно ниже, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию.

Существенно снижалась активность ГГТП и ЩФ. Так, активность ГГТП через 3 и 6 месяцев у больных, дополнительно получавших Мукофальк, по сравнению с пациентами второй группы, была достоверно ниже и составляла  $61,4 \pm 15,8$  Е/л против  $112,9 \pm 27,5$  Е/л и  $45,4 \pm 16,2$  против  $108,9 \pm 29,3$  Е/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что активность ЩФ также снижалась в ходе исследования, значимые различия между первой и второй группой больных были достигнуты только к 6 месяцам:  $148,7 \pm 28,5$  Е/л против  $241,4 \pm 58,9$  Е/л ( $p < 0,05$ ).

У больных ХГ первой группы в ходе лечения содержание  $\gamma$ -глобулинов, уровень тимоловой пробы снижались, а показатели сулемовой пробы напротив возрастали, чего не отмечалось во второй группе. К моменту окончания лечения (6 месяцев) регистрировались достоверные различия между больными ХГ, дополнительно получавшими Мукофальк и пациентами, принимавшими стандартную терапию по содержанию  $\gamma$ -глобулинов, уровню тимоловой и сулемовой пробы.

По результатам исследования установлены достоверные отличия между содержанием ЛПВП у больных ХГ первой и второй группы через 3 и 6 месяцев:  $36,5 \pm 3,9$  против  $27,2 \pm 3,5$  мг % ( $p < 0,05$ ) и  $42,4 \pm 4,7$  против  $25,7 \pm 3,9$  мг % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Указанный факт реализовывался достоверно меньшим значением коэффициента атерогенности ( $p < 0,05$ ).

Применение источника пищевых волокон из оболочки семян подорожника овально-го – лекарственного препарата Мукофальк – у исследуемых больных благоприятно отражалось на показателях периферической крови: содержание нейтрофилов, уровень СОЭ у больных ХГ из опытной группы было достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших Мукофальк, наблюдалось увеличение абсолютного количества лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), моноцитов ( $p < 0,05$ ), повышалась их активность, оцениваемая в НСТ-тесте ( $p < 0,05$ ).

## Способ применения препарата Мукофальк.

Важно подчеркнуть, что при применении Мукофалька не требуется превышать физиологическую норму приема жидкости в день (2,0–2,5 литра всей жидкости в день). В том случае, если речь идет о лечении запора, то в рамках общего подхода к терапии запоров рекомендуется принимать больше жидкости, чем обычно.



Возможны два способа применения Мукофалька:

Один пакетик Мукофалька растворяется в стакане холодной воды (150 мл), размешивается и выпивается. При лечении запора при необходимости пациент может принять еще один стакан воды.

Мукофальк растворяется в стакане (в данном случае можно теплой) воды и выставляется до образования желе (одна доза Мукофалька полностью адсорбирует 150 мл воды; 1 г псиллиума в составе препарата связывает 30 мл воды), затем съедается в виде желеобразной массы.

Кроме того, Мукофальк можно растворять не только в воде, но и в другой жидкости (кефире, молоке, питьевом йогурте, минеральной воде, соках и т.д.).

## **Заключение.**

Таким образом, механизм лечебного действия препарата Мукофальк у больных хроническими заболеваниями печени обусловлен оптимизацией микрофлоры кишечника, снижением уровня эндотоксинов, уменьшением клинических симптомов основного заболевания, регрессии лабораторных и морфологических его проявлений.

Рекомендуемая дозировка препарата Мукофальк в качестве пребиотического действия в лечении больных хроническими заболеваниями печени составляет 1–2 пакетика в день в течение одного месяца и более.

## Список рекомендуемой литературы:

1. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Тер. архив, 2001, № 2, с. 67–72.
2. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб: Питер, 2000. – 224 с.
3. Богомоллов П.О., Петраков А.В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков. *Consilium medicum* 2006. т. 7, 8, с. 18–20.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии (методическое пособие). – М., 2000. – 16 с.
5. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Захарченко М.М., Матюшенко К. В. Системные эффекты коррекции микробиоциноза человека. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2004, 2(12).
6. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. – Казань, 2003. – 86 с.
7. Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. Применение про- и пребиотиков при дисбиозе кишечника у детей. Методическое пособие для врачей-педиатров. СПб. 2004. 23 с.
8. Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М.: Медгиз, 1955. 436 с.
9. Суворов А.Н. Применение пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии: Методические рекомендации. – СПб., 2004. 32 с.
10. Ткаченко Е.И. Успенский Ю.П. Питание, микробиоциноз и интеллект человека. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.
11. Шендеров Б.А., Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 11: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. – М.: издательство ГРАНТЬ, 1998. – 416 с.
12. Шендеров Б.А., Манвелова М.А. Функциональное питание и пробиотики: микрoэкологические аспекты// В помощь практикующему врачу. – М.: «Агар», 1997. – 24 с.