

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ № 3

«ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ»

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
для
клинических ординаторов, слушателей ФПДО

«Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского и дополнительного образования врачей».

ВЛАДИКАВКАЗ, 2019

Касохов Т.Б., Цораева З.А., Туриева С.В., Мазур А.И., Царёва А.А.

Дисбактериоз кишечника у детей: Учебное пособие. – 2019. - 184 с.

Авторы:

Касохов Т.Б. – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией детской патологии ИБМИ ВНИЦ РАН, заведующий кафедрой детских болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России;

Цораева З.А. – к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России;

Туриева С.В. – к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России;

Мазур А.И. – аспирант кафедры детских болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России;

Царёва А.А. – аспирант кафедры детских болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

Рецензенты:

С.М. Безроднова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПДО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России;

Э.В. Дудникова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

За долгие годы широкого применения антибактериальных препаратов в литературе появилось большое количество сообщений о различного рода проявлениях лекарственной болезни, одной из форм развития которой является **дисбактериоз** – подавление антибиотиками нормальной микрофлоры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и бурное развитие условно-патогенных бактерий.

Изучение дисбактериоза кишечника в настоящее время является одной из важнейших проблем кишечной патологии.

В настоящей работе особое внимание уделено вопросам лечения и профилактики дисбактериоза кишечника. Приведена характеристика современных высокоэффективных препаратов, предназначенных для профилактики и коррекции микроэкологии.

Данный труд адресован широкому кругу врачей, в первую очередь, педиатрам общего профиля.

Оглавление

Введение.....	7
Кишечная микрофлора в норме.....	7
Формирование кишечной микрофлоры.....	12
Этиология дисбактериоза кишечника.....	15
Патогенез дисбактериоза кишечника.....	17
Функции микрофлоры толстого кишечника.....	20
Характеристика микрофлоры кишечника.....	24
Микрофлора различных отделов ЖКТ.....	33
Классификация дисбактериоза по степеням.....	39
Классификация по стадиям.....	39
Клинические проявления дисбактериоза.....	40
Лабораторная диагностика дисбактериоза.....	49
Дифференциальный диагноз дисбактериоза и острых кишечных инфекций.....	54
Лечение дисбактериоза кишечника.....	55
Значение пробиотиков в регуляции кишечной микрофлоры и их классификация.....	66
Антибиотик-ассоциированная диарея.....	72
Алгоритм коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей в возрасте до одного года.....	89
Кандидоз кишечника и его коррекция.....	92
Показания к энтеросорбции.....	94
Профилактика дисбактериоза.....	97
Фитотерапия.....	103
Дисбактериоз и атопический дерматит.....	109
Связь микрофлоры кишечника с аллергическими заболеваниями.....	112
Рекомендации по питанию.....	117
Рекомендации по лечению функциональных нарушений ЖКТ.....	118
Хронические запоры.....	119
Воспалительные заболевания кишечника у детей.....	149

Тестовые задания.....	168
Клинические задачи.....	175
Рекомендуемая литература	180

Список сокращений

ИФН - интерферон

ЭГКП - энтерогеморрагические кишечные палочки

ЭИКП - энтероинвазивные кишечные палочки

ЭТПК - энтеротоксигенные кишечные палочки

КИП - комплексный иммуноглобулиновый препарат

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

БК - болезнь Крона

НЯК - неспецифический язвенный колит

УПМ – условно-патогенная микрофлора

АД – атопический дерматит

*Под дисбактериозом понимают
изменения
качественного и количественного
состава бактериальной флоры,
обусловленные
динамическим нарушением
микробиологии кишечника
в результате срыва адаптации,
нарушения защитных и компенсаторных
механизмов организма.*

Введение

За долгие годы широкого применения антибактериальных препаратов в литературе появилось большое количество сообщений различного рода проявлениях лекарственной болезни, одной из форм которой является дисбактериоз. Дисбактериоз - подавление антибиотиками нормальной микрофлоры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и бурное развитие условно-патогенных бактерий.

Изучение дисбактериоза кишечника в настоящее время является одной из важнейших проблем кишечной патологии.

Качественно и количественно измененная кишечная микрофлора становится источником интоксикации и сенсibilизации, отягощает патологические процессы в кишечнике, препятствует регенеративным процессам, представляет собой важное звено в сложной цепи хронизации заболеваний желудочно-кишечного тракта. Дисбактериоз кишечника может способствовать затяжному течению многих инфекций, стать причиной гнойно-септических заболеваний, вызвать снижение колонизационной резистентности пациента.

В настоящей работе представлены современные сведения о составе кишечной микрофлоры, большое внимание уделено роли нормальной микрофлоры кишечника, а также этиологии и патогенезу дисбактериоза. Дана подробная классификация синдрома комплекса, в которой приведены клинические формы и варианты течения дисбактериоза. Особое внимание уделено вопросам диагностики и лечения дисбактериоза кишечника. Приведена характеристика современных высокоэффективных препаратов, предназначенных для профилактики и коррекции нарушений микроэкологии.

Данный труд адресован широкому кругу врачей и в первую очередь педиатрам общего профиля.

Кишечная микрофлора в норме

Нормальная микрофлора нижних отделов тонкого и толстого кишечника - это совершенная экосистема, характеризующая одну из сторон гомеостаза, опре-

деляемую как эубиоз. Все микроорганизмы, заселяющие кишечник, подразделяются на три группы:

1. главную – представленную бифидобактериями и бактероидами;

2. сопутствующую - содержащую молочно-кислые и кишечные палочки, энтерококки;

3. остаточную - в виде (стафилококков, грибов и протей). До 90% микроорганизмов толстого кишечника составляют представители анаэробной флоры и, прежде всего, бифидобактерии. Преобладающим видом аэробной флоры является нормальная кишечная палочка, затем по частоте выделения и количеству следуют ацидофильные палочки и энтерококки. Стафилококки, грибы, протеи вовсе не выделяются даже при посеве на элективные среды или выделяются в небольших количествах.

У здорового человека, не принимавшего антибиотиков и химиопрепаратов, аэробная микрофлора на 90-95% представлена полноценной в ферментативном отношении кишечной палочкой. В 1,5% случаев обнаруживается кишечная палочка со сниженными ферментативными свойствами. Гемолизирующие эшерихии, как правило, в фекалиях здоровых людей не обнаруживаются. Лактозонегативные энтеробактерии обнаружены у 5,1% обследованных здоровых лиц. Энтерококк обнаружен у 20% взрослых людей. Негемолизирующий и гемолизирующий стафилококк выделяется у 1,5%-2,5% взрослых людей. Грибы рода кандиды, как правило, в посевах здоровых людей не определяются.

В анаэробной микрофлоре кишечника здорового человека облигатными являются бифидобактерии. Они обнаружены у 92,7% взрослых людей. При посевах фекалий в анаэробных условиях вырастает значительное количество бесспорных грамтрицательных палочек, которые объединены в группу **бактероидов**, составляющих от 25 до 43% нормальной микрофлоры.

Физиологическое значение нормальной микрофлоры толстой кишки определяется следующим: многие представители нормальной микрофлоры толстой кишки (кишечные палочки, энтерококки, бифидобактерии, ацидофильные палочки и некоторые другие) обладают выраженными антагонистическими свойствами

к другим микроорганизмам. В условиях нормально функционирующего кишечника они способны подавлять рост самых различных патогенных и условно-патогенных, а также непатогенных, но не свойственных нормальной микрофлоре кишечника микроорганизмов.

Нормальная микрофлора толстой кишки принимает участие в иммунных процессах. Малые количества эндотоксинов - липополисахароидов клеточных оболочек всех грамотрицательных бактерий - могут повышать чувствительность макроорганизма к бактериальному заражению родственными микробами, а также влиять на синтез иммунных тел к другим антигенам и способность к выработке секреторного IgA.

Расщепление непереваренных в тонком кишечнике пищевых веществ осуществляется ферментами бактерий толстого кишечника. При этом образуются различные амины, фенолы, органические кислоты и другие соединения. Токсические вещества, образующиеся в процессе микробного метаболизма (кадаверин, гистамин и другие амины), выводятся с мочой и в норме обычно не оказывают существенного влияния на организм. Однако, при дисбактериозе у детей повышенный уровень аминов крови может быть одной из причин ухудшения состояния.

Некоторые из аминов, например, гистамин и серотонин, в процессе эволюции включились в регуляторные системы. Так, гистамин контролирует секрецию соляной кислоты. Повышенная продукция гистамина бактериальной флорой может явиться причиной образования язвы желудка.

Экзо- и эндогенные липиды, не абсорбированные в тонком кишечнике, также подвергаются воздействиям со стороны кишечной микрофлоры. Ферментные системы микрофлоры дистального отдела кишечника участвуют в инактивировании биологически активных соединений, выделяющихся с пищеварительными соками (энтерокиназы и щелочной фосфатазы).

Кишечные бактерии способны метаболизировать жирные кислоты с образованием гидрокислот с длинной цепочкой углеродных атомов, таких, как гидростеариновая. Эта кислота химически сходна с рипинолеиновой кислотой - глав-

ным компонентом касторового масла. Она увеличивает секрецию воды в просвет кишки и может вызывать диарею.

Микрофлора кишечника играет важную роль в конечных этапах метаболизма холестерина и желчных кислот. Превращение холестерина в невсасываемый в толстой кишке стерин копростанол происходит при участии бактерий кишечника. Они также способны осуществлять глубокий гидролиз молекулы холестерина. Однако, наиболее важным путем катаболизма холестерина является его превращение в желчные кислоты, судьба которых в пищеварительном тракте также тесно связана с жизнедеятельностью кишечной микрофлоры.

Реабсорбция желчных кислот происходит в более дистальных отделах тонкого кишечника, чем абсорбция липидов. Здесь же под влиянием ферментов микрофлоры происходят изменения желчных кислот: деконъюгация, преобразование первичных желчных кислот в кетопроизводные холановой кислоты и желчные кислоты неизвестной структуры. Микроорганизмы влияют на различные стадии этих процессов.

В физиологических условиях от 80 до 95 % желчных кислот реабсорбируются, а остальные выделяются с фекалиями в виде бактериальных метаболитов. Их наличие в содержимом толстой кишки замедляет всасывание воды, препятствуя излишней дегидратации кала.

В дистальном отделе кишечника микрофлора осуществляет трансформацию билирубина в стеркобилин и уробилин. Однако, в условиях патологии (при заселении микроорганизмами верхних отделов тонкой кишки или при избыточном поступлении желчных и жирных кислот в толстую кишку) ферментативная деятельность микрофлоры становится одним из важных патогенетических механизмов нарушения всасывания в тонкой кишке и развития диареи.

Существенно, что определенная часть витаминов и незаменимых аминокислот, в которых нуждается организм, поступает за счет бактерий. Кишечная микрофлора синтезирует витамин К и витамины группы В.

Таким образом, можно выделить следующие основные функции нормальной микрофлоры кишечника:

- защитная – создание колонизационной резистентности, иммунологического барьера, активация иммунной системы;
- участие в процессах пищеварения (окончательное переваривание пищи, метаболизм пищеварительных ферментов и компонентов желчи);
- синтез витаминов, ферментов, антибиотических веществ;
- участие в регуляции моторики ЖКТ;
- поддержание постоянства биохимической среды ЖКТ;
- детоксикационная – гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов и т.д.

Из отрицательных свойств, нормальной микрофлоры кишечника необходимо отметить следующие:

- при определенных условиях она может выступать в качестве источника инфекции;
- оказывает сенсibiliзирующее действие на организм;
- обладает мутагенной активностью, является банком плазмид;
- имеет антикомплементарную и антиинтерфероновую активность.

Однако все эти отрицательные свойства реализуются только при нарушении равновесия в составе микрофлоры кишечника, поэтому так актуально поддержание ее нормального состава с первого до последнего дня жизни человека.

Микроорганизмы, вступающие в процессе жизнедеятельности с макроорганизмом, делятся на четыре группы. Первая группа включает в себя микроорганизмы, обнаружение которых носит случайный характер, так как они не способны к длительному пребыванию в организме человека. Ко второй группе относятся бактерии, входящие в состав облигатных представителей нормальной микрофлоры кишечника и играющие важную роль в активации метаболических процессов организма-хозяина и защиты его от инфекции. Наиболее типичные из них - бифидобактерии. Третья группа представлена микроорганизмами, достаточно часто встречающимися у здоровых людей. Это условно-патогенные микроорганизмы, которые большинство авторов относят к нормальной микрофлоре кишечника. Однако, в случае снижения резистентности макроорганизма, при изменениях со-

става микрофлоры эти условно-патогенные формы могут отягощать течение других заболеваний, или сами выступают в качестве этиологических факторов болезней. Большое значение имеет их удельный вес в микробиозе и соотношение их с микробами второй группы. Четвертую группу составляют возбудители инфекционных заболеваний.

Для определения состояния микрофлоры кишечника проводятся исследования качественного и количественного состава наиболее важных представителей микрофлоры, играющих роль во взаимодействии с макроорганизмом.

Формирование кишечной микрофлоры

В жизни ребенка можно выделить два важнейших момента, оказывающих исключительное влияние на бактериальную колонизацию кишечника: первый – его рождение; второй – когда ребенка отлучают от груди матери. Первичное заселение микрофлорой организма, стерильного до рождения, происходит в процессе родов бактериями родовых путей, а затем микрофлора формируется под влиянием окружающей ребенка внешней среды, и прежде всего при контакте с медицинским персоналом.

В настоящее время доказано, что формирование кишечной микрофлоры происходит в несколько этапов.

1 фаза (10–20 ч после рождения) – условно асептическая, начало заселения ребенка микроорганизмами. Характеризуется переходом ребенка из стерильных внутриутробных условий в условия постоянного контакта с многообразными микроорганизмами окружающей среды. На этом этапе при прохождении через родовые пути матери осуществляется первичная микробная контаминация ребенка за счет флоры влагалища. В нормальных условиях микрофлора влагалища у беременных в основном представлена *Lactobacillus acidophilus*, которые препятствуют развитию патогенных микробов. Микробиоценоз кишечника новорожденных детей в этот период находится в тесной связи с количественным и качественным состоянием микробиоценоза не только влагалища и кишечника матери, но и

госпитального окружения; микробиоценоз окружения способствует нормальному формированию микробиоценоза кишечника новорожденных или создает предпосылки для развития дисбактериоза.

При оперативном родоразрешении, когда плод минует родовые пути матери (кесарево сечение), значительно изменяется характер и качество первичной микробной колонизации ребенка и в последующем нарушается формирование микробиоценоза кишечника. Особенно выражено нарушение экологии кишечника у детей от повторного кесарева сечения, что можно объяснить, с одной стороны, максимально выраженными проявлениями хронической внутриутробной гипоксии (внутриутробная гипотрофия, морфофункциональная незрелость), а с другой стороны, отсутствием прохождения через родовые пути. Исходное “фоновое” состояние, по нашему мнению, влияет на собственную регуляторную деятельность. Процесс заселения микрофлорой у детей может также нарушаться, если будущая мать страдает патологией ЖКТ, дисбактериозом, имеет очаги хронической инфекции, во время беременности переносила гестоз. Существенное значение в становлении микробного пейзажа имеет также раннее и дородовое излитие околоплодных вод, проведение реанимационных мероприятий, время прикладывания ребенка к груди матери.

2 фаза – фаза первичной микробной колонизации ЖКТ (первые 3–5 дней жизни).

Общее количество бактерий через 48 ч после рождения составляет 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г испражнений и характеризуется заселением кишечника бактериями семейства Enterobacteriaceae, лактобактериями, стафилококками, энтерококками, вслед за ними появляются анаэробы (бифидобактерии и бактероиды). Бифидобактерии в кишечнике обнаруживаются уже в первые сутки в очень небольших количествах (10^1 – 10^2 КОЕ/г), а размножаться они начинают после того, как другие бактерии нормофлоры создадут для этого необходимые условия. Данный этап еще не характеризуется постоянством микрофлоры кишечника, а ее формирование определяется:

- временем первого прикладывания к груди матери;
- характером вскармливания (естественное, искусственное);

- степенью зрелости ребенка;
 - адекватностью функционирования его специфической и неспецифической защиты;
 - пребыванием совместно с матерью или отдельно;
 - состоянием здоровья матери и ребенка, сопутствующей терапией;
 - условиями окружающей среды (видовой микробный состав и степень обсемененности предметов ухода, обслуживающего персонала и т.д.).
- Особенностью формирования микрофлоры кишечника у доношенных детей является избыточное размножение в нем кишечных палочек, стафилококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в связи с чем они пока еще занимают доминирующее положение в биоценозе кишечника ребенка. Мать новорожденного в этот период может стать источником инфицирования для ребенка, так как после родов у нее отмечается оживление микрофлоры как в вагинальном секрете, так и в кишечнике. Это сопровождается развитием у матери дисбактериоза, связанного, по видимому, с перенесенным стрессом и наличием большой раневой поверхности (послеродовая матка). До сих пор существует мнение о том, что источником микробной колонизации для новорожденного являются только родовые пути матери. Однако в наших исследованиях, а также в работах О.В. Лебедевой показано, что значительное влияние на формирование микроэкологии кишечника новорожденного оказывает состояние микрофлоры кишечника матери. Нами установлена устойчивая положительная связь между уровнями бифидобактерий, гемолитических стрептококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida* в содержимом толстого кишечника у матерей и их детей независимо от способа родоразрешения. Это обуславливает необходимость корректировать микрофлору кишечника матери биопрепаратами не только во время беременности, но и после родов.

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о частых отклонениях в формировании микроэкологии кишечника у новорожденных, что проявляется поздним становлением бифидофлоры без каких-либо видимых нарушений здоровья ребенка. На 6–7-й день жизни более половины новорожденных имеют

дефицит бифидобактерий той или иной степени, который способствует заселению кишечника условно-патогенной микрофлорой (УПМ). Так, стафилококки обнаружены у 68% детей, энтеробактерии со сниженными ферментативными свойствами – у 50%, дрожжеподобные грибы рода *Candida* – у 42%, гемолитические энтеробактерии, протей – у 16 и 8% детей, клебсиеллы – у 89%.

3 фаза – стабилизации, когда бифидофлора становится основной в микробном пейзаже. Нами было показано, что у здорового новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, становление бифидо и лактофлоры с доминированием этих микроорганизмов в биоценозе кишечника происходит к 20-му дню жизни. К этому времени бифидо- и лактобактерии составляют 87–92%, а доля аэробных микроорганизмов не превышает 8–13%. У детей, родившихся при кесаревом сечении, в биоценозе кишечника до 20-го дня жизни отмечается преобладание УПМ и госпитальных штаммов, которые могут способствовать развитию дисбактериоза в дальнейшем.

Следует учитывать, что процесс стабилизации микрофлоры не ограничивается первыми 20 днями, а продолжается на протяжении всего первого года жизни.

Этиология дисбактериоза кишечника

Причина развития дисбактериоза может быть различной. Однако, ведущим фактором является снижение защитных механизмов, как результат основного заболевания, а также снижение местного иммунитета. Чаше дисбактериоз кишечника наблюдается у лиц пожилого возраста, что можно объяснить значительным снижением сопротивляемости организма. Старение организма человека сопровождается значительными изменениями микрофлоры кишечного тракта и свойств населяющих его микроорганизмов. Преобладание гнилостной и гноеродной флоры, ослабление ферментативной активности кишечной палочки и появление у нее патогенных свойств являются благоприятными факторами для развития дисбактериоза.

Дисбактериоз кишечника может развиваться и у детей раннего возраста, что связано с несовершенством защитных реакций организма. К развитию дисбактериоза наиболее часто приводят следующие факторы:

1. *Антибиотико - и химиотерапия.*

Большое значение имеет массовое и бесконтрольное использование антибиотиков, особенно антибиотиков широкого спектра действия, а также обоснованное употребление антибиотиков. Особенно большое значение имеет антибиотикотерапия у детей раннего возраста в критические периоды созревания иммунной системы.

2. *Профессиональный контакт с антибиотиками.*

3. *Острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта инфекционной и неинфекционной этиологии.* Основная роль при хронических воспалительных неинфекционных заболеваниях принадлежит условно-патогенным микроорганизмам, в основном относящимся к фекальной флоре.

4. *Изменение рациона питания, злоупотребление сахарозой.*

Микрофлора кишечника у взрослых людей, длительно находящихся на определенной диете, характеризуется некоторыми особенностями. Так, на фоне вегетарианской диеты с большим содержанием растительной клетчатки увеличивается количество энтерококков, колиформных бактерий, микробов, способствующих формированию местного иммунитета макроорганизма. Вегетарианская пища с большим содержанием углеводов приводит к увеличению лактобактерий, энтерококков и эубактерий. При значительном содержании в пищевом рационе животных белков, жиров и очищенных углеводов повышается уровень клостридий и бактероидов. Избыток животных жиров (до 60 %) обуславливает увеличение количества бактероидов и уменьшение числа бифидобактерий и энтерококков.

5. *Психический и физический стресс, тяжелые заболевания, оперативные вмешательства.*

6. *Экстремальные условия, которым подвергается человек при длительном пребывании в нехарактерных для него зонах (спелеологические, высокогорные, подводные, арктические и антарктические экспедиции).*

7. *Промышленные отходы и удобрения, загрязняющие окружающую среду*: пестициды, растворители, химические удобрения, соединения хрома и другие токсические соединения, микроорганизмы-продуценты и готовые продукты микробиологической промышленности.
8. *Применение цитостатиков, глюкокортикоидов и снижающих иммунорезистентность организма препаратов*.
9. *Различные иммунодефицитные состояния*, в том числе онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, гастроинтестинальный лучевой синдром.
10. *Воздействие ионизирующей радиации*.
11. *Анатомо-физиологические нарушения кишечника*: анатомические аномалии, осложнения во время операций на желудочно-кишечном тракте, нарушения кишечной моторики, нарушения всасывания питательных веществ. В результате нарушенных процессов переваривания и всасывания питательных веществ создаются благоприятные условия для выраженной пролиферации микроорганизмов.
12. *Желудочно-кишечные кровотечения*.
13. *Голодание*.
14. *Авитаминоз*.
15. *Ожоговая болезнь*.
16. *Аллергические реакции* (особенно пищевая аллергия).
17. *Ферментопатии*. Состояния проявляются ферментативной недостаточностью (первичной и вторичной) и непереносимостью различных продуктов питания, например, цельного молока (лактазная недостаточность), злаков (глутеиновая недостаточность), грибов (тригалозная недостаточность).

Патогенез дисбактериоза кишечника

Организм человека, его кишечная микрофлора, связаны метаболическими процессами в единую экосистему.

Несмотря на воздействия на организм человека различных факторов внешней среды, состав микрофлоры нижних отделов тонкого и толстого кишечника отно-

сительно постоянен. Однако в ряде случаев эти воздействия могут приводить к изменению состава микрофлоры и развитию кишечного дисбактериоза. Нарушение микрофлоры кишечника (дисбактериоз) выявляется в 75-90% случаев острых и хронических гастроэнтерологических заболеваний. Любое оперативное вмешательство в этой области усугубляет явления дисбактериоза, особенно в раннем послеоперационном периоде. Аллергические проявления в виде нейродермита, экземы, аллергического дерматита наблюдаются у 80% взрослых, 93-98% детей с нарушенным кишечным биоценозом, а также у больных, длительно получавших антибактериальную, гормональную и лучевую терапию. Дисбактериоз кишечника развивается практически у всех детей с острой кишечной инфекцией.

При дефиците бифидобактерий кишечник начинает заселяться условно-патогенной микрофлорой (клебсиеллами, протеем, цитробактериями, клостридиями, стафилококком и др.), которая на фоне сниженной резистентности организма может привести к развитию эндогенной и септической инфекции.

При развитии кишечного дисбактериоза довольно часто происходит значительное уменьшение или даже полное исчезновение основных бактериальных симбионтов кишечника - бифидобактерий, молочнокислых и кишечных палочек. Общее количество микроорганизмов при этом чаще всего увеличено за счет сопутствующей пролиферации (энтерококки, клостридии) или появления остаточной микрофлоры (стафилококки, дрожжеподобные грибы, протей). Происходят изменения свойств микроорганизмов с появлением патологических признаков у отдельных бактериальных симбионтов. Обнаруживается гемолизирующая флора, кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами, энтеропатогенные кишечные палочки. У тяжелых больных отмечаются значительные нарушения полостного и мембранного гидролиза полисахаридов, диарейный синдром с выраженными изменениями копрограммы, отмечаются проявления гиповитаминоза, развивается дефицит веса. Все указанные изменения связаны с непосредственным угнетающим эффектом микробных метаболитов на ворсинки энтероцитов кишечника, что приводит к уменьшению продолжительности их жизни.

Под влиянием антибиотикотерапии микрофлора кишечника может приобретать патогенные и инвазивные свойства. Изменения микрофлоры кишечника, вызываемые антибиотиками, в значительной степени зависят от дозы применяемых антимикробных препаратов. При использовании малых и средних терапевтических доз увеличение числа условно-патогенных микроорганизмов в толстом кишечнике и их проникновение в слизистую толстого кишечника может происходить уже во время антибиотикотерапии. Применение антибиотиков широкого спектра действия в высоких дозах приводит к деконтаминации кишечника. Сразу же после прекращения применения антибиотиков происходит развитие стойкого и выраженного дисбактериоза кишечника. Одной из возможных причин этого является способность микроорганизмов окружающей среды занимать свободную экологическую нишу вследствие резкого понижения колонизационной резистентности организма.

Снижение уровня колонизационной резистентности у больных, принимавших антибиотики, сопровождается повышением колонизации кишечника микроорганизмами окружающей среды. Условно-патогенные аэробные бактерии появляются в тех отделах кишечного тракта, в которых в норме они отсутствуют, и внедряются в слизистую оболочку стенки кишечника. Этот процесс сопровождается увеличением содержания бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам, используемым для подавления анаэробов.

Широкое использование при лечении больных окситетрациклина, эритромицина, хлортетрациклина, хлорамфеникола приводит к замещению кишечной флоры на антибиотикоустойчивый *S.Aureus*. Применение хлорамфеникола вызывает появление антибиотикорезистентных штаммов *E.Coli*. Через 6 месяцев после начала применения в клинике эритромицина и хлортетрациклина удельный вес *E.Coli*, устойчивых к этим антибиотикам, составляет 70 и 50 % соответственно. У больных отмечается также наличие прямой зависимости между продолжительностью антибиотикотерапии и частотой обнаружения устойчивых к нему штаммов *S.Aureus*. Использование эритромицина способствует повышению стрептококков и снижению числа лактобактерий и бифидобактерий.

После лечебно-профилактического использования антибиотиков или профессионального контакта с ними могут развиваться колиты, вызванные стафилококком, клебсиеллами, протеем, псевдомонадами. В кишечнике повышается количество *Cl. Perfringes*, энтерококков, которые могут вызывать диарею.

Длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, в терапевтических дозах или более низких концентрациях вызывает увеличение в фекалиях количества стафилококков, бактероидов, клебсиелл, энтеробактерий и уменьшает число бифидобактерий и лактобактерий.

Функции микрофлоры толстого кишечника

Исследования взаимоотношений макроорганизма и его индигенной микрофлоры убедительно показывают, что последняя играет исключительно важную роль в формировании и функционировании различных органов и систем за счет продукции разнообразных метаболитов, ферментов, витаминов, биологически активных веществ, антигенов и других соединений, которые образуются в процессе микробиологической трансформации из продуктов экзо- и эндогенного происхождения. Слизистая кишечника в процессе эволюции приобрела исключительно важную барьерную функцию, препятствуя проникновению в организм чужеродных микробов и их токсинов. При этом нормальная индигенная микрофлора, заселяющая слизистую кишечника, являясь интегральной частью организма хозяина, выполняет ряд важных функций. Организм человека адаптирован к нормальной флоре. Однако, повышенный уровень ряда бактериальных клеток за счет более интенсивного размножения и воздействия продуктов их жизнедеятельности, а также гибели какого-либо одного или нескольких видов бактерий может повлечь за собой нарушение микроэкологии и развитие патологического процесса.

Относительная стабильность индигенной микрофлоры кишечника является существенным фактором, поддерживающим постоянство внутренней среды, поскольку установлено ее участие во многих физиологических реакциях организма,

включая процессы пищеварения, обмен веществ, детоксикацию ксенобиотиков, иммунные реакции и др.

Одной из важнейших функций микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности. Под колонизационной резистентностью понимают совокупность механизмов, придающих стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих предотвращение заселения организма хозяина патогенными, либо условно-патогенными микроорганизмами. Колонизационная резистентность обеспечивается целым рядом факторов, важнейшими из которых являются конкуренция с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Нормофлора обладает способностью избирательного подавления жизнедеятельности многих патогенных и условно-патогенных бактерий, а также вырабатывает большое число соединений, обладающих антибактериальной активностью. Продуцируя уксусную и молочную кислоты, индигенная микрофлора создаёт кислую среду, препятствуя тем самым размножению гнилостной и патогенной флоры, нормализуя перистальтику кишечника.

В физиологических условиях слизистая кишечника покрыта биопленкой, основу которой составляет экзополисахаридный гликокаликс микробного происхождения и муцин бокаловидных клеток слизистой оболочки. Несмотря на то, что толщина этой пленки составляет всего от долей микрон до десятков микрон, количество микроколоний индигенной флоры в ней может достигать нескольких сотен и даже тысяч.

Исключительно важную роль индигенная флора играет в процессах пищеварения и обмена веществ, что обеспечивается возможностью выработки значительного количества ферментов (протеазы, липазы, амилазы, целлюлазы и др.), которые непосредственно участвуют в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых, желчных кислот и холестерина, водно-электролитном обмене, способствует всасыванию кальция, железа, витамина Д. Кроме того, индигенная микрофлора способна синтезировать необходимые организму вещества, в т.ч. витамины, аминокислоты (незаменимые), биологически активные вещества, участвующие в физиологических реакциях желудочно-кишечного тракта.

Нельзя недооценивать такую важную физиологическую функцию микрофлоры кишечника, как участие благодаря своей биохимической активности в процессах детоксикации ксенобиотиков.

По данным некоторых исследователей детоксицирующая способность индигенной микрофлоры кишечника вполне сопоставима с детоксицирующей способностью паренхиматозных органов. Принципиальным отличием метаболизма, протекающего в кишечнике, является то, что здесь доминируют реакции гидролиза и восстановления, тогда как в печени происходят реакции окисления и синтеза с образованием водорастворимых продуктов. Ксенобиотики в кишечнике могут подвергаться биотрансформации с образованием нетоксических продуктов и изоформ с ускоренной элиминацией из организма. Детоксицирующая функция обеспечивается также путем естественной биосорбции, абсорбции и инактивации токсических веществ.

Достаточно хорошо изучена и иммуностимулирующая функция индигенной микрофлоры кишечника. Особенно важную роль микрофлора играет в механизмах формирования иммунитета и неспецифических защитных реакциях в постнатальном развитии организма. При формировании кишечной микрофлоры в раннем постнатальном периоде происходит инфильтрация слизистой кишечника иммунными клетками, вырабатывающими иммуноглобулины классов М и А. Роль микрофлоры в развитии комплекса специфических и неспецифических реакций иммунного ответа обусловлена ее универсальными иммуномодулирующими свойствами, которые включают как иммуностимуляцию, так и иммуносупрессию, а также адьювантные, митогенные и иммуногенные свойства, играющие ключевую роль в формировании защитно-адаптационных реакций.

Таким образом, исходя из того, что нарушения состояния микрофлоры толстого кишечника способны оказывать неблагоприятные воздействия на физиологический статус макроорганизма, можно заключить, что одним из важнейших показателей физиологического и иммунологического гомеостаза макроорганизма является состояние микробиоценоза кишечника.

Несмотря на огромное позитивное влияние, которое оказывает индигенная микрофлора кишечника на состояние макроорганизма, следует помнить и о возможном негативном влиянии индигенной микрофлоры. Чаще всего такое влияние может быть прослежено в тех ситуациях, когда нарушается баланс анаэробной/аэробной флоры, в результате чего происходит повышенная колонизация различных отделов желудочно-кишечного тракта аэробной флорой и общее соотношение анаэробной/аэробной микрофлоры кишечника смещается в сторону аэробов (в физиологических условиях это соотношение оценивается как 1:100 — 1:1000). В результате возникают функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта различной продолжительности, часто сопровождаемые сенсибилизацией организма с клиническими проявлениями аллергического характера.

Другим вариантом негативного влияния индигенной микрофлоры кишечника являются состояния, при которых возникает колонизация слизистой кишечника условно-патогенными бактериями, входящими в состав микробных ассоциаций. В таких случаях развивается инфекционный процесс (кишечная инфекция), который, в случае развития нарушений функций иммунной системы, может приобретать генерализованный характер.

При урогенитальной инфекции, хронических вульвовагинитах и бактериальных вагинозах, несмотря на возрастную динамику нормофлоры, преобладает фекальная флора (кишечная палочка и другие энтеробактерии, энтерококки), дрожжеподобные грибы рода *Candida*, стафилококки и, при сниженном популяционном уровне, — лактобактерии.

Количественные соотношения в микробных популяциях, а также между различными микробиотопами, характеризуются определенной стабильностью.

Вся микрофлора биотопа подразделяется на три части:

- облигатную (главная микрофлора, индигенная);
- факультативную (условно-патогенная и сапрофитная микрофлора);
- транзиторную (случайные микроорганизмы).

Характеристика микрофлоры кишечника

Облигатная микрофлора

Бифидобактерии являются наиболее значимыми представителями облигатных бактерий в кишечнике детей и взрослых. Это анаэробные бактерии, морфологически представляющие собой крупные грамположительные неспорообразующие палочки ровной или слегка изогнутой формы. Концы палочек у большинства бифидобактерий раздвоены, но могут быть также утонченными или утолщенными в виде шаровидных вздутий.

Большая часть бифидобактерий располагается в толстой кишке, являясь ее основной пристеночной и просветной микрофлорой. Бифидобактерии присутствуют в кишечнике на протяжении всей жизни человека. У детей, в зависимости от возраста, они составляют от 90% до 98% всех микроорганизмов кишечника.

Бифидобактерии выполняют разные функции:

- осуществляют путем ассоциации со слизистой оболочкой кишечника физиологическую защиту кишечного барьера от проникновения микробов и токсинов во внутреннюю среду организма;
- обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам за счет выработки органических жирных кислот;
- участвуют в утилизации пищевых субстратов и активизации пристеночного пищеварения;
- синтезируют аминокислоты и белки, витамин К, пантотеновую кислоту, витамины группы В: В₁, — тиамин, В₂ — рибофлавин, В₃, — никотиновую кислоту, В_с — фолиевую кислоту, В₆ — пиридоксин и В₁₂ — цианокобаламин;
- способствуют усилению процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина Д;
- обладают иммуномодулирующим действием: регулируют функции гуморального и клеточного иммунитета, препятствуют деградации секреторного иммуноглобулина А, стимулируют интерферонообразование и вырабатывают лизоцим.

Лактобактерии являются облигатной микрофлорой гастроинтестинального тракта. Представляют собой грамположительные палочки с выраженным полиморфизмом, располагающиеся цепочками или поодиночке, неспорообразующие.

Средой обитания лактобацилл являются различные отделы желудочно-кишечного тракта, начиная с полости рта и кончая толстой кишкой, где они поддерживают рН на уровне 5,5-5,6. Лактофлору удается обнаружить в молоке женщин и животных. В желудке лактобациллы содержатся в количестве 10^2 - 10^3 КОЕ/мл желудочного сока, в тонкой кишке — до 10^3 - 10^4 КОЕ/мл кишечного сока, в толстой (в зависимости от возраста) — 10^6 - 10^8 КОЕ/г фекалий,.

Лактобактерии в процессе жизнедеятельности вступают в сложное взаимодействие с другими микроорганизмами, в результате чего подавляются гнилостные и гноеродные условно-патогенные микроорганизмы, в первую очередь протей, а также возбудители острых кишечных инфекций. В процессе нормального метаболизма они способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим, другие вещества с антибиотической активностью: реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин. Лактобациллам отводится иммуномодулирующая роль, в т.ч. стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов и способности лимфоцитов к продукции альфа и гамма ИФН, интерферона α/β , интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли. В желудке и тонкой кишке лактобациллы в кооперации с организмом хозяина являются основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности.

На защитную функцию лактобацилл и их роль в формировании защитных сил организма впервые указал И.И. Мечников, который является основоположником идеи использования кисломолочных продуктов, содержащих лактобациллы, для коррекции биохимических процессов, протекающих в кишечнике с участием протеолитических активных микроорганизмов. В последние годы японские исследователи, обсуждая терапевтические свойства продуктов, заквашенных лактобациллами, отмечали роль лактобацилл в рециркуляции желчных кислот и холе-

стерина, в сохранении баланса состава микробных популяций после приема антибиотиков.

Однако, при снижении факторов иммунологических аспектов системы антиинфекционной резистентности организма, нарушениях микрoэкологического равновесия в некоторых биотопах, возможно повышение концентрации лактобацилл. Они могут стать причиной возникновения и развития патологического процесса (ротовая полость, клапаны сердца и другие). Регистрируются случаи стоматологической патологии, вызванные лактобациллами, обитающими в ротовой полости.

Пропионобактерии — анаэробные бактерии, наряду с бифидо- и лактобактериями, составляют группу нормальных кислотообразователей, т.е. бактерий, вырабатывающих органические кислоты, модифицируя окружающую среду в сторону снижения рН. Пропионобактерии проявляют антагонистические свойства в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий. *P.acnes* является возбудителем инфицированной угревой сыпи у подростков.

Эшерихии (кишечные палочки) — представители облигатной микрофлоры кишечника. В кишечнике человека эшерихии появляются в первые дни после рождения в количестве $10^7 - 10^8$ КОЕ/г фекалий и сохраняются на протяжении жизни на уровне $10^6 - 10^8$ КОЕ/г содержимого кишечника.

Основные функции эшерихий в организме:

- способствуют гидролизу лактозы;
- участвуют в продукции витаминов, в первую очередь витамина К, группы В;
- вырабатывают колицины — антибиотикоподобные вещества, тормозящие рост энтеропатогенных кишечных палочек;
- стимулируют антителообразование и оказывают мощное иммуномодулирующее действие;
- способствуют активации системного гуморального и местного иммунитета.

Вместе с тем, среди непатогенных кишечных палочек встречаются, так называемые энтеропатогенные эшерихии.

При изучении факторов патогенности циркулирующих среди больных штаммов энтеропатогенных кишечных палочек обнаружено несколько их биологических разновидностей. Наибольший интерес представляют энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП), энтерогеморрагические (ЭГКП), энтероинвазивные (ЭИКП) и ограниченно инвазивные энтеропатогенные эшерихии. Для ЭТКП, так же как для энтеротоксигенных штаммов клебсиелл, энтеробактер, цитробактер, протеев, гафний, сущность патогенного действия определяется прикреплением, колонизацией и поверхностным размножением бактерий на энтероцитах без их повреждения, выделением при этом цитотонических ЛТ и СТ энтеротоксинов и нарастающей гиперсекрецией эпителия с очищением его от возбудителей и массивной потерей жидкости без развития воспаления.

Для ограниченно инвазивных, энтеропатогенных и энтерогеморрагических эшерихии, вырабатывающих цитотоксические энтеротоксины (шигоподобные 1,2 и др.), наблюдается слушивание микроворсинок эпителиоцитов, колонизация плазмолеммы, интернализация части бактерий и частичное размножение бактерий в цитоплазме энтероцитов с повреждением поверхности эпителия с энтеросорбцией, эрозиями, умеренным воспалением. В некоторых случаях энтерогеморрагические кишечные палочки, например *E.coli* O₁₅₇:H₇ способны вызвать развитие гемолитико-уремического синдрома. Патогенез гемолитико-уремического синдрома и тромботической, тромбоцитопенической пурпуры, возникающих у части больных, связан с синтезом шига-подобных токсинов. Гемолитико-уремический синдром характеризуется повышением температуры, неустойчивыми нарушениями центральной нервной системы, почечной недостаточностью, микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией. Последние три параметра составляют классическую триаду гемолитико-уремического синдрома. При преимущественно выраженной почечной недостаточности говорят о гемолитико-уремическом синдроме. Полагают, что проникающий из просвета кишечника шига-подобный токсин связывается с рецепторами эндотелиальных клеток капилляров почечных гломерул (а также, по-видимому, и других органов), что приводит к набуханию эндотелиальных клеток, суживающих сосудистый просвет. При этом

увеличивается скорость протекания крови и динамическое давление, приводящие, в свою очередь, к обнажению на поверхности тромбоцитов рецепторов для мультимерного фактора, продуцируемого мегакариоцитами и преимущественно эндотелиальными клетками и участвующего в агрегации тромбоцитов. Интенсивная агрегация тромбоцитов приводит к еще большему сужению сосудистого просвета вплоть до полной его окклюзии с явлениями уремического синдрома. Гемолитический синдром связан в основном с разрушением ретикулоцитов и других молодых эритроцитов, которые иммобилизуются на эндотелиальных клетках тромбоцитина и повреждаются в условиях ускоренного кровотока. Не исключено и прямое повреждение эритроцитов шига-подобным энтеротоксином.

Наиболее патогенными являются энтероинвазивные кишечные палочки. Они после прикрепления к микроворсинкам сразу же вызывают их разбухание и деструкцию, активно проникают в цитоплазму, размножаются в ней и распространяются из клетки в клетку, преодолевая сразу две мембраны. Размножение ЭИКП в кишечном эпителии протекает с выраженными цитопатическими изменениями, образованием язв с резко выраженным воспалением.

Процент энтеропатогенных штаммов кишечных палочек среди эшерихий в испражнениях здоровых детей старшего возраста и взрослых может колебаться от 9 до 32%. Патогенные варианты кишечной палочки могут вызвать эшерихиозы, протекающие по типу холероподобных диарей или дизентериеподобных энтероколитов.

Следует отметить, что, находясь в кишечнике, гемолитические *E.coly* при высоком антагонистическом воздействии бифидо- и лактобактерий и высокой резистентности организма, как правило, не проявляют свои патогенные свойства. Тем не менее, заселяя восходящим путем организм больного, кишечная палочка способна вызывать гнойно-септические процессы, нефрологическую и урогенитальную инфекцию, воспалительные заболевания бронхолегочной системы, гнойные менингиты у новорожденных и т.д.

Нередки случаи, когда кишечная палочка в монокультуре или в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами является причиной внутрибольничных инфекций.

В отличие от тотального расселения лактобацилл, эшерихиям в здоровом организме свойственны определенные экологические ниши – это, прежде всего, толстая кишка, а также дистальные отделы тонкой кишки. Обнаружение эшерихий или представителей других видов энтеробактерий в желчи, двенадцатиперстной кишке, в содержимом желудка, ротовой полости свидетельствуют о нарушении эубиотического состояния этих отделов пищеварительного тракта, что обычно проявляется воспалительным процессом и подтверждается повышением продукции иммуноглобулинов.

Пептострептококки — неферментирующие грамположительные анаэробные стрептококки. В процессе жизнедеятельности они образуют водород, который в кишечнике превращается в перекись водорода, что способствует поддержанию рН 5,5 и ниже, участвуют в протеолизе молочных белков, ферментации углеводов, обладают гемолитическими свойствами. При увеличении их концентрации и попадании в другие полости ослабленного организма пептострептококки становятся причиной воспалительных процессов, например, при гинекологических заболеваниях, в ротовой полости (кариес, гингивиты, пародонтозы), абсцессах при оперативных вмешательствах (челюстно-лицевая и грудная хирургия).

Энтерококки встречаются в кишечнике в количествах $10^5 \div 10^6$ КОЕ/г фекалий; не должны превышать общее количество кишечных палочек. При нарушениях в иммунном аспекте САИР энтерококки являются признанными возбудителями инфекций толстого кишечника (энтероколиты), мочевыводящих путей и воспалительных процессов другой локализации.

Факультативная (условно-патогенная микрофлора)

Бактероиды — анаэробные неспорообразующие микроорганизмы, их уровень в толстом кишечнике колеблется в диапазоне $10^5 - 10^6$ КОЕ/г фекалий. Засе-

ление кишечника бактероидами происходит постепенно. Роль бактероидов до конца не выяснена, но установлено, что они принимают участие в пищеварении, расщепляют желчные кислоты, участвуют в процессах липидного обмена.

Бактероиды могут стать причиной развития гнойно-воспалительных процессов различной локализации (гинекология, стоматология, раневая инфекция).

Пептококки — анаэробные кокки, содержатся в количестве 10^5 - 10^6 КОЕ/г кишечного содержимого; метаболизируют пептон и аминокислоты с образованием жирных кислот; вырабатывают сероводород, уксусную, молочную, лимонную, изовалериановую и другие кислоты. Эти микроорганизмы могут быть патогенными для человека, вызывая гнойные инфекции при попадании в несвойственные им ниши обитания путем транслокации (перехода через кишечный барьер во внутреннюю среду организма), также их выявляют в больших количествах при воспалении аппендикса, при кариесе и парадонтозах.

Стафилококки - негемолитические (эпидермальные, сапрофитирующие) стафилококки входят в группу сапронозной микрофлоры.

Стафилококки, обладающие патогенными свойствами, вызывают формирование патологических процессов при снижении резистентности макроорганизма. Развитие стафилококковых инфекций возможно и в случае передачи их от здоровых носителей людям со сниженной резистентностью. Эти микроорганизмы могут быть причиной воспалительных заболеваний, септических процессов, пищевых отравлений. У детей раннего возраста стафилококковые энтероколиты протекают тяжело и часто осложняются заболеваниями мочевыводящих путей.

Стрептококки выявляются в кишечнике здорового человека в количестве 10^4 - 10^5 КОЕ/г фекалий. Среди них выделяются как патогенные, так и непатогенные штаммы, например, молочнокислый стрептококк.

Непатогенные кишечные стрептококки обладают антагонистической активностью по отношению к болезнетворным микроорганизмам, стимулируют выработку иммуноглобулинов.

Патогенные стрептококки могут вызвать подострые и хронические эндокардиты, ангины, заболевания мочеполовых органов, поражения кишечника, сепсис, раневые инфекции, пищевые токсикоинфекции.

Бациллы могут быть представлены аэробными и анаэробными видами микроорганизмов. *Bacillus subtilis*, *B.pumilis*, *B.cereus* — аэробные спорообразующие бактерии; *Clostridium perfringens*, *C.noviy*, *C.septicum*, *C.histolyticum* — анаэробные. При значительном увеличении количества бацилл в кишечнике или в случае их размножения в несвойственных для них нишах в организме могут развиваться гнойно-септические заболевания.

C.perfringens, продуцируя очень активный энтеротоксин, способны обусловить развитие пищевой токсикоинфекции, часто протекающей тяжело.

Наибольший интерес представляют *Clostridium difficile* — анаэробные спорообразующие бактерии. Их количество обычно не превышает 10^3 КОЕ/г фекалий. Концентрация бактерий увеличивается при анацидном гастрите, или при преобладании мясной диеты. Клостридии расщепляют белки, при этом образуются токсические амины (индол, скатол). Данные метаболиты при ограниченном содержании в кишечнике стимулируют его перистальтику, являясь одним из звеньев регуляции кишечных функций. При увеличении количества клостридий в кишечнике и повышенном образовании токсических продуктов белкового метаболизма развивается гнилостная диспепсия с повышенным газообразованием и явлениями интоксикации. При снижении резистентности организма клостридии могут быть причиной эндогенной инфекции любой локализации. Отмечается их роль в развитии диарейного синдрома.

Дрожжи и дрожжеподобные грибы. Содержание плесневых грибов в толстой кишке не должно превышать 10^2 КОЕ/г фекалий. Дрожжи и некоторые дрожжеподобные грибы относят к сапрофитной или транзитной микрофлоре. Дрожжеподобные грибы рода *Candida*, чаще всего *C.albicans* и/или *C.steleatoidea* являются условно-патогенными микроорганизмами. Они могут встречаться во всех полостных органах пищеварительной системы и вульвовагинальной области. Грибы рода *Candida* способны вызывать как локальное усиление бродильных

процессов в кишечнике, так и различные кандидозы (молочница, стоматит, вульвовагинит, уретрит и т.д., вплоть до кандидозного сепсиса).

В патологии иммунодефицитных состояний большое значение имеют криптококки. В аллергизации организма основное значение придается плесневым грибам — аспергиллам.

В целом дрожжеподобные грибы являются показателем нарушений в иммунологическом аспекте, особенно фагоцитарной функции нейтрофилов.

Условно-патогенные **энтеробактерии** — представители семейства Enterobacteriaceae (кишечных бактерий): клебсиеллы, протеи, цитробактеры, энтеробактерии, серрации и др.

Снижение иммунологической резистентности организма и другие неблагоприятные факторы способствуют реализации патогенных свойств этих микроорганизмов, что приводит к развитию диарейного и других синдромов, связанных с нарушением микрофлоры.

Фузобактерии, зубактерии, катенобактерии — представители анаэробной микрофлоры толстой кишки. Их значение в микробиоценозе изучено недостаточно. Фузобактерии могут быть возбудителями гнойных инфекций внекишечной локализации.

Транзиторная микрофлора

Неферментирующие грамотрицательные палочки чаще всего выявляются как транзиторная микрофлора, так как бактерии данной группы относятся к свободно живущим и легко попадают в кишечник из окружающей среды. Многие из них являются сапрофитами, другие относятся к возбудителям оппортунистических инфекций (флавобактерии, ацинетобактерии, некоторые псевдомонады).

В целом наличие наряду с нормофлорой в составе соответствующих структурных единиц (монокультуры, ассоциации и их компонентность) представителей факультативной и/или транзитной микрофлоры на слизистых оболочках организма определяет частичный или полный дисбиоз.

Микрофлора различных отделов желудочно-кишечного тракта

К типичным представителям микрофлоры полости рта можно отнести следующие группы микроорганизмов: микрококки, диплококки, стрептококки, стафилококки, коринебактерии, аэробные бациллы, спириллы, спирохеты, вибрионы, лактобактерии, актиномицеты, анаэробные кокки, бактероиды, бифидобактерии. Общее количество микроорганизмов составляет 10^7 - 10^8 микробных клеток в 1 мл слюны. Концентрация анаэробных бактерий - 10^7 - 10^8 , аэробных – 10^6 - 10^7 микробных клеток в 1 мл слюны.

Содержимое желудка, полученное натощак в норме при $\text{pH} < 3$, практически стерильно либо содержит незначительное количество микроорганизмов (не более 10^3 колониеобразующих единиц на 1 мл желудочного сока). Наиболее часто высеваются лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. fermentis*), стрептококки, характерные для ротовой полости (*S. salivarius*), и дрожжи. При $\text{pH} > 3$ спектр микроорганизмов расширяется. Наряду с вышеперечисленными бактериями могут встречаться эпидермальный стафилококк, микрококки, нейссерии. Количество аэробных микроорганизмов значительно превалирует над количеством анаэробных.

Проксимальный отдел тонкой кишки, включающий двенадцатиперстную кишку, и начальные отделы тощей кишки у детей также отличаются сравнительной бедностью микробных популяций. Количество микроорганизмов не превышает 10^3 клеток в 1 мл. Чаще встречаются стрептококки, стафилококки, лактобактерии, дрожжи, бифидобактерии.

По современным представлениям, 96-98% всей микрофлоры толстого кишечника составляют анаэробы, и прежде всего - бифидобактерии. На долю аэробной флоры приходится 1-4%, преобладающим видом является нормальная кишечная палочка, а стафилококки и другие условно-патогенные микроорганизмы составляют лишь 0,01-0,001% от общего числа микроорганизмов. В абсолютных цифрах в 1 г фекалий содержится 1 млрд бифидобактерий, 1 млн кишечных палочек и от 10 до 1000 микробных клеток условно-патогенных микроорганизмов. На-

личие бактериоидов несвойственно нормальному микробиоценозу детей первого полугодия жизни. Напротив, у детей старше года количественные показатели состава микробной флоры приближаются к нормам взрослых. Плотность бактерий, в различных отделах желудочно-кишечного тракта составляет:

- желудок - приблизительно 1000 в мл;
- тощая кишка - около 10000 в мл;
- подвздошная кишка - приблизительно 100000 в мл;
- ободочная кишка - около 1 триллиона в мл.

Состав кишечной микрофлоры у здорового человека является достаточно постоянным. Существует ряд механизмов, стабильно поддерживающих нормальный состав микробной популяции. К основным факторам хозяина, лимитирующим избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, относятся: кислая среда желудочного содержимого и нормальная кишечная моторика. Даже кратковременное замедление тонкокишечного транзита приводит к бурному росту оппортунистической микробной флоры. Важная роль принадлежит надэпителиальной слизи, в которой накапливаются бактерии. При нормальной моторной функции слизь вместе с бактериями быстро эвакуируется из тонкой кишки в толстую. В поддержании нормального состава кишечной флоры также имеют значение: состав пищи, секреторная функция пищеварительных желез, объем десквамированного кишечного эпителия, секреция иммуноглобулинов, особенно содержание секреторного IgA в кишечном содержимом, а также целостность слизистой оболочки кишечника.

К свойствам бактерий, поддерживающим их стабильный состав в кишечнике человека, относятся:

- конкуренция в использовании питательных веществ;
- изменение внутрипросветного уровня pH;
- продукция токсичных метаболитов и ферментов;

- утилизация кислорода аэробами, способствующая росту анаэробных штаммов.

Микробное взаимодействие имеет огромное клиническое значение. Так, аутохтонная (индигенная) кишечная микрофлора является антагонистичной по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре и предупреждает развитие острых кишечных инфекций. В то же время следует отметить, что у больных с избыточным микробным ростом в тонкой кишке и даже у носителей бактерий рода *Salmonella* или *Vibrio cholerae* микробиологическое исследование кала может продемонстрировать результаты, соответствующие нормативным показателям, вследствие гибели данных бактерий в нижнем отделе кишечника под влиянием колицинов толстокишечной микрофлоры и короткоцепочных жирных кислот. В то же время при диареях различного генеза может нарушаться взаимодействие между штаммами толстокишечной микрофлоры, что сопровождается ослаблением ее антагонистических функций, например, отмечается рост аэробных бактерий и снижение количества анаэробов.

Одной из главных причин, объясняющих наличие большого количества видов толстокишечной микрофлоры, является поступление в кишку многокомпонентных углеводосодержащих веществ растительного и животного происхождения (крахмал, гликоген, раффиноза, лактулоза, сорбитол, ксилитол, мукополисахариды и др.), а также протеинов и пептидов. Эти полимеры расщепляются широким спектром бактериальных полисахаридаз, гликозидаз, протеаз и пептидаз до олигомеров - глюкозы и аминокислот. Последние, в свою очередь, ферментируются до короткоцепочечных жирных кислот, органических кислот, ионов водорода, углекислого газа и др.

Конечные продукты гидролиза пищевого химуса оказывают различное действие на функцию толстой кишки и организм: стимулируют моторику, способствуют задержке жидкости в просвете кишки. Органические кислоты, всасываясь в толстой кишке, увеличивают энергетический потенциал макроорганизма. Это од-

но из объяснений, почему у больных с синдромом мальабсорбции иногда не отмечается значительной потери массы тела. Наряду с этим у больных мальабсорбцией бактериальная продукция D - лактата может приводить к накоплению в крови D - молочной кислоты, вызывающей развитие состояния, близкого к алкогольной интоксикации.

Кроме указаний на относительное постоянство микрофлоры у здоровых людей, имеются наблюдения об изменении в составе флоры, в основном кишечника, в зависимости от географических, сезонных, возрастных и других факторов, включая состояние пищеварительного тракта, питания и пр. Так, при изучении в динамике микрофлоры жителей из одного населенного пункта с одинаковыми экономическими и бытовыми условиями было установлено, что весной анаэробные лактобациллы составляли 47,5%, а осенью 62,3% всей флоры, представители рода *Escherichia* - 0,4% и 2,7% соответственно.

Вероятно, причинами сезонных колебаний в составе микрофлоры являются такие факторы, как температура окружающей среды и характер питания. Сезонные изменения температуры окружающей среды могут оказывать влияние на состояние баланса между макроорганизмом и его флорой и вызывать известные сдвиги в составе последней. Еще большее значение может иметь и различие витаминной насыщенности организма в разное время года. Исследование М. Hill представителей разных стран и континентов установило известные отклонения в составе их микрофлоры. Сравнивали микрофлору фекалий людей, живущих в Англии (68 человек), Шотландии (23 человека), США (белые 22, афроамериканцы - 12), Уганде (48 человек), Японии (17 человек) и Индии (51 человек). Обнаружено, что у жителей Уганды, Японии и Индии количество бактериоидов меньше (Ig 8,2; 9,4 и 9,1 соответственно), чем у представителей стран Европы и Америки (Ig 9,7-9,8).

В аналогичном исследовании, проведенном в тех же районах земного шара, выявлено, что при диете, богатой жирами, увеличивается содержание ба-

ктероидов; высокое содержание углеводов способствует увеличению концентрации бифидобактерий; различия в содержании белков существенно не отражаются на составе микрофлоры кишечника.

Наконец, показано, что полное голодание также влияет на состав микрофлоры человека: наблюдается резкое снижение количества бифидобактерий и молочнокислой флоры и повышение содержания стрептококков и бактерий кишечной группы. По-видимому, состав микрофлоры может меняться даже при сильных эмоциональных воздействиях. Более сложной представляется ситуация с патологическим состоянием, наступающим после применения антибиотиков. Известно, что назначение антибиотиков, особенно широкого спектра действия, резко нарушает экологический баланс в нормальных микробных ассоциациях. В связи с антибиотикотерапией отмечено появление новых форм заболевания (патоморфоз), вызываемых условно-патогенными бактериями и изменившими свойства представителями нормальной флоры (*E. coli*).

Все это свидетельствует о наличии обратной связи - влиянии микрофлоры на организм. Однако описанные явления нельзя расценивать только исходя из положения «антибиотик → элиминация чувствительных бактерий → селекция нечувствительных условно-патогенных», так как возможность размножения последних связана с одновременным понижением под влиянием антибиотиков защитных механизмов хозяина.

Так, известны изменения микрофлоры в зависимости от возраста. К старости отмечено увеличение содержания кишечной палочки и уменьшение количества лактобацилл. Особенно эксквизитны различия в составе микрофлоры у младенцев и взрослых. Это зависит от многих причин: состояния иммунологической реактивности тканей, характера питания, физико-химических и химических условий среды заселения.

Бактериологическому обследованию на дисбактериоз подлежат:

- дети с длительной дисфункцией кишечника неясной этиологии;
- реконвалесценты дизентерии и сальмонеллеза при затяжном течении заболевания или бактериовыделении;
- пациенты после перенесенных прочих заболеваний инфекционной этиологии и с расстройствами деятельности кишечника, возникшими вследствие длительного лечения антибиотиками и сульфаниламидами;
- дети, часто болеющие респираторными вирусными заболеваниями;
- дети, страдающие детской экземой, аллергическим конституциональным дерматитом, крапивницей, отеком Квинке;
- дети с пищевой аллергией, манифестированной бронхоспастическим синдромом;
- недоношенные и новорожденные дети с неблагоприятным соматическим фоном, получавшие ранее искусственное вскармливание;
- больные с иммунодефицитными состояниями;
- пациенты с хроническими расстройствами питания;
- дети с врожденным или приобретенным синдромом нарушенного кишечного всасывания и пищеварения;
- больные с паразитарной инвазией;
- дети после абдоминальных хирургических вмешательств (или прочих операций в случаях, когда в послеоперационном периоде длительно назначались антибактериальные лекарственные средства).

Классификация дисбактериоза по степеням

В зависимости от характера изменений просветной микрофлоры толстого кишечника выделяют 3 степени дисбактериоза.

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

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

III степень дисбактериоза регистрируется при выявлении в анализе условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах как одного вида, так и в ассоциациях. Тип нарушений при дисбактериозах может быть изолированным, комбинированным и дислоцированным.

Классификация по стадиям

I стадия характеризуется снижением количества, или элиминация бифидумбактерий и лактобактерий.

II стадия характеризуется значительным увеличением и в последующем преобладанием колибактериальной флоры или резким снижением атипичных и ферментонеполноценных *E.coli*.

III стадия характеризуется наличием высоких титров ассоциаций условно-патогенной микрофлоры.

IV стадия характеризуется преобладанием бактерий рода протей или синегнойной палочки в высоких титрах.

Клинические проявления дисбактериоза

Проблема дисбактериоза в последние годы вызывает немало дискуссий с крайним диапазоном суждений. Признавая саму возможность существования такого патологического состояния, как дисбактериоз, мы, должны отдавать себе отчет в том, что такой нозологической единицы не существует, поскольку в основе развития дисбактериоза лежат многообразные изменения в качественном и количественном составе микрофлоры толстого кишечника. Это проявляется, прежде всего, существенным уменьшением защитной роли индигенной микрофлоры и возрастанием негативного влияния дисбиозного состояния. В силу этого, клинические проявления дисбактериоза будут характеризоваться исключительно большим разнообразием и неспецифичностью. Наиболее постоянными клиническими признаками дисбактериоза следует считать диспептические расстройства, что вполне естественно, поскольку функция пищеварения нарушается в первую очередь.

Синдром желудочно-кишечной диспепсии характеризуется: аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, изжогой, метеоризмом, гнилостно-бродильной диспепсией. При усиленном брожении кал кашицеобразный, жидкий, пенистый, светлой окраски, с кислым запахом. При пальпации выявляется болезненность по ходу толстой кишки, урчание и шум плеска в илеоцекальном углу, локализованные в правом или в левом подреберье вздутия живота с последующим усиленным выделением газов.

Так, при выделении в высоких титрах концентрации протей наблюдается умеренный диарейный синдром, стул частотой до 6-8 раз в сутки пенистого характера, желто-зеленого окрашивания, иногда с прожилками крови, имеет резкий неприятный запах.

При наличии в кишечнике синегнойной палочки в выделяемых фекалиях наблюдаются прожилки сине-зеленого гноя, стул имеет характерный специфический запах.

Декомпенсированные ассоциативные дисбактериозы сопровождаются частым (до 10-12 раз в сутки) стулом водянистого характера наблюдаются постоянные срыгивания и рвота.

Синдром нарушенного кишечного всасывания характеризуется упорной диареей с преобладанием нарушения всасывания моносахаров, минеральных веществ, витаминов. Вследствие нарушения обмена желчных кислот развивается стеаторея, характерны симптомы гипокальциемии, анемии, онемение пальцев рук, ног, а также губ; депрессия, апатия.

Аноректальный синдром чаще развивается при длительном лечении антибиотиками. Ему предшествует продромальный период — плохое самочувствие, головная боль, отсутствие аппетита. Затем повышается температура, возникает тупая боль в аноректальной области, частые тенезмы (иногда до 40 раз в сутки), выделение слизи и крови, зуд и жжение вокруг ануса и кожи промежности.

Синдромокомплекс витаминной недостаточности. При дисбактериозах наиболее выражен гиповитаминоз витаминов группы В. Самым ранним признаком недостаточности витаминов группы В является нарушение моторной функции пищеварительного тракта со склонностью к атонии. При дисбактериозе возникает В₁₂-витаминная недостаточность, что, в совокупности с нарушением выработки витамина К кишечной палочкой и недостаточностью фолиевой кислоты ведет к анемизации. О недостатке рибофлавина свидетельствуют стоматит, хейлит, дерматит крыльев носа и носогубных складок, изменение ногтей, выпадение волос. При дефиците тиаминна возможны неврологические нарушения в виде расстройств сна, парестезий; при выраженной недостаточности витамина В₁ — невриты. При дефиците никотиновой кислоты у больных наблюдается раздражительность, неуравновешенность, явления глоссита, ярко-красная окраска слизистой языка, зева, рта, повышенное слюнотечение. Часто при дисбактериозе нарушается

способность всасывания жирорастворимых витаминов, в частности, витамина Д, что может усугублять течение рахита.

При наличии клебсиелл у больных развивается анемия нормохромного или гиперхромного характера, поражаются органы дыхания и мочевыводящие пути.

Неустойчивый стул характеризуется сменой запора поносами, вызванными образованием в кишечнике деконъюгированных желчных кислот, отмечается метеоризм, металлический привкус во рту, боли в животе (монотонные, тянущие или распирающие, усиливающиеся во второй половине дня). Боль может быть обусловлена мезентериальным лимфаденитом.

В зависимости от выраженности клинических проявлений дисбактериоза выделяют три степени:

I степень — компенсированная;

II степень — субкомпенсированная;

III степень — декомпенсированная.

Клинико-микробиологические характеристики проявлений дисбактериоза представлены см (табл. 1).

При **I степени** дисбактериоза (компенсированной) отмечается снижение аппетита, метеоризм, иногда запоры, неравномерная или слабая окраска каловых масс. Чаще всего это связано с нарушением режима питания. При исследовании фекалий на микрофлору выявляются изменения в микробиоценозе, соответствующие I микробиологической степени дисбактериоза. При истощении компенсаторных механизмов или дополнительно воздействующих на организм неблагоприятных факторов дисбактериоз усиливается и переходит во **II степень** — субкомпенсированную.

При **II степени** дисбактериоза (субкомпенсированной) определяются следующие клинические симптомы со стороны пищеварительной системы: непостоянный болевой синдром, периодически возникают явления диспепсии (запоры, поносы, метеоризм). Данная степень соответствует II микробиологической степени дисбактериоза и характеризуется, в основном, локальной симптоматикой со

стороны желудочно-кишечного тракта с клинической картиной энтероколита. Аппетит снижен. Стул становится учащенным, разжиженным, зеленоватого цвета с неприятным запахом, с непереваренными комочками пищи, с примесью слизи, иногда с прожилками крови (сдвиг рН в щелочную сторону). Могут быть минорные проявления общеклинического характера: признаки нерезко выраженной интоксикации, возможен субфебрилитет, склонность к простудным заболеваниям и спорадическим аллергическим реакциям, изменения на кожных покровах. Постепенно развивается синдром полигиповитаминоза, анемии, гипокальциемии, оксалурии. Из фекалий высеивается условно-патогенная флора: чаще стафилококк, эшерихии со сниженными ферментативными свойствами, протеи, дрожжеподобные грибы рода *Candida* или их сочетания.

Деструктивные и дистрофические изменения слизистой оболочки кишечника нарушают барьерную функцию кишечной стенки. Условно-патогенные микробы через слизистую кишечника могут проникать в кровь и внутренние органы, вследствие чего развивается декомпенсированная степень дисбактериоза. У больных возникает неспецифическая транзиторная бактериемия, бактериурия, бактериохолия. На фоне сниженного иммунного статуса организма формируются очаги эндогенной инфекции с интоксикацией. Эта клиническая степень характеризуется выраженными симптомами со стороны ЖКТ в виде расстройств моторной, всасывательной и ферментативной его деятельности и манифестными проявлениями дисбактериоза в виде интоксикационного синдрома и вторичного иммунодефицита, сенсibilизацией организма пищевыми аллергенами.

При декомпенсированном дисбактериозе **III степени** особенности клинических проявлений зависят от вида условно-патогенных микроорганизмов, преобладающих в микрофлоре кишечника, и их токсических метаболитов.

Так, например, стафилококковый дисбактериоз у одних больных протекает по типу энтероколита в виде учащенного жидкого стула иногда с примесью крови, у других больных может протекать по типу колита. В этом случае течение дисбактериоза обычно имеет затяжной характер. Если стафилококковый дисбактериоз возникает на фоне острых кишечных инфекций, по поводу которых детям

раннего возраста назначались антибиотики, в этом случае дисбактериоз имеет неблагоприятное течение.

Таблица 1

Клинико-микробиологическая характеристика проявлений дисбактериоза

Микробиологическая и клиническая степени дисбактериоза	Изменения в нормофлоре	Клинические проявления дисбактериоза	Рекомендации лечащему врачу
1	2	3	4
I степень	Снижение количества бифидобактерий, лактобактерий или и тех и других вместе на 1-2 порядка Снижение до 80% или повышение содержания кишечных палочек с появлением небольших титров измененных их форм (<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>E.Coli</i>)	<u>Клинические проявления дисфункции кишечника</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Сниженный аппетит 2. Нестабильная масса кривой тела 3. Метеоризм. 4. Запоры. 5. Неравномерная окраска каловых масс 	Диагностика дисбактериоза 1 степени при наличии 1-5, 1-3, 2-4 или 3-5. При наличии только 5 проверить состояние желчевыводящих путей.

<p>II степень</p>	<p>Наличие одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не выше 10^5 или ассоциаций условно-патогенных бактерий в небольших титрах: <i>(E.coli lac (-), E.coly Hly+, Proteus, Clostridium, Klebsiella, Pseudomonas, Enterococcus acinetobacter</i></p>	<p><u>Клинические проявления ГАСТРИТА:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Боли в животе, связанные с приемом пищи 2. Диспептические расстройства: отрыжка, тошнота, изжога, рвота 3. Симптом проксальзирования 4. Срыгивание 5. Снижение аппетита 6. Отказ от пищи 7. Чувство распирания после приема пищи 8. Боли в эпигастрии 9. Метеоризм 10. Запоры <p><u>Клинические проявления ЭНТЕРИТА</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Диарея 2. Вздутие живота 3. Метеоризм 4. Боли в животе 5. Синдром неполного опорожнения 6. Синдром повышенного газообразования 7. Язык обложен налетом <p><u>Для всех форм характерно:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Спорадические аллергические реакции с изменением кожных покровов 2. Синдром анемии 3. Синдром гиповитаминоза 4. Синдром гипокальцемии 	<p>Показатель недостаточности функции кишечника</p>
--------------------------	---	--	---

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
III степень	Высокий титр условнопатогенных микроорганизмов как одного вида, так и в ассоциациях.	<u>Транзиторная бактериемия.</u> 1. Кратковременное повышение температуры тела 2. Озноб 3. Головная боль 4. Слабость 5. Схваткообразные боли в животе, преимущественно во второй половине дня 6. Синдром желудочно-кишечной диспепсии 7. Бактериурия 8. Бактериохолия 9. Очаги эндогенной инфекции	См. описание в тексте <i>уроиноинфекция</i> . Обследовать мочевыводящие пути, гепатобилиарную систему

Внимание!

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

Кандидозный дисбактериоз при наличии дрожжеподобных грибов рода *Candida* (чаще *C.albicans*) в титрах — 10^4 КОЕ/г фекалий и выше проявляется броидильной диспепсией, непостоянными болями в кишечнике, метеоризмом. Кандидоз проявляется в виде стоматита, глоссита, упорной диареи и анорексии. Кандидозный сепсис характеризуется высокой лихорадкой или стойким субфебрилитетом, поражением, кожи и внутренних органов. Исход в кандидосепсис наблюдается у больных с резким снижением уровня иммуноглобулинов G и A, при этом может возникать тяжело протекающий язвенно-некротический процесс в кишечнике.

Длительное наблюдение за детьми позволило выделить специфические черты течения дисбактериоза в зависимости от преобладания в микробиоценозе кишечника тех или иных микроорганизмов.

Клебсиеллы:

- стул ярко-желтый или оранжевый разжиженный;
- стул легко впитывается, необильный, с зоной обводнения;
- стул содержит непереваренные комочки пищи;
- частота стула – 1–3 раза в сутки, нередко только после постановки газоотводной трубки;
- у детей 1-го года жизни – часто слизь, зелень, прожилки крови, но при этом нет интоксикации;
- у детей старше 3 лет – чаще запоры;
- имеется раздражение ануса.

Стафилококки:

у детей 1-го года жизни:

- разжиженный желтый стул до 7–8 раз/сут;
- стул обильный, водянистый, иногда с прожилками зелени;
- раздражение ануса;

- опрелость паховой области.

у детей старше 3 лет:

- запоры;
- боли в животе приступообразного характера;
- редко гнойничковая сыпь на теле.

Протеи:

- стул светло □ зеленый, иногда болотного цвета, пенистый;
- резкий неприятный запах, повышенное газообразование;
- слизь.

Дрожжеподобные грибы:

- стул светло-желтого цвета с кислым запахом;
- склонность к запорам;
- постоянное вздутие живота;
- молочница на слизистой оболочке ротовой полости;
- стойкая опрелость в паховой области.

Гемолитические кишечные палочки:

- оформленный стул, иногда с прожилками зелени;
- склонность к запорам;
- неустойчивый характер стула.

Знание данных клинических признаков помогает врачу еще до получения данных микробиологического анализа (результаты которого получают только через несколько дней) правильно назначить терапию уже при первом обращении пациента, а в дальнейшем ее скорректировать.

Лабораторная диагностика дисбактериоза

Диагностика дисбактериозов основывается на данных лабораторных исследований:

1. Копрологическое исследование

При дисбактериозе, сопровождающемся бродильной диспепсией, количество кала увеличено, характер стула — кашицеобразный, пенистый, реакция — резко кислая; в кале определяются мышечные волокна и жирные кислоты, увеличено количество выделяемых органических кислот. Реакции на крахмал, переваренную, непереваренную клетчатку и йодофильную флору резко положительные.

При дисбактериозе, сопровождающемся гнилостной диспепсией, количество кала увеличено, отмечается его щелочная реакция, резкий гнилостный запах, характер стула жидкий, много мышечных волокон и соединительной ткани. Реакции на крахмал, непереваренную клетчатку, йодофильную флору и слизь положительные. Резко увеличено количество выделяемого аммиака (10-14 усл.ед.).

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

2. Биохимические исследования кишечного содержимого

В фекалиях при дисбактериозе отмечается увеличение ферментативной активности, связанной с изменением обменных процессов в энтероцитах и метаболизмом микрофлоры. Характерно появление в кале ферментов щелочной фосфатазы и энтерокиназы, которые у здоровых людей в норме инактивируются в толстой кишке.

Одновременно регистрируются изменения содержания углеводов: увеличивается количество фруктозы, а при пролиферативном росте в кишечнике лактозотрицательной кишечной палочки и симптомах вторичной дисахаридной недостаточности — количество лактозы.

Газово-жидкостная хроматография фекалий при дисбактериозе выявляет нарушение в звене анаэробной микрофлоры, регистрирующееся пиками летучих жирных кислот. С помощью газовой хроматографии можно выявить дисбактериоз по изменениям количества ароматических веществ в фекалиях: индола, фенола, крезола и скатола.

Несмотря на исключительно высокую эффективность хроматографических методов исследования, они, тем не менее, не получили широкого распространения в клинической практике из-за их ограниченной доступности. В связи с этим был разработан и апробирован более простой тест, определяющий протеолитическую активность фекалий (казеинолитический тест) у больных с дисбактериозом. Проведенные исследования показали исключительно высокую прямую корреляцию протеолитической активности фекалий со степенью дисбактериоза.

3. Бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании, прямой кишки при ректороманоскопии, колоноскопии, а также кишечного содержимого и желчи.

Анализ позволяет выявить дисбактериоз проксимальных отделов кишечника. Показателями являются увеличение степени микробной обсемененности свыше 10^4 КОЕ/г (при биопсии слизистой) и редукция лактобацилл.

Бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки толстой или прямой кишки, выполняемое при колоноскопии или ректороманоскопии, позволяет оценить пристеночную микрофлору кишечника.

4. Анализ фекалий на дисбактериоз

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

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

- снижение содержания бифидобактерий менее 10^4 КОЕ/г фекалий (у детей до 3 лет — менее 10^9);
- снижение содержания лактобацилл менее 10^6 КОЕ /г (у детей до 3-лет - менее 10^7);
- увеличение содержания эшерихий более 10^8 КОЕ/г (у детей первого полугодия жизни более 10^9);
- снижение содержания эшерихий менее 10^6 КОЕ/г;
- появление эшерихий с измененными свойствами (лактозоотрицательных форм кишечной палочки или кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами, слабоферментирующих лактозу или аминокислоты, продуцирующих сероводород и др.) в количестве более 10% от общего их числа;
- обнаружение энтерококков в количестве более 10^6 КОЕ/г. (у детей первого полугодия жизни более 10^9 КОЕ/г);
- появление гемолитической микрофлоры;
- возможно выделение патогенных бактерий (сальмонелл, шигелл, патогенных сероваров кишечной палочки), являющихся экзогенным этиологическим фактором ОКИ;
- обнаружение условно-патогенных грамотрицательных палочек (представителей рода *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobakter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др.);
- обнаружение грибов рода *Candida*;
- обнаружение золотистых стафилококков;
- обнаружение клостридий более 10^3 КОЕ/г.

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

- нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий;

— нарастание одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном снижении количества бифидобактерий (на 1-2 порядка);

— снижение содержания облигатных представителей нормобиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника;

— умеренное или значительное (менее 10^7) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре — редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до $10^7 - 10^8$ КОЕ/г), появлением патогенных бактерий.

Еще недавно, дисбактериозом считали только уменьшение общего количества антагонистически активных, ферментирующих лактозу кишечных палочек и увеличение содержания слабо ферментирующих и гемолизирующих штаммов *E.coly*.

В настоящее время дисбактериоз трактуется как нарушение экологического баланса микроорганизмов в кишечнике, проявляющееся в изменении качественного состава и количественного *соотношения* бактерий в микробиоценозе. Такое состояние является причиной целого ряда патологических процессов, имеющих четкую нозологическую форму заболеваний гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта.

При дисбактериозе нарушается нормальное соотношение между анаэробной и аэробной микрофлорой. Это прежде всего может быть выражено в снижении содержания бифидобактерий или лактобактерий на 1-2 порядка, нарастании количества кишечных палочек с измененными свойствами. Возможно снижение количества нормальных кишечных палочек (менее 1 млн. на 1 г фекалий) или увеличение их содержания в 1 г фекалий более 1 млрд., а также нарастание других условно-патогенных микроорганизмов.

Снижение числа анаэробных представителей облигатной микрофлоры, обладающих высокой антагонистической активностью, создает условия для развития условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, стафилококков и грибов рода *Candida*.

Выявление условно-патогенных энтеробактерий рода *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, а также стафилококков, дрожжеподобных и плесневых грибов является показателем дисбактериоза и отражает глубокие сдвиги в кишечной микрофлоре. При этом условно-патогенные микроорганизмы часто встречаются в ассоциациях и, что очень важно отметить, постепенное нарастание количества собственных условно-патогенных микроорганизмов не вызывает соответствующего роста числа антител.

Подчас нарушения в составе микрофлоры кишечника у детей раннего возраста связаны с нарушением стерильности молока матери, поэтому для уточнения причин дисбактериоза у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо обязательно исследовать молоко матери на стерильность. После получения результатов нельзя спешить отлучать ребенка от груди. Присутствие в молоке негемолитических стафилококков в количестве до 10^4 КОЕ/мл не является показанием для прекращения грудного вскармливания, ведь негемолитические стафилококки – сапрофиты, обитающие во многих экологических нишах организма. С другой стороны, гемолитические стафилококки должны или отсутствовать в молоке, или присутствовать лишь в количестве до 10^2 КОЕ/мл. Условно-патогенные энтеробактерии также могут быть обнаружены в количестве до 10^2 КОЕ/мл, часто они являются сопутствующей (транзиторной) флорой. Прежде чем лишить ребенка грудного молока, следует убедиться, что материал для исследования был правильно собран, а также попробовать пролечить маму ребенка, не прекращая грудного вскармливания (если уровень УПМ не превышает указанных концентраций). Только при неэффективности этих мероприятий необходимо прекратить грудное вскармливание.

Наиболее часто грудное молоко бывает инфицировано представителями кокковой флоры (эпидермальный и золотистый стафилококки), значительно реже из молока высеваются грибы *Candida* и энтеробактерии (гемолизирующие кишечные палочки и клебсиеллы). Авторы обращают внимание на то, что у детей чаще отсутствует тот микроорганизм, которым инфицировано материнское молоко. Не обнаружено строгой зависимости между наличием УПМ в материнском молоке и степенью выраженности дисбактериоза кишечника у ребенка. Это позволило предположить, что инфицированное молоко не является основной причиной развития дисбактериоза у ребенка. Наиболее значимым служит присутствие в молоке штаммов золотистого стафилококка. Авторы считают, что при обнаружении в молоке УПМ в низких титрах прерывать кормление грудью нецелесообразно, и предлагают следующую схему коррекции дисбактериоза у матери и ребенка одновременно, не прерывая кормления грудью. Маме внутрь назначают спиртовой раствор хлорофиллипта по 5 мл (в 20–30 мл воды) 3 раза в день натошак 10–14 дней, одновременно проводится наружная обработка ареол и сосков молочных желез антисептическим препаратом, к которому чувствительна выделенная из грудного молока микрофлора (чаще это бактериофаги, хлорофиллипт, раствор ротокана), курс – 2–3 нед. Мы можем добавить, что ребенку в этот период показано назначение пробиотиков и бактериофагов.

Дифференциальный диагноз дисбактериоза и острых кишечных инфекций

В связи с ростом заболеваний пищеварительной системы, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, которые нередко выявляются в ассоциации с признанными патогенами (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, энтеропатогенные и энтеротоксигенные кишечные палочки), для врача возникают сложности в диф-

ференциальной диагностике острых кишечных инфекций, пищевых токсикоинфекций и дисбактериоза.

Причиной пищевой токсикоинфекций может стать обсеменение пищевых продуктов золотистым стафилококком, клостридиями и другими бактериями. Острые кишечные инфекции, обусловленные официально признанными патогенами, требуют проведения соответствующих эпидемиологических мероприятий, тогда как дисбактериоз, вызванный высокой концентрацией условно-патогенного возбудителя, несмотря на сходство в ряде случаев клинических проявлений, в настоящее время таких мероприятий не требует.

Поэтому, дифференциальную диагностику необходимо проводить на основании клинических данных и подтверждать результатами микробиологических исследований.

Для острых кишечных инфекций характерно:

- острое начало заболевания;
- наличие источника заражения при выявлении путей передачи инфекции (контакт с больным ОКИ, употребление недоброкачественных пищевых продуктов, эпидемиологически подтвержденная вспышка кишечной инфекции среди родственников);
- выделение возбудителя (патогенного или условно-патогенного микроба) в повышенной концентрации в первые дни заболевания с последующим снижением и исчезновением в процессе этиотропной терапии;
- выявление этиологически значимого возбудителя, чаще патогенного или условно-патогенного микроорганизма преимущественно рода *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*.

Лечение дисбактериоза кишечника

При коррекции дисбактериоза необходимо воздействовать не только на заболевание, вызвавшее дисбактериоз, но и на процессы, способствующие возникновению эндотоксикоза, который всегда развивается при тяжелом дисбиозе, а также восстанавливать нарушенные внутривидовые соотношения между микро-

организмами и лечить сопутствующие метаболические нарушения. Цель коррекции дисбактериоза – обеспечить элиминацию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, восстановить и закрепить облигатную микрофлору, повысить иммунологическую реактивность организма ребенка, снизить степень выраженности микровоспаления слизистой оболочки и эндотоксикоза. В коррекции дисбиотических нарушений в кишечнике необходимо выделять три этапа:

1-й – ликвидация проявлений эндотоксикоза и симптомов микровоспаления слизистой оболочки кишечника;

2-й – подавление роста УПМ;

3-й – обеспечение роста представителей защитной флоры – бифидо- и лактобактерий.

Коррекция обеспечивается проведением селективной деконтаминации, заместительной терапией препаратами на основе пробиотических штаммов, введением пребиотических средств, противовоспалительной и иммуномодулирующей терапией и энтеросорбцией.

Тактика коррекции дисбактериозов у детей

Первый, наиболее важный этап - выявление острого или хронического заболевания, лежащего в основе нарушений кишечной микрофлоры, проведение этиологического и патогенетического лечения с целью нормализации процессов пищеварения, всасывания и моторики пищеварительного тракта.

Второй этап - это лечебное питание, соответствующее основному заболеванию. Не следует сбрасывать со счетов индивидуальные пищевые пристрастия ребенка, т.к. они сами по себе могут вызывать те или иные расстройства двигательной функции кишечника. Диета должна быть полноценной по калорийности и содержанию основных физиологических ингредиентов. При этом большое значение приобретают определенные диетические рекомендации. Желательно использовать продукты, которые стимулируют развитие нормофлоры: изделия из ржи, кукуру-

зы, гречихи, проса, капуста, морковь, кабачки, томаты, огурцы, свежие фрукты, не консервированные соки, орехи, кисломолочные продукты.

Главные правила назначения диеты: она должна быть механически щадящей, малошлаковой, содержать достаточное количество белков, жиров и углеводов, соответствовать возрастным и индивидуальным особенностям ребенка. Самым лучшим и универсальным видом питания для детей первого года жизни, безусловно, является грудное молоко, которое обеспечивает ребенка не только пищевыми ингредиентами, но и факторами защиты.

Для направленного создания или восстановления нарушенного микробиоценоза в последнее время все шире применяют «функциональное питание». Это новая концепция, подразумевающая оптимизацию микробной экологии пищеварительного тракта с помощью употребления в повседневном пищевом рационе продуктов естественного происхождения, содержащих живые бифидобактерии и лактобациллы, бифидогенные факторы, пищевые волокна, антиоксиданты и их комплексы и др., которые благоприятно воздействуют на функциональные возможности организма человека или помогают снизить риск развития заболевания.

Что касается антиоксидантов, то весьма важным для клиники и профилактической медицины является установленный на сегодняшний день полиморфизм антиоксидантных ферментов, что определяет проблему индивидуальной чувствительности к лекарствам. Здесь следует обратить особое внимание на тот факт, что человеческая популяция гетерогенна по антиоксидантной защите. Как следствие - необходимо с большей осторожностью применять лекарственные вещества, механизм действия которых основан на антиоксидантных свойствах, поскольку известно, что антиоксиданты способны становиться прооксидантами в зависимости от условий реакции. Доказано, что на фоне генетической гетерогенности антиоксидантных систем такие препараты у одних больных могут вызывать ожидаемый защитный эффект, в то время как у других – прооксидантное действие с хорошо известными последствиями в виде мутагенеза и канцерогенеза. То же относится к пищевым добавкам, распространяемым бесконтрольно, с широкой рекламой их

антиоксидантных свойств. Данная ситуация определяет главную задачу по совершенствованию токсикологической оценки пищевых добавок до уровня, используемого при утверждении безвредности лекарственных средств. Поэтому отметим, что в данном учебном пособии представлены основанные на доказательствах, добросовестные рекомендации для выбора лекарственных средств, приготовленных в виде определенных лекарственных форм, применяемых при коррекции дисбактериозов у детей.

Дополнительно к сказанному, следует обратить внимание педиатров на существующие особенности фармакокинетики, метаболизма и эффектов лекарственных средств в детском возрасте. Напомним, что у новорожденных значительно снижена активность ферментов первой фазы биотрансформации (цитохрома Р-450 и НАДФН-цит-С-редуктазы), активность этих ферментов повышается на 2-3 неделе жизни (в этом возрасте весьма велики для некоторых лекарств разбросы в клиренсе). Реакции второй фазы снижены в течение первых 2-3 лет жизни. Установлено, что общая метаболическая активность возрастает в первые 2 года жизни, затем очень медленно снижается до пубертатного периода, после чего достигает величин, характерных для взрослых.

Физиологическая роль пищевых волокон

Разнообразие растительного мира, использование новых, выведенных селекционерами сортов злаковых, овощей, фруктов и ягод, специальное извлечение пищевых волокон из традиционных источников - все это причина непрекращающихся исследований по вопросу физиологической роли пищевых волокон, назначаемых для коррекции микрофлоры кишечника.

Анализ накопленных к настоящему времени знаний позволяет выделить следующие компоненты пищевых волокон: целлюлозу (клетчатку), грубые волокна (лигнин, гемицеллюлозу, пектины) и добавочные субстанции (камеди, слизи, полисахариды водорослей). По степени микробной ферментации в толстой кишке пищевые волокна классифицируются следующим образом: полностью ферменти-

руемые (пектин, камеди, слизи, гемицеллюлоза), частично ферментируемые (целлюлоза, гемицеллюлоза) и неферментируемые (лигнин).

Важное свойство пищевых волокон состоит в том, что они устойчивы к действию амилазы и других ферментов и поэтому в тонкой кишке не всасываются. При прохождении по кишечнику пищевые волокна формируют матрикс фиброзного или аморфного характера по типу «молекулярного сита», физико-химические свойства которого обуславливают водоудерживающую способность, катионнообменные и адсорбционные свойства, чувствительность к бактериальной ферментации в толстой кишке. Известны три важнейших продукта ферментации: короткоцепочечные жирные кислоты, газы и энергия.

Всосавшись, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) доступны аэробному метаболизму в тканях организма и являются субстратом для восстановления кишечного эпителия. Кроме того, они удерживают воду в полости кишки и являются источником энергии. Уксусная, пропионовая и масляная монокарбоновые кислоты ингибируют патогенную микробную флору. Пропионовая кислота участвует в регуляции деятельности сосудистых сфинктеров, т.е. влияет на микроциркуляцию толстой кишки, бутират имеет отношение к процессам пролиферации и дифференцировки эпителия кишечника.

Газообразование со всеми его последствиями считают важнейшей причиной ограничения пищевых волокон в рационе людей. Однако следует помнить, что источником газообразования могут быть не только ферментируемые микробами полисахариды, но и олигосахариды, которые содержатся, например, в бобовых. Образующийся водород создает восстановительную среду в просвете кишечника, его используют для своего метаболизма метанообразующие бактерии, ответственные за регуляцию газового состава кишечника и других полостей организма. Газы диффундируют в кровотоки, где возникают нестабильные комплексы с гемоглобином, которые впоследствии высвобождаются в легких, влияя на регуляцию кислородного обмена.

Третьим важным результатом анаэробной ферментации полисахаридов является энергия, поглощаемая толстокишечной микрофлорой для существования и роста. У человека присутствие ферментативных полисахаридов в рационе приводит к увеличению роста микроорганизмов в толстой кишке. Кроме энергетической ценности, короткоцепочечные жирные кислоты и другие метаболиты оказывают ряд положительных местных и системных эффектов на макроорганизм (усиление местного иммунитета, активация фагоцитоза, антибактериальный эффект, поддержание ионного обмена, регулировка моторной функции кишечника).

Установлены метаболические эффекты пищевых волокон при заболеваниях гастродуоденальной зоны. Они реализуются несколькими путями: увеличение полупериода эвакуации из желудка как жидкой, так и твердой пищи, увеличение моторного индекса двенадцатиперстной кишки, торможение секреторной активности желудка, повышение рН в теле и антральном отделе желудка, уменьшение регургитации желчи в желудок посредством увеличения абсорбции желчных кислот.

Метаболические эффекты, оказываемые пищевыми волокнами при заболеваниях толстой кишки при различных видах обработки, обладают разнонаправленными действиями на транзит химуса и кала по пищеварительному тракту, а также на состав и массу кала. При заваривании кипятком и увеличении потребления суточного количества жидкости до 1,5-2 л в сутки пищевые волокна могут увеличивать массу фекалий, содержание в них жидкости, уменьшать время кишечного транзита. При употреблении сухих отрубей пищевые волокна уменьшают массу фекалий, содержание в них жидкости, увеличивают время кишечного транзита. Доказан факт того, что пищевые волокна не ускоряют транзита химуса в начальном отделе кишечника, где наиболее интенсивно проходят процессы гидролиза нутриентов, и значительна степень всасывания составных частей пищи. Установлено, что пищевые волокна изменяют миоэлектрическую активность кишечника, они приводят в равновесие пропульсивные и тонические сокращения мускулатуры толстой кишки. Являясь пищевым субстратом для микрофлоры, пищевые во-

локна способствуют нормализации популяционной численности и активности индигенной флоры, которая в свою очередь поставляет короткоцепочечные жирные кислоты, необходимые для нормальной трофики и энергообеспечения колоноцитов.

Содержание пищевых волокон в разных продуктах различно. В наибольшем количестве они присутствуют в грубых отрубях (43 г/100 г продукта), ржи (12,7 г/100 г), непросеянной муке (11,5 г/100 г), темной муке (8,7 г/100 г), овсяной крупе (7,2 г/100 г), горохе стручковом (6,3 г/100 г). В средних количествах они есть в капусте брюссельской (4,2 г/100 г), белой муке (3,5 г/100 г), капусте зимней, брюкве, картофеле (3,4 г/100 г), моркови, рисе, капусте белой, груше, клубнике (2,1-2,9 г/100 г). По мнению большинства специалистов в суточном рационе человека должно содержаться не менее 15-30 г пищевых волокон. Однако в нашей стране суточная потребность населения в клетчатке и пектине практически во всех регионах удовлетворяется лишь на треть.

Физиологическая роль кисломолочных продуктов

Общепринятым среди отечественных врачей подходом к лечению и профилактике дисбактериозов является ежедневное использование кисломолочных продуктов. Молочнокислые бактерии, принадлежащие к *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, вводимые в питание детей в виде молочнокислых продуктов, оказывают следующие физиологические эффекты: антибактериальное действие и нормализацию микробиоценоза кишечника; выраженный иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в усилении фагоцитарной активности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, увеличение специфического IgA - антительного ответа, синтеза цитокинов (например, у-интерферона), стимуляции клеточных иммунных механизмов, включая противоопухолевую защиту; нормализацию моторики кишечника; частичное сбраживание лактозы ферментными системами микроорга-

низмов; частичное расщепление белков коровьего молока, что приводит к снижению их аллергизирующих свойств и повышению усваиваемости.

Сотрудниками НИИ питания РАМН было доказано, что кисломолочные продукты, содержащие пробиотики (биокефир, биойогурт, Бифидок, Антошка-Л, Олиголакт и др.), подавляли рост гемолизинпродуцирующих кишечных палочек и коагулазоположительных стафилококков и практически не оказывали действия на грибы и протей, тогда как группа продуктов, не содержащих бифидобактерии (кефир, ряженка, Эвита), напротив, деконтаминировала грибы рода *Candida* и протей. Данные результаты указывают на целесообразность сочетания в рационе детей различных видов кисломолочных продуктов.

Кисломолочные продукты используются в питании детей разного возраста уже на протяжении более 40 лет, их эффективность и безопасность определена во многих клинических испытаниях. Установлен факт изменения состава кишечной флоры после употребления йогурта - в различных отделах биоценотической ниши кишечника возрастает количество лактобацилл. Кисломолочные продукты могут приводить к снижению содержания в кале специфических ферментов, таких как азоредуктаза или бета-глюкуронидаза. Об изменениях ферментной активности также свидетельствует появление соответствующих биохимических маркеров в выдыхаемом воздухе (водород, метан) или кале.

Отработано применение современных кисломолочных смесей, которые показаны детям с высоким риском развития инфекционного процесса. Например, «НАН кисломолочный с пробиотиками», содержащий живые *Bifidobacterium lactis* (Bb 12) и *Streptococcus thermophilus* обладает выраженными бактериостатическими свойствами в отношении *Pseudomonas*.

Ряд исследований на человеке и животных свидетельствуют о благотворном действии кисломолочного продукта АСТИМЕЛ®, содержащего две йогуртовых культуры: *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* и специальный пробиотический штамм *Lactobacillus casei* DN-114 001. Последний сохраняет жизнеспособность после прохождения желудка и двенадцатиперстной кишки. Ус-

тановлено, что ежедневное употребление содержимого одной бутылочки АСТИМЕЛ® улучшает ряд параметров естественных защитных сил организма: восстанавливается нормальный состав кишечной микрофлоры, улучшается качество слизистой оболочки кишечника и изменяются отдельные характеристики неспецифической и специфической иммунной систем.

Диетические аспекты коррекции диспепсии

При дисбактериозе кишечника может нарушаться абсорбция углеводов. Невсосавшиеся углеводы подвергаются кислому брожению и метановому гниению с образованием огромного количества дрожжевых грибов в полости кишки, особенно нарастающему при большом введении углеводов с пищей (бродильная диспепсия). Клинически это состояние проявляется метеоризмом, жидким стулом с резко кислым запахом и наличием непереваренных остатков пищи.

Рекомендуется полное устранение из питания цельного молока, в том числе в составе готовых блюд. На 4-10 дней исключаются или ограничиваются белые каши, картофельное пюре, кисели, сладкие фрукты, сладости (мед, варенье, конфеты и др.), белый пшеничный хлеб, сдоба, хлебобулочные изделия из цельного смолотого зерна с отрубями, орехи, бобовые, капуста, жилистое мясо, кисломолочные продукты, сладкие сорта яблок, бананы, виноград, огурцы. На 3 дня назначают отварное мясо нежирных сортов, омлет, серый хлеб, обезжиренный пресный творог, далее подключают каши, содержащие повышенное количество белка (гречневая, овсяная), еще через 3 дня - картофель, через 10 дней - сладости.

Гнилостная диспепсия развивается в результате длительного употребления продуктов, содержащих большое количество белка, что обуславливает избыточный рост условно-патогенных анаэробов, вызывающих гнилостные процессы в кишке с образованием токсических метаболитов. Клинически это признаки интоксикации, метеоризм, спастические боли в дистальном отделе толстой кишки, жидкий стул с гнилостным зловонным запахом.

Рекомендуется исключить белковую пищу (мясо животных и птицы, рыбу, сыр, творог, бобовые, орехи, яйца, крупы: манную, гречневую, овсяную), грубую клетчатку. На 2 дня назначают голод, отвар шиповника, слегка сладкий чай. Через 2 дня - простые углеводы: сладости, сухарики, с 5 дня – рисовую кашу наполовину с водой, показаны овощные блюда, кисломолочные продукты (йогурты, сметана, ряженка, кефир).

Диетическая коррекция нарушений моторики кишечника

При диарее показан хлеб пшеничный вчерашний; слизистые супы на обезжиренном мясном или рыбном бульоне или на овощном отваре с хорошо разваренными крупами, мелко нашинкованными овощами; нежирные сорта мяса и рыбы (говядина, телятина, кролик, курица, судак, лещ, треска, окунь) в виде отварных котлет, кнелей, суфле (при хорошей переносимости - в виде целого куска); протертые овощные пюре, запеканки из картофеля, моркови, кабачков; каши (кроме пшеничной и перловой) на воде; кисели, желе, протертые компоты из сладких ягод; печеные яблоки.

При запорах - необходимо включение в рацион салатов из свежих овощей, зелени, печеных яблок, овощей в тушеном виде, разбавленных овощных и фруктовых соков с мякотью. Для ускорения опорожнения кишечника показаны продукты, содержащие органические кислоты (кислое молоко, кумыс, свежий кефир, простокваша, кислые фрукты, фруктовые соки); продукты с сахаристыми веществами (мед, сироп, сахар, сладкие мучные изделия); блюда, богатые поваренной солью; напитки, содержащие углекислоту. Доказано, что дети, страдающие запорами, имеют либо недостаточное потребление растительной клетчатки, либо повышенные потребности в пищевых волокнах в сравнении с нормой. Чтобы частично восполнить дефицит этих компонентов, нужно обогащать рацион продуктами, богатыми пищевыми волокнами (хлебобулочные изделия из цельносмолотого зерна, гречневая, овсяная крупы, орехи: миндаль, арахис, фисташки, бобовые, капуста, абрикосы, ежевика, сухофрукты, киви, петрушка, попкорн, свекла, морковь). Оставшуюся часть дефицита возможно ликвидировать с помощью ком-

мерческих препаратов: пшеничные отруби, микрокристаллическая целлюлоза, агар-агар, ламинарид, льняное семя, препараты из семян подорожника. Из-за различий в химическом составе при их применении реализуются те или иные механизмы. Это значит, что при отсутствии эффекта от одних препаратов желаемый результат может быть получен другими. Обычно рекомендуется начать прием пшеничных отрубей от 3 до 6 столовых ложек в сутки с едой, предварительно обдав их кипятком. Количество жидкости увеличивают от 1,5 до 2 л в день. Пшеничные отруби не сразу оказывают свое действие, в случаях замедленного транзита — «латентный период» может составлять 5-7 дней. Если эффект не достигнут, возможно применение микрокристаллической целлюлозы в индивидуально подобранной дозе (4-9 г в сутки) или препарата из семян подорожника «Мукофалька» (10-30 г в сутки). Последний в 40 раз больше удерживает жидкость, не дает интенсивного газообразования, лучше переносится больными. Пищевые волокна можно комбинировать. Однако их применение лимитируется в случаях, когда больной не способен к увеличению жидкости, что чревато развитием обструкции.

Смеси для искусственного вскармливания

При недостатке или отсутствии грудного молока, при наличии неустойчивого стула со склонностью к запорам с целью коррекции дисбактериоза кишечника, профилактически для поддержания оптимального состава кишечной микрофлоры рекомендуются к использованию адаптированные молочные смеси с добавлением пребиотиков: Нутрилон 1, Нутрилон 2, Нутрилон Омнео.

Основываясь на результатах многочисленных научных исследований, компания Nutricia® разработала смесь пребиотических волокон, сходных по структуре и свойствам с олигосахаридами грудного молока. Смесь содержит 90% низкомолекулярных галактоолигосахаридов и 10% высокомолекулярных фруктоолигосахаридов, резистентность которых к действию ферментов пищеварительной

системы была доказана в ходе достаточного числа исследований. Галактоолигосахариды присутствуют в грудном молоке, в ферментированном молоке и молочных продуктах. Фруктоолигосахариды содержатся в большом количестве продуктов питания, таких как пшеница, бананы, цикорий, артишоки и лук-порей. Сочетание действия обоих компонентов смеси пребиотических волокон способствует увеличению содержания бифидобактерий подобно пробиотическому эффекту олигосахаридов грудного молока. Было показано наличие мощного бифидогенного эффекта по отношению к бактероидам, клостридиям, колиформам и др. микроорганизмам. Это с одной стороны объясняется образованием в результате жизнедеятельности бифидобактерий молочной кислоты и созданием кислой среды, с другой - секрецией веществ, ингибирующих рост клостридий, кишечной палочки, листерий, шигелл, сальмонелл, холерного вибриона. Олигосахариды оказывают дозозависимое бифидогенное действие, при их добавлении в смеси для искусственного вскармливания уменьшается рН кала, а характер стула приближается к таковому у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Значение пробиотиков в регуляции кишечной микрофлоры и их классификация

В коррекции дисбактериозов кишечника в настоящее время наиболее изученным и в определенной степени практически реализованным направлением (третий этап) является применение биологических бактериальных препаратов на основе микроорганизмов - представителей нормальной микрофлоры человека, так называемых пробиотиков. Пробиотики - это живые организмы и/или вещества микробного или иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса. В России наиболее популярными и изученными являются пробиотики, изготовленные на основе следующих видов микроорганизмов: *Bifidobacterium adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *Enterococcus*

faecalis, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. plantarium*, *Lactococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus cremoris*, *S. lactis*, *S. salivarius subsp. thermophilus*, *Clostridium butyricum*.

Наш интерес и наши знания в проблеме использования пробиотиков значительно расширились. Накопленные наблюдения показывают, что пробиотики, поступающие в кишечник, изменяют не только состав, но и функцию его микрофлоры. Установлено, что многие из бактерий-пробиотиков осуществляют защиту организма двумя основными путями: образуя барьер, препятствующий прикреплению патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника, и путем модуляции защитных сил организма. Эти оба действия достигаются или посредством прямого антагонизма бактерий, или увеличением эффективности иммунного ответа. Стимулирование неспецифической иммунной системы оценивается на основании фагоцитарной активности естественных клеток-убийц и индукции различных цитокинов, а реакции специфической иммунной системы по содержанию иммуноглобулинов, концентрации В- и Т- лимфоцитов и некоторых цитокинов. Обе системы побуждаются разнообразными пробиотиками, например, *Lactobacillus casei*. Результаты опубликованных исследований продемонстрировали факт стимуляции локального иммунитета, а именно - повышения уровня Ig A в копрофильтратах у детей в период приема смеси, содержащей *Bifidobacterium lactis*.

Другое хорошо подтвержденное действие пробиотиков - это улучшение переваривания лактозы у лиц с нарушениями ее расщепления и всасывания. В ряде наблюдений было установлено, что введение живых лактозопродуцирующих бактерий, таких как *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и др., улучшает переваривание и всасывание лактозы.

Пробиотики могут содержать как представителей только одного вида бактерий (монопробиотики), так и ассоциацию штаммов нескольких видов микроорга-

низмов (ассоциированные или поликомпонентные пробиотики). Широкое применение в клинической практике имеют и комбинированные пробиотики, например, бифидумбактерин форте, бифилиз.

К бактериальным биологическим препаратам отработаны определенные требования, которые сводятся к следующему: микроорганизмы должны проявлять положительный эффект на организм хозяина; при длительном использовании не оказывать побочных эффектов и сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта.

Кроме этого на российском рынке в настоящее время имеются отечественные жидкие пробиотические средства, зарегистрированные как биологически активные добавки (БАД): Нормофлорины Л и Б, Биовестин, Биовестин-лакто, Биобактон, кисломолочный лактобактерин, кисломолочный бифилакт, жидкий бифидумбактерин, жидкий концентрат бифидобактерий, Бифацид.

Согласно принятой в 1996 г. классификации препараты, нормализующие кишечную микрофлору, разделяются на четыре поколения:

- 1) классические монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бифидобактерий (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин);
- 2) самоэлиминирующиеся антагонисты (бактисубтил, биоспорин, споробактерин, энтерол);
- 3) комбинированные препараты, состоящие из нескольких штаммов бактерий или включающие добавки, усиливающие их действие (аципол, ацилакт, линекс, бифилиз, бифиформ);
- 4) иммобилизованные на сорбенте живые бактерии – представители нормофлоры (бифидумбактерин форте и пробиформ).

В 2003 г. разработан и утвержден Отраслевой стандарт, в котором представлен протокол коррекции пробиотиками дисбактериоза различных степеней.

На основании данного ОСТа, а также с учетом результатов клинической практики при выборе пробиотика у детей рекомендуется руководствоваться следующими положениями.

1. При коррекции дисбактериоза кишечника преимущество отдается бифидосодержащим препаратам, так как бифидобактерии являются основной микрофлорой толстой кишки.
2. Недостаток кишечных палочек или лактобактерий по данным бактериологического анализа кала на дисбактериоз не служит обязательным показанием к назначению лакто- или колисодержащих пробиотиков. Бифидосодержащие препараты обладают свойством восстанавливать данные звенья микробиоценоза.
3. Монокомпонентные пробиотики (бифидумбактерин и лактобактерин) используются преимущественно для профилактики или при легких формах (1-й степени) дисбактериозов и кишечных инфекций.
4. Для коррекции субкомпенсированного и декомпенсированного дисбактериоза кишечника (2–3-й степени) преимущество отдается бифидосодержащим препаратам 3–4-го поколения.
5. При среднетяжелых/тяжелых инфекционных колитах и энтероколитах, гемоколитах, неспецифическом язвенном колите, у хирургических и реанимационных больных показано назначение пробифора, который способен купировать диарею, оказывать детоксицирующее влияние и восстанавливать слизистую оболочку кишечника. Альтернативой при выраженных инфекционных и антибиотикорезистентных диареях может служить прием пробиотиков 3–4-го поколения – бифидумбактерина в больших дозах, энтерола совместно с бифилизом.
6. Лактосодержащие пробиотики назначаются при заболеваниях проксимальных отделов ЖКТ в связи с недостаточностью лактобактерий в этих отделах при их патологии. Применение лактосодержащих пробиотиков показано как при хронических гастроэнтерологических заболеваниях, так и при острых инфекционных гастроэнтеритах.

7. Лактосодержащие пробиотики рационально применять совместно с бифидосодержащими (последние лучше защищают слизистую оболочку кишечника и подавляют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в толстой кишке, где сосредоточено их основное количество).
8. Колисодержащие препараты назначаются строго по показаниям, у детей используются с осторожностью.
9. Средняя длительность курсов лечения пробиотиками 2–4-го поколений при острых кишечных инфекциях и пищевых токсикоинфекциях – 5–7 дней.
10. При хронических гастроэнтерологических заболеваниях и дисбактериозе кишечника длительность курсов приема пробиотиков 1-го поколения достигает 4 нед, 2-го поколения – 5–10 дней (с последующим использованием препаратов из нормальной микрофлоры – бифидо- и лактобактерий), 3–4-го поколений – 2–3 нед.
11. Короткими курсами (5–10 дней) назначаются бифилиз и препараты самоэлиминирующихся антагонистов с последующим долечиванием препаратами из нормальной флоры в соответствии с нозологией и топикой поражения.
12. Если в указанные сроки не достигается клинический эффект от приема пробиотиков, следует рассмотреть возможные изменения в тактике лечения: назначение кишечных антисептиков, противогрибковых препаратов, пребиотиков и БАД.
13. Доказана эффективность назначения пробиотиков у детей при внекишечной патологии, что связано с иммуномодулирующим и корригирующим обмен действием этих препаратов. У детей с респираторными инфекциями их применяют короткими курсами (3–5 дней), при вирусных гепатитах – курсом 5–7 дней (бифидумбактерин форте – по 5–10 порошков 3–6 раз в день, пробифор – по 1 порошку 2–3 раза в день), у новорожденных (включая недоношенных детей) для улучшения физического развития – бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, аципол, ацилакт, лактобактерин, линекс (курс 2–4 нед), бифилиз (1–2 нед), пробифор (7–10 дней); при сахарном диабете – бифидо- и лактосодержащие пробиотики длительными повторными курсами по 1,5 мес, при алергодерматозах – пробифор (5–

7 дней), бифидумбактерин форте, бифидумбактерин, лактобактерин, ацилакт (2–3 нед), с целью профилактики инфекционных заболеваний – бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, бифилиз сезонными курсами 2–3 раза в год.

Применение антибиотиков должно быть резко ограничено в связи с их недостаточной клинической эффективностью и нежелательными действиями (токсичность, удлинение сроков бактериовыделения, подавление иммунитета и др.). Антибиотики показаны лишь в случаях декомпенсированного дисбактериоза, который протекает как острая кишечная инфекция эндогенного происхождения, вызванная условно-патогенными энтеробактериями (клебсиелла, протей и др.), и когда есть опасность генерализации процесса. При этом обязательно учитывается чувствительность к выбранному антибиотику индигенной и условно-патогенной флоры.

Анализ литературных данных позволил классифицировать антибиотики по их эффекту на колонизационную резистентность толстого кишечника:

- антибиотики, в терапевтических дозах невливающие на уровень бифидо- и лактобактерий, – феноксиметилпенициллин, ко-тримоксазол, доксициклин, рокситромицин, азтреонам, цефаклор, имипенем, полимиксин;
- препараты, оказывающие умеренное действие на полезную флору, – амоксициллин, пиперациллин, цефиксим, цефтриаксон, доксициклин, ципрофлоксацин, цефалдексин, цефоксицин, рокситромицин, метронидазол, гентамицин;
- препараты, высокоактивные в отношении грамположительных анаэробных микроорганизмов и вызывающие глубокие изменения в составе микрофлоры кишечника, – стрептомицин, клиндамицин, неомицин, сизомицин, линкомицин, ванкомицин, рифампицин, ампициллин, эритромицин, цефоперазон, цефтриаксон, моксалактам.

Следует отметить, что представленное деление антибиотиков на группы носит условный характер, так как степень выраженности изменений в кишечной микро-

флоре при воздействии на нее антибиотиков зависит от множества причин (способа, дозы и длительности введения препарата, его фармакокинетики, взаимодействий с другими препаратами, состояния пациента, возраста, иммунного статуса и т.д.). Из химиопрепаратов для лечения субкомпенсированного дисбактериоза, обусловленного условно-патогенной или патогенной флорой, используют нитрофурановые препараты (фуразолидон, эрцефурил, невидграмон) и кишечные антисептики (интетрикс, энтеро-седив, энтерофурил). При грибковом дисбактериозе при наличии выраженных симптомов применяют низорал, дифлюкан, пимафуцин. Возможно применение бактериофагов, которые обладают селективной антибактериальной активностью.

В отличие от антибиотиков и химиопрепаратов бактериофаги нетоксичны, не вызывают побочных реакций и с успехом могут применяться даже у новорожденных детей. Назначают бактериофаг после проведения исследования на чувствительность к нему микроорганизмов. Для лечения желательно использовать штамм того же производителя, к которому было произведено типирование. Иногда на фоне применения бактериофага может ухудшиться характер стула, что связано с массивным лизисом бактерий, могут возникнуть кожные реакции. В этом случае необходимо отменить на несколько дней бактериофаг либо уменьшить его дозу, ввести десенсибилизирующие препараты, адсорбенты. Фаги нельзя сочетать с пробиотиками, кисломолочными продуктами, так как они максимально активны в щелочной среде.

Антибиотик-ассоциированная диарея

Для обозначения комплекса изменений в кишечнике и соответствующих клинических проявлений, связанных с дисбактериозом на фоне применения антибиотиков, в зарубежной литературе часто используется термин антибиотик-ассоциированная диарея (*antibiotic associated diarrhea*), эквивалентом которого, по существу, является термин «антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишеч-

ника». Частота этого состояния, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39%.

Одной из проблем, возникших в последние годы, является развитие антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника на фоне эрадикации *H. pylori*. В состав антихеликобактерных схем в различных комбинациях могут входить различные антибактериальные препараты, такие как амоксициллин, макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин), метронидазол, фуразолидон, нифурател, висмута трикалия дицитрат, а также современные лекарственные средства, снижающие желудочную секрецию (блокаторы протонного насоса или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов), также способные, хотя и косвенно, снизить резистентность естественной кишечной микрофлоры. Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплексную терапию хеликобактер-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта биопрепаратов, в частности, бифидумсодержащих, что позволяет уменьшить частоту развития и глубину выраженности дисбиотических изменений и, как следствие, уменьшить выраженность и длительность сохранения болевого абдоминального и диспепсического синдромов у детей.

Профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника является достаточно трудной задачей, особенно у детей первого года жизни. Задача становится особенно сложной, если антибактериальную терапию следует продолжить. Основой профилактики дисбактериоза кишечника является рациональная антибиотикотерапия и исключение необоснованных случаев назначения антибактериальных средств. У детей первого года жизни важным фактором профилактики является сохранение грудного вскармливания или, при невозможности, использование смесей с пребиотиками. Кроме того, в любом возрасте клинически обосновано сочетанное назначение антибиотиков с препаратами-пробиотиками. Коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза включает в себя назначение энтеросорбентов и пробиотических препаратов. Доказано, что пациентам, получающим антихеликобактерную терапию, рекомендуется парал-

тельное назначение препаратов пробиотиков с целью предотвращения развития антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника или уменьшения степени его тяжести.

Лечение компенсированного дисбактериоза

(I степень)

На данной стадии лечение дисбактериоза начинают с назначения **бифидумбактерина** в порошке. Детям до 6-ти месяцев бифидумбактерин в порошке назначают в количестве 5 доз на прием 2-3 раза в день во время кормления (смешав с материнским молоком или смесью). При хорошей переносимости препарата через три дня дозу увеличивают до 10 на прием либо увеличивают кратность приема до 6 раз в сутки по 5 доз. Со второго полугодия жизни бифидумбактерин назначают по 10 доз 2-3 раза в день (вместе с пищей). Длительность курса — 3-4 недели.

Бифидумбактерин при кишечных заболеваниях и дисбактериозе кишечника применяют перорально.

Содержимое флакона (ампулы) растворяют кипяченой водой комнатной температуры из расчета 5 мл (1 чайная ложка) на одну дозу препарата. В стакан наливают требуемое количество чайных ложек воды, затем из стакана переносят во флакон (в ампулу) небольшое количество воды для растворения сухой массы.

Бифидумбактерин в таблетках применяют перорально, запивая кипяченой водой. При кишечных заболеваниях и дисбактериозе детям первого полугодия жизни препарат назначают по три дозы на прием три раза в день, детям второго полугодия и старше по 5 доз два раза в день. Курс лечения составляет 2-3 недели.

Детям старше 3-х месяцев рекомендуется назначать **бифидумбактерин форте** по 1 пакету 2-3 раза в сутки, с 1 года и старше - по 1 пакету 3-4 раза в сутки. Длительность курса - 2-3 недели. Детям с 3-х лет и старше бифидумбактерин форте назначается по 5 доз 3 раза в день. Через 3 дня всю суточную дозу можно давать в один прием. При необходимости курсы лечения можно повторить 2-3

раза. Каждый курс проводится через месяц после окончания предыдущего курса лечения.

Хирургическим больным препарат назначают за 3 дня до операции и далее в послеоперационном периоде 2-3 недели. Суточная доза вводится в один прием.

Бифидумбактерин или бифидумбактерин форте оказывает более выраженное действие, если больной принимает его с пищей.

Клиническая эффективность лечения оценивается через 10 дней после окончания терапии; микробиологическая — через месяц. Необходимо проводить 2-3 курса бифидотерапии.

Бифидумбактерин форте можно применять одновременно с антибактериальными препаратами.

Бактисубтил назначают при дисбактериозе 1 степени:

- Детям в возрасте 0-3 лет по 1 капсуле 3 раза в день,
- старше 3 лет - 3-6 капсул в день
- с 12 лет - 4-8 капсул в сутки.

Курс лечения от 5 до 15 дней.

Для получения более стойкого клинико-бактериологического эффекта рекомендуются кислотообразующие препараты, не содержащие живых бактерий: **нормазе** или **хилак-форте**. Их назначают вместе с бифидумбактерином или бифидумбактерином форте.

Нормазе:

- детям 1-го года жизни назначают по 0,25-0,5 мл/кг массы в 2 приема;
- детям от 1 года до 7 лет — по 5 мл 2 раза в день;
- старше 7 лет и взрослым по 5 мл 3 раза в день или по 7 мл 2 раза в день.

Курс лечения - 3-4 недели.

Хилак-форте:

- детям первых 3-х месяцев жизни назначают по 15-20 капель 3 раза в день,
- детям старших возрастных групп - по 20-40 капель 3 раза в день.

Курс лечения — 2 недели.

Лечение **лизоцимом** при I степени дисбактериоза и дефиците нормофлоры в бактериальной карте фекалий рекомендуется начинать вместе с 1-м курсом бифидотерапии, в остальных случаях — при повторных курсах лечения бифидумбактерином.

Лизоцим назначают:

- детям первого года жизни по 0,05 г 3 раза в день;
- старше 1 года - по 0,1 г 3 раза в день: 2 раза per os между приемами пищи, 1 раз — в клизме.

Перед пероральным употреблением лизоцим разводят кипяченой водой t 18—37°C в соотношении 1:3. Длительность курса — 2-4 недели.

Вместо лизоцима можно назначить **бифилиз** (ВИГЕЛ) по 5 доз 2-3 раза в день. Курс составляет 5-7-10 дней, в тяжелых случаях — до 20 дней. Дается с первыми порциями пищи.

При сниженном содержании лактобацилл в кишечнике необходимо совмещенное лечение бифидумбактерином с лактосодержащими препаратами. Лактосодержащие пробиотики назначают с 3-5-го дня от начала лечения бифидумбактерином. Детям до 6 месяцев применяют **лактобактерин** и **аципол**, начиная с 3 доз каждого препарата 2 раза в день за 30-40 минут до еды; при хорошей переносимости дозу препаратов увеличивают до 5 доз 2 раза в день. Курс — 2-3 недели. Детям старше 6 месяцев лактобактерин и аципол назначаются вначале по 3 дозы 2 раза в день, а при хорошей переносимости препаратов через 3 дня лактобактерин увеличивают до 5 доз 2-3 раз в день, аципол — до 5 доз 2 раза в день.

Курс лечения — 2-4 недели.

Детям старше 6 месяцев из лактосодержащих препаратов можно рекомендовать **ацилакт**. Схема лечения ацилактом аналогична схеме лечения ациполом.

Количество курсов лечения лактосодержащими пробиотиками — 1-2.

Лечение субкомпенсированного дисбактериоза

(II степень)

Курсы приема **бифидумбактерина** в порошке или **бифидумбактерина форте** рекомендуется проводить совместно с лактосодержащими препаратами, лечение которыми начинают через 3-5 дней от начала бифидотерапии. Схемы лечения, разовые и суточные дозы бифидо- и лактосодержащих пробиотиков те же, что при лечении I стадии дисбактериоза. Кратность курсов - 3-4 для бифидумбактерина или бифидумбактерина форте, и 2-3 — для лактобактерина, ацилакта или аципола.

Для получения более быстрого клинического эффекта детям старше 3-х лет рекомендуется назначение бифидумбактерина форте в более высоких дозах -10 доз на прием 3 раза в день в течение первых трех дней терапии. В течение последующих 3-5 дней дозировку снижают до обычной - 5 доз 3 раза в день, затем подключают лактосодержащие препараты.

Колибактерин (или комбинированный препарат бификол) назначают детям старше 3-х лет при стойком снижении содержания кишечной палочки в микробиоценозе, но отсутствии в анализах их измененных форм. Лечение колибактерином проводится отдельным курсом по 5 доз 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 2-х недель. Не рекомендуется начинать лечение с применения колибактерина. Нормальная кишечная палочка может восстанавливаться при повторных курсах бифидо- и лактопрепаратов без лечения колибактерином.

При II степени дисбактериоза комбинированная терапия с **нормазе** или **хилак-форте** рекомендуется лишь в случаях определения в анализах фекалий на дисбактериоз нормального содержания лактобацилл, а также если в программу пробиотической коррекции не входят лактосодержащие препараты.

Лечение лизоцимом показано всем больным в суточных и курсовых дозировках, аналогичных лечению I степени дисбактериоза.

Наряду с лизоцимом, для защиты слизистого барьера кишечника, рекомендуется иммунокорректирующий препарат **КИП** (комплексный иммуноглобулиновый препарат, содержащий человеческие антитела к антигенам патогенных и условно-патогенных энтеробактерий). КИП назначается по 1 дозе (содержимое флакона или ампулы) 1-2 раза в сутки за 30 минут до еды. Курс лечения — 5 дней.

При увеличении количества кишечной палочки и наличии ее измененных форм необходима терапия фагами, в зависимости от высева.

Коли-протейный фаг назначают за 1-1,5 часа до еды.

- детям до 3-х лет препарат дают 2 раза в день per os и 1 раз в клизме (препараты в клизме назначаются при отсутствии синдрома мальабсорбции);

- детям после 3-х лет — 2-3 раза в день per os и 1 раз в клизме.

Разовые дозы:

- от 0 до 6 месяцев — по 5-10 мл перорально (детям первого месяца жизни бактериофаг разводят кипяченой водой в 2 раза), в клизме — 20 мл;

- от 6 месяцев до 1 года — по 10-15 мл перорально, в клизме — 20 мл;

- от 1 года до 3-х лет — по 15-20 мл перорально, в клизме — 40 мл;

- старше 3-х лет по 20 мл перорально, в клизме - 40-60 мл, Курс лечения коли-протейным фагом — 5-10 дней.

Помимо коли-протейного фага применяются фаги, содержащие фаголизаты распространенных энтеропатогенных штаммов кишечной палочки в смеси с другими фаголизатами. Назначают **интестифаг**, содержащий фаголизаты кишечной палочки, а также шигеллезные и сальмонеллезные фаголизаты и фаголизаты условно-патогенной микрофлоры.

Интестифаг применяют за 1 час до еды.

- детям от 6 месяцев назначают 10 мл на прием перорально и 10 мл в клизме;

- детям от 6 месяцев до 1 года 10-15 мл на прием перорально и 20 мл в клизме;

- от 1 года до 3-х лет 15-20 мл на прием перорально и 30 мл в клизме;

- старше 3-х лет 20-30 мл на прием перорально и 40-60 мл в клизме;
Курс лечения — 10-15 дней.

Комбинированный пиобактериофаг (смесь стафилококкового, стрептококкового, коли, синегнойного, протейного бактериофагов) назначают перорально:

- детям в возрасте до 6 месяцев 5-10 мл на прием перорально и 10 мл в клизме;
- от 6 месяцев до 1 года 10–15 мл на прием перорально и 20 мл в клизме;
- детям от 1 года до 3-х лет -15-20 мл на прием перорально и 30 мл в клизме;
- детям старше 3-х лет 20-30 мл на прием перорально и 40-60 мл в клизме;
Курс лечения составляет 10-15 дней.

Поливалентный пиобактериофаг (смесь фаголизатов кишечной палочки, клебсиелл пневмонии, синегнойной палочки, стафилококков, стрептококков, протей) назначают аналогично комбинированному бактериофагу.

Лечение фагами предшествует назначению кислотообразующих препаратов (пробиотики, нормазе и др.).

При отсутствии чувствительности стафилококковой флоры к бактериофагам назначают **хлорофиллипт** внутрь, из расчета 1 капля неразведенного 1%-ного спиртового раствора на кг массы (разовая доза) 3 раза в день за 30-40 минут до еды (развести в 15-20 мл воды) или ректально (1 мл 1%-ного раствора развести в 50 мл воды). Можно назначать больным любого возраста, но помнить, что препарат может вызвать аллергическую реакцию.

В отдельных случаях, если отсутствует эффект от применения бактериофагов, возможно назначение **споробактерина** и **биоспорина** или их аналога — бактисубтила.

Споробактерин – жидкий применяют для лечения дисбактериозов после перенесенных бактериальных инфекций или применения антибиотиков у детей:

- от 1-3 лет препарат назначают перорально по 0,5 мл 2 раза в день;
- старше 3 лет по 1 мл 2 раза в день;

Курс лечения 7-10 дней

Для поддержания физиологического равновесия кишечной флоры назначают **линекс**:

- грудным младенцам и детям до 2-х лет – по 1 капсуле 3 раза в день;
- детям от 2 до 12 лет - по 1-2 капсулы 3 раза в день;

Курс — от 3 до 15 дней.

Назначение антибиотиков при дисбактериозах 2 степени и отсутствии выраженных признаков воспаления в кишечнике нецелесообразно. Они применяются в случае развития выраженных воспалительных процессов в виде энтероколита и при упорном и длительном выделении из кала условнопатогенных микроорганизмов, если исчерпаны возможности рекомендуемых выше препаратов.

Лечение декомпенсированного дисбактериоза

(III степень)

Терапия начинается с краткосрочного назначения **сорбентов** (3-7 дней). Основные группы сорбентов: угольные (активированный уголь, карболен, карболонг, ваулен, микросорб П); поливалентные препараты лигнина (полифепан, билигнин, лигносорб); природные энтеросорбенты (каолин, смекта).

Активированный уголь при лечении дисбактериозов рекомендуется назначать только в острых случаях декомпенсированных дисбиозов.

Разовые дозы:

- для детей до 6 месяцев — 0,5 г;
- до 3-х лет — 0,5-1 г;

- старше 3-х лет и взрослых - 1-2 г.

Во всех возрастных группах активированный уголь дают 3-4 раза в день.

Применение **карболена** (активированного угля в таблетках) осуществляется аналогично. Таблетированная форма обладает более активным сорбционным действием, чем активированный уголь в порошке:

- детям раннего возраста по 0,5-3 г на прием;
- дошкольного возраста — по 1- 3 г на прием;
- старшего возраста — от 2 до 7 г на прием.

Кратность — 3-4 раза в день.

Карболонг (активированный косточковый уголь с высокой сорбционной способностью) применяется аналогично активированному углю.

Ваулен (волокнистый углеродистый сорбент) и **микросорб П** применяются по тем же показаниям, что и активированный уголь, а также коротким курсом с целью сорбции условнопатогенных бактерий. Разовые дозировки - от 0,5-1 г детям раннего возраста; до 5 г в старших возрастных группах и взрослым 3 раза в день.

Все препараты, содержащие активированный уголь, противопоказаны при наличии язвенных или эрозивных поражений ЖКТ.

Полифепан и другие препараты лигнина назначают в зависимости от возраста от 1 до 10 г (детям до 6 месяцев по 0,5-0,75 г/кг массы 3 раза в день), перорально и в клизме с целью сорбции условнопатогенных бактерий и токсинов, а также для закрепляющего эффекта. При острых заболеваниях продолжительность приема 3-7 дней, при хронических - по 10-15 дней с перерывами 7-10 дней.

Смекту или **каолин** применяют по тем же показаниям:

- для детей до года 1 пакет в день;
- от 1 года до 2 лет - 2 пакетика в день;
- старше 2-х лет 2-3 пакетика в день.
- для взрослых в среднем 3 пакетика в день, растворяемых в половине стакана воды;

Курс не более 5 дней.

Энтеросгель пасту принимают внутрь за 1-2 часа до еды . Детям в возрасте до 5 лет-1 чайная ложка (5г) 3 раза в сутки, от 5-14 лет –одна десертная ложка (10 г) 3 раза в сутки, запивая охлажденной кипяченной водой.

Продолжительность лечения 3-5 суток.

Препарат безвреден даже при максимальных дозировках.

Фильтрум и лактофильтрум назначают внутрь 3 раза в день во время еды детям 7-12 лет 1-2 таблетки; старше 12 лет и взрослым 2-3 таблетки на прием. Интервал между приемом лактофильтрума и других лекарственных средств должен быть не менее 1-1,5 часов.

На фоне применения сорбентов или сразу после лечения сорбирующими препаратами проводится курс приема бактериофагов (по показаниям, с учетом видового спектра условнопатогенных микроорганизмов). Фаготерапия осуществляется комбинированным или поливалентным фагами аналогично лечению фагами дисбактериоза II степени. Могут быть использованы моновалентные фаги: стафилококковый, протейный и клебсиеллезный.

Стафилококковый бактериофаг назначается: детям

- до 6 месяцев по 5- 10 мл 2 раза в день перорально и 20 мл - в клизме (или 1 свеча per rectum);
- от 6 до 12 месяцев — 10-15 мл 2 раза в день перорально, per rectum — 20 мл или 1 свеча;
- от 1 до 3-х лет — 15-20 мл перорально 2 раза в день и 40 мл в клизме (или 1 свеча);
- детям старше 3-х лет и взрослым— 20-50 мл per os 2 раза в день, 40-100 мл (или 1 свеча) per rectum.
- детям 1-го года жизни в первые дни бактериофаг разводят водой в соотношении 1:2.

Протейный и клебсиеллезный бактериофаги применяют аналогично.

После фаготерапии (но не одновременно с ней) назначают комбинированное лечение бифидо- и лактосодержащими пробиотиками в суточных и курсовых дозах, соответствующих лечению II степени дисбактериоза. Количество курсов для бифидумбактерина может достигать 3-6, лактобактерина, ацилакта или аципола — 2-4.

При развившихся дисбактериозах, сопровождающихся клинически манифестными иммунодефицитами, показано лечение иммунными препаратами.

С целью повышения иммунобиологической реактивности организма назначают иммуномодулирующие препараты: тималин, Т-активин, тимоген, октагам, препараты интерферона. Важно отметить, что перечисленные выше препараты необходимо назначать с учетом нарушений в иммунном статусе.

Препараты интерферона: Виферон I (150.000МЕ), Виферон 2 (500.000) Виферон 3 (1.000.000 МЕ) выпускаются в свечах.

Виферон - комплексный препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон альфа 2В, витамин Е, аскорбиновую кислоту. Выпускается в форме суппозиторий, содержащих по 150.000, 500.000, 1.000.000 МЕ активности интерферона.

Начальный курс применения виферона составляет 5-10 дней ежедневного введения. В случае тяжело протекающих и хронических заболеваний кроме начального курса рекомендуется поддерживающая терапия: 3 раза в неделю через день.

Препарат вводят 2 раза в сутки с 12- часовым интервалом.

Виферон не имеет побочных эффектов и противопоказаний.

Кипферон - комбинированный препарат рекомбинантного интерферона альфа 2-β и комплексного иммуноглобулинового препарата в суппозиториях. Назначают детям с 3 лет по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней.

Т-активин - является иммуномодулирующим средством. Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе α- и γ-интерферона, восстанавливает актив-

ность Т-киллеров. Т-активин применяют подкожно. Обычно 1 мл препарата (что составляет 40 мкг/м² или 1-2 мкг/кг) вводят на ночь один раз в сутки ежедневно в течение 5-14 дней. При необходимости курс лечения повторяют.

Тимоген - применяют в качестве иммуномодулирующего препарата. Препарат вводят внутримышечно, взрослым по 50-100 мкг в течение 3-10 дней. При необходимости проводят повторный курс лечения через 1-6 месяцев.

С профилактической целью препарат применяют внутримышечно по 50-100 мкг в течение 3-5 дней.

Использование лизоцима и комплексного иммуноглобулинового препарата возможно совместно с применением бактериофагов, пробиотиков или антибиотиков. Начиная с III степени дисбактериоза (особенно больным с выраженными кожными проявлениями дисбиоза, вторичными очагами инфекции, частыми ОРВИ, герпесом) показано лечение препаратами **интерферона per rectum** или **реафероном**.

Препаратом выбора является **лейкинферон** — иммуномодулирующий препарат местного и системного действия. Препарат содержит альфа 2-β интерферон вместе с комплексом цитокинов. Лейкинферон назначают по 1 свече per rectum (детям первого года жизни по 1/2 свечи) в первые две недели по 3 раза в неделю (через 2-3 дня), затем 2 раза в неделю (через 3-4 дня) до четырех-пяти недель (в течение курса бифидотерапии + 1 неделя приема лейкинферона). В первые 5-10 дней лечения лейкинфероном возможно обострение клинических проявлений дисбактериоза.

Как вспомогательное средство для иммунотерапии декомпенсированных дисбиозов назначают **левамизол** по 0,001-0,0025 г/кг массы тела 1 раз в день, однократно, еженедельно в течение 1-1,5 месяца. Левамизол при дисбактериозах показан детям с экссудативно-катаральным и аллергическим диатезом, при рецидивирующих вирусно-инфекционных заболеваниях.

С целью стимуляции фагоцитоза и при лимфопениях рекомендуется назначение **нуклеината натрия** (продукт гидролиза дрожжей). Препарат дают перорально.

Разовые дозы:

- до 1 года — 0,005-0,01 г;
- от 2-х до 5 лет — 0,015-0,05 г;
- старше 5 лет — 0,05 — 0,1 г кратностью — 3-4 раза в день. Длительность курса в зависимости от тяжести процесса — от 10 дней до 3 недель.

Лечение иммуномодулирующими препаратами проводится с учетом динамики лейкоцитарного звена периферической крови под контролем анализов крови (1-2 раза в месяц); показано определение иммунограммы и консультация иммунолога.

При III степени дисбактериоза (по показаниям и при I-II ст.) рекомендуется назначение ферментных препаратов (**абомин, мезим-форте, панзинорм форте, фестал, энзистал**) по 1/4 — 1 таблетке (капсуле) не менее 3-6 раз в день при каждом приеме пищи, особенно при применении энтеросорбентов.

Детям 1-го года жизни из ферментных препаратов назначают **панкреатин** в порошке (можно совместно с 1/8-1/4 таблетки абомина) 3-4 раза в день в дозе 0,1-0,15 г на прием;

- детям в возрасте 2-3 года — по 0,2 г;
- в 4-5 лет — по 0,25 г;
- в 6 лет — 0,3 г;
- после 6 лет — по 1 таблетке (0,5 г) 3-4 раза в день.

Рекомендуются ферментные препараты с кислотоустойчивым покрытием, способные стимулировать выделение собственных ферментов поджелудочной железы — **панцитрат** и **креон**.

Длительность применения ферментных препаратов — 1-3 недели в зависимости от сроков купирования клинических проявлений дисбактериоза. При необ-

ходимости можно проводить повторные курсы ферментотерапии в режиме: 2 недели — лечение, 2 недели — перерыв.

При дисбактериозе III степени назначают препарат **пробифор**:

- детям с 1 года до 3 лет - по 1 пакету 2 раза в день
- с 3 до 7 лет – по 1 пакету 3 раза в день
- детям старше 7 лет - по 2-3 пакета 2 раза в день.

Курс лечения 3-5 дней.

Бифиформ рекомендуется: детям старше 2 лет 2-3 капсулы ежедневно вне зависимости от приема пищи. Курс лечения составляет 2 недели.

Больным дисбактериозом III степени при наличии гнойных инфекционных очагов внекишечной локализации, токсикоза, диарейного синдрома показана **антибактериальная терапия**. Лечение антибактериальными препаратами должно быть кратковременным — 5-7 дней, с учетом вида условного патогена, преобладающего в биоценозе, и его индивидуальной чувствительности к антибактериальному препарату.

Выбор антибиотика должен осуществляться дифференцированно: в случае необходимости только селективной деконтаминации кишечной микрофлоры предпочтительно применение препарата, не всасывающегося из кишечника; при вторичных очагах инфекции внекишечной локализации необходимо использовать антибиотик как локального, так и резорбтивного действия. Для защиты нормальной микрофлоры кишечника антибиотикотерапию рекомендуется осуществлять на фоне раннего (на 3-5-й день от начала лечения антибиотиками) подключения бифидумбактерина форте в количестве 5 доз 2-3 раза в день или однократно — суточную дозу. Антибактериальную терапию можно сочетать с лечением бактериофагами или проводить сразу после курса фаготерапии.

Для лечения декомпенсированного дисбактериоза рекомендуются следующие антибактериальные препараты: **эрсефурил** в суспензии и капсулах и **фуразолидон** в таблетках или гранулах. Препараты обладают выраженным локальным действием на многие формы аэробных грамположительных и грамотрицательных

бактерий. Могут использоваться при эшерихиозе, клебсиеллезе, протейном дисбактериозе. Практически не всасываются из кишечника.

Эрсефурил назначают:

- детям до 6 месяцев по 2-3 мерные ложки в сутки;
- детям после 6 месяцев — 3 мерные ложки в сутки.
- с 14 лет и старше — по 2 капсулы каждые 6 часов.

Фуразолидон назначают по 10 мг/кг веса в сутки в 3-4 приема; для приготовления суспензии из гранул содержимое флакона (50 г) растворяют в 100 мл кипяченой теплой воды и дают 4 раза в день после еды.

- детям до года разовая доза — 4 мл;
- 1-2 лет — 4-5 мл;
- 3-4 лет — 6-7 мл;
- 5-6 лет — 7,5-8,5 мл.

Перед употреблением суспензию взбалтывают.

Гентамицин сульфат — антибиотик группы аминогликозидов. Детям раннего возраста препарат назначают по жизненным показаниям. Максимальная суточная доза для детей всех возрастов — 5 мг/кг веса.

• для новорожденных и детей грудного возраста суточная доза должна определяться из расчета 2-5 мг/кг веса в 2-3 приема

- 1-5 лет — 1,5-3 мг/кг
- 6-14 лет и взрослым - 3 мг/кг

Курс лечения — 7-10 дней.

Канамицин моносульфат — антибиотик группы аминогликозидов, при пероральном приеме плохо всасывается из кишечника. Активно действует на большинство аэробных грамотрицательных бактерий (кишечную палочку, сальмонеллу, шигеллу, протей, клебсиеллу, энтеробактер, многие штаммы синегнойной палочки). Используются таблетки, порошки или растворы — по 50 мг/кг массы в 4 приема в сутки.

Канамицин сульфат детям вводят только внутримышечно:

- препарат назначают из расчета 50 мг/кг массы тела ребенка в сутки.
- детям до 1 года назначают в средней суточной дозе 0,1г,
- от 1 до 5 лет-0,3 г,
- старше 5 лет-0,3-0,5 г.

Высшая суточная доза составляет 15мг/кг. Суточная доза делится на 2-3 введения. Курс лечения — 7-10 дней.

В ряде случаев рекомендуется применение макролидов нового поколения: **рокситромицина, кларитромицина**, обладающих лучшей переносимостью, несколько более широким спектром антимикробной активности и пролонгированным действием. Применяют перорально в соответствующих дозировках 2 раза в день.

Метронидазол обладает местным и резорбтивным действием на облигатные анаэробные бактерии (бактероиды, клостридии и др.). Рекомендуется при клостридиозах и бактериоидных дисбактериозах. Назначают по 0,0075 мг/кг 3 раза в день в течение трех дней.

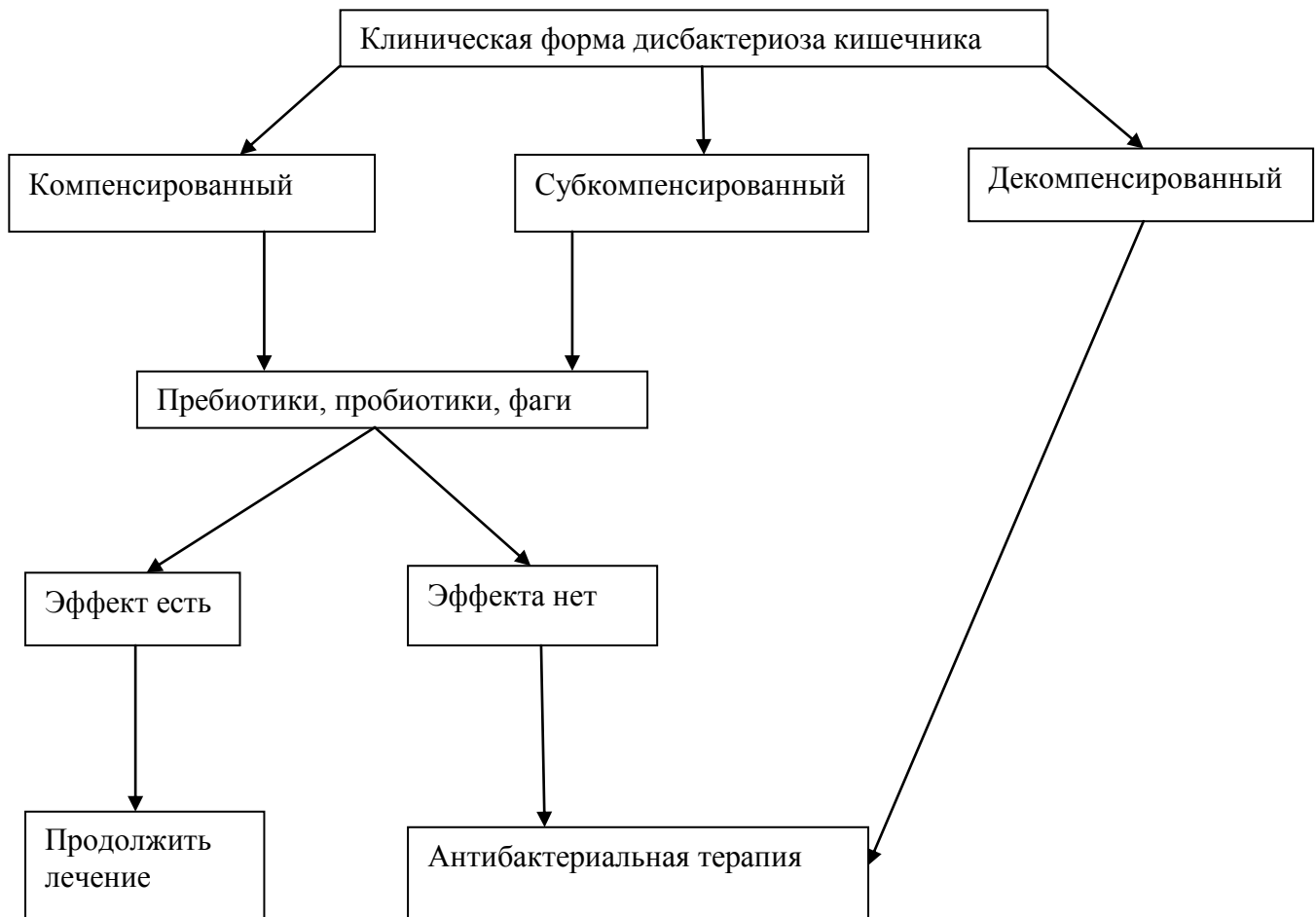
Алгоритм коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей в возрасте до одного года

1. Лечебное питание

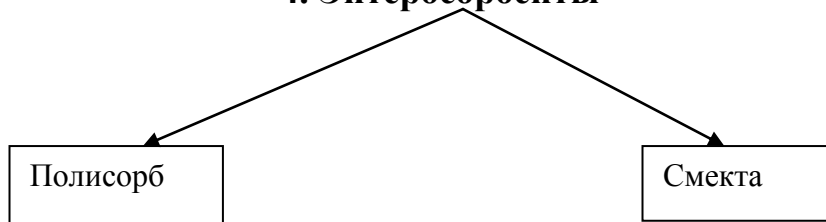
2. Лечение фоновых соматических заболеваний



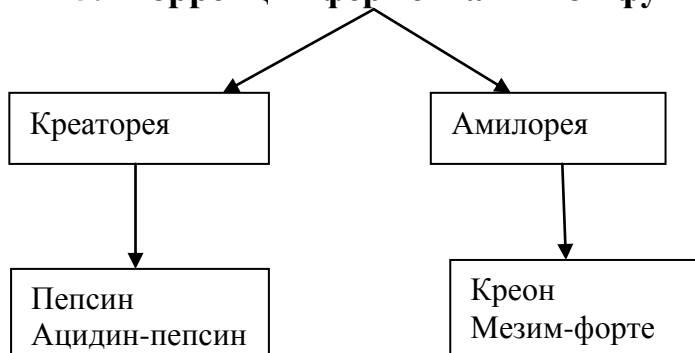
3. Этиотропная терапия (селективная деконтаминация)



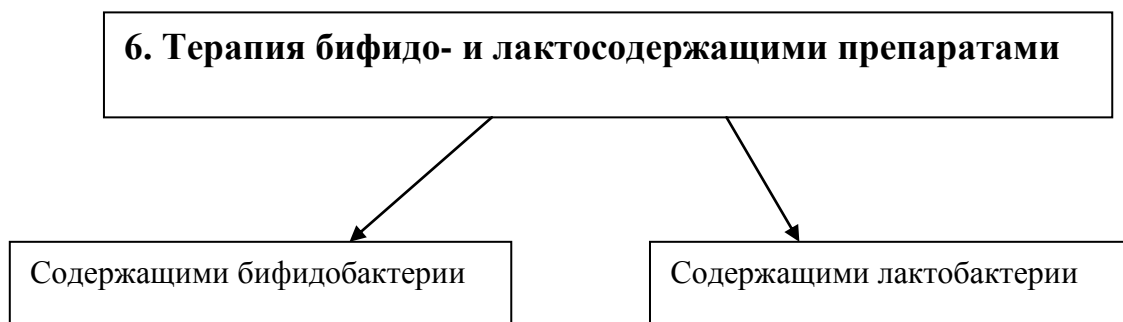
4. Энтеросорбенты



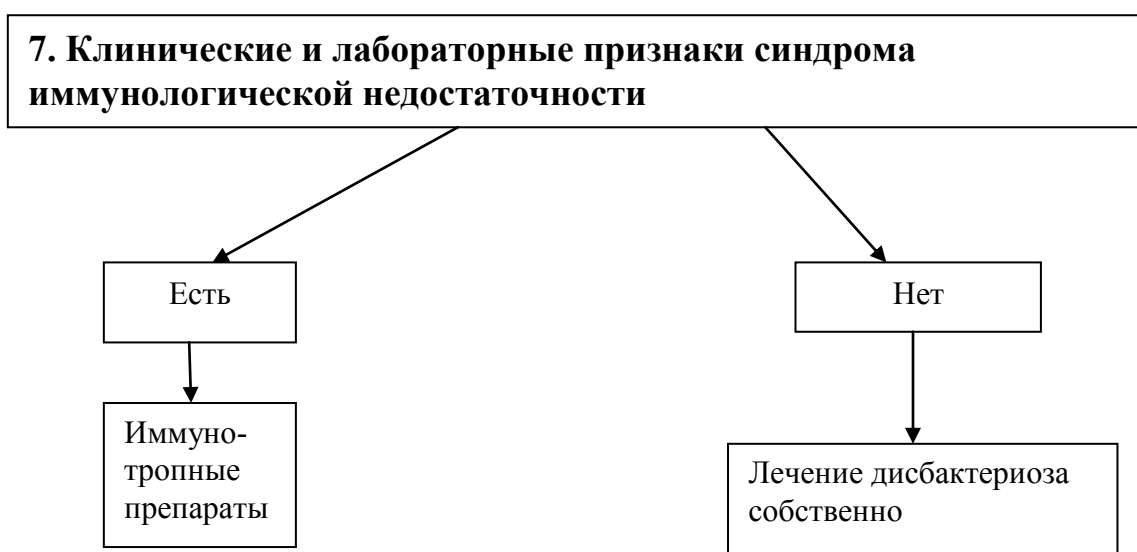
5. Коррекция ферментативной функции органов пищеварения



6. Терапия бифидо- и лактосодержащими препаратами



7. Клинические и лабораторные признаки синдрома иммунологической недостаточности



Кандидоз кишечника и его коррекция

В последнее время особое место в практике клиницистов различных специальностей занимают оппортунистические инфекции, вызываемые условно-патогенными грибами рода *Candida*. По современным представлениям, в нормальных условиях основным местом обитания *Candida spp* в организме человека является кишечник. В огромной микробной популяции кишечника доля этих грибов ничтожно мала. Рост колоний *Candida spp* отчасти регулируется работой иммунной системы. В нормальном, иммунокомпетентном организме противогрибковая защита обеспечивается целым арсеналом механизмов, главный из которых - полноценная фагоцитарная функция нейтрофилов (табл. 2)

Таблица 2

Механизмы противогрибковой защиты

№	Факторы противогрибковой защиты
1.	Механическая целостность кожи и слизистых оболочек
2.	Кислая рН желудочного сока
3.	Фагоцитарная функция макрофагов
4.	Т-лимфоциты
5.	Фагоцитарная функция нейтрофилов
6.	Защитная роль кишечных симбионтов

Термин «кандидоз» подразумевает патологический процесс, основу которого составляет избыточный рост *Candida* первично в желудочно-кишечном тракте и вторично - в других областях (на слизистой оболочке гениталий, бронхов, в паренхиматозных органах).

В качестве факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза органов пищеварения и последующей лимфогематогенной диссеминацией грибов, выступают состояния, при которых наблюдается недостаточность иммунной защиты

организма. Это прежде всего: физиологические иммунодефициты (период новорожденности и ранний детский возраст, беременность, стрессовые состояния), врожденные иммунодефициты, онкологические заболевания (химиотерапия злокачественных опухолей), аутоиммунные и аллергические заболевания (в особенности при назначении глюкокортикоидов), трансплантация органов, эндокринопатии (декомпенсированный сахарный диабет, аутоиммунный полигландулярный синдром), другие заболевания и состояния (гепатит, цирроз печени, хронические инфекции, синдром малабсорбции и др.), антибиотикотерапия (обычно длительное применение препаратов широкого спектра действия, назначение туберкулостатических препаратов), несбалансированное питание (дефицит в рационе белков и витаминов).

Классификация кандидоза органов пищеварения включает: орофарингеальный кандидоз (хейлит, гингивит, заеды, глоссит, стоматит, фарингит), кандидоз пищевода, желудка, кишечника, аноректальный кандидоз.

Следует еще раз подчеркнуть, что грибы рода *Candida* - компонент нормальной микрофлоры кишечника и, что одно лишь обнаружение их при бактериологическом анализе фекалий не может служить показанием для назначения ребенку антимикотических средств. Только если у пациента имеются определенные симптомы (зуд, воспаление, налет на слизистых оболочках полости рта и гениталий, диарея, вздутие кишечника) и избыточный рост грибов рода *Candida*, можно формулировать диагноз «кандидоз», но обязательно указывая при этом фоновое состояние.

При упорном выделении с калом патогенных штаммов *C. albicans* назначаются антифунгальные препараты – пимафуцин, дифлюкан, низорал, фунгизон и др. Предпочтение следует отдавать первому препарату, т.к. благодаря кишечнорастворимой оболочке он действует только в кишечнике, связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели большинства патогенных дрожжевых грибов. Важное свойство пимафуцина состоит в том, что даже при повторном многократном применении минимальная

подавляющая концентрация его в отношении *Candida* не изменяется. Это означает, что резистентность к нему грибов не развивается. Сравнительное исследование пимафуцина, нистатина и амфотерицина В у детей, получавших химиотерапию по поводу онкологических заболеваний для профилактики и лечения системного кандидоза, показало, что пимафуцин превосходил другие препараты как по эффективности, так и по переносимости больными. Пимафуцин можно назначать во время беременности, лактации и новорожденным детям.

Применение и дозы:

- внутрь, по 100 мг 2 раза в сутки в течение 1 недели.

Противогрибковые препараты — нистатин, пимафуцин, низорал, дифлюкан, флюкостат, флуконазол, ирунин, микосист, дифлозон.

Назначают **нистатин**:

- детям до 1 года по 100000-125000 ЕД;
- от 1 года до 3-х лет - по 250000 ЕД;
- детям старше 13 лет и старше — до 1 млн. в 3 приема;

пимафуцин по 1/2-1 таблетке (0,05-0,1 г) 2 раза в день;

низорал по 4-8 мг/ кг массы в сутки 1 раз в день.

дифлюкан, флюкостат, флуконазол, дифлазон, ирунин рекомендуется в дозе 3 мг/кг массы в сутки, для лечения генерализованного кандидоза — 6-12 мг/кг массы в сутки в зависимости от тяжести состояния. Новорожденным детям препарат повторно вводится через 72 часа, детям в возрасте 2-4 недели — через 48 часов. Длительность лечения противогрибковыми антибиотиками составляет 5-7 дней, но может быть продлена до 2-х недель.

Показания к энтеросорбции

На сегодняшний день доподлинно известно, что толстая кишка является естественным резервуаром грамтрицательной анаэробной флоры, которая служит основным источником их эндотоксина (липополисахарид - компонент наружной

клеточной мембраны грамотрицательных бактерий). В норме, учитывая барьерную функцию кишечника, в кровоток проникает относительно небольшое количество эндотоксина, которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, другими белками плазмы крови с последующей детоксикацией в гепатоцитах.

В условиях кишечного дисбактериоза, когда, как правило, повышается интестинальная проницаемость, а бактериальная транслокация возрастает в несколько раз с параллельным изменением ее состава, толстая кишка, безусловно, ответственна за увеличение риска развития синдрома эндогенной интоксикации. В этой связи можно определить в хронобиологической последовательности формирования эндотоксикоза: из источника токсемии (толстая кишка) эндогенные патологические субстанции через кровь попадают в органы фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система, легкие), органы выведения (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа), а также органы и ткани депонирования (жировая ткань, нервная система, костная ткань, органы эндокринной системы, лимфоидная ткань). Механизм повышения концентрации токсических веществ в организме связан с развитием синдрома полиорганной недостаточности, при котором системы детоксикации и регуляции гомеостаза в свою очередь подвергаются токсическому повреждению. С другой стороны, эндотоксикоз становится основным механизмом, поддерживающим метаболические нарушения, что способствует образованию порочного круга, опасного для здоровья ребенка.

В настоящее время в педиатрической практике успешно применяется новый перспективный активный метод терапии – энтеросорбция. с помощью которой происходит извлечение, фиксация и выведение из желудочно-кишечного тракта бактериальных токсинов, продуктов естественного обмена в высоких концентрациях, активированных ферментов, желчных кислот, медиаторов воспаления, биологически активных веществ, перекисных продуктов, агрессивных компонентов комплемента, условно-патогенных микроорганизмов и вирусов. Обширная литература о сорбционных материалах позволяет считать их использование патогене-

нетически обоснованным и очень важным особенно в условиях роста уровней резистентности микробов к антибактериальным средствам, в том числе и специфическим бактериофагам.

Под энтеросорбцией понимается введение в полость кишечной трубки различных веществ как естественного, так и искусственного происхождения, обладающих адсорбционной активностью, с целью направленной трансформации структурных компонентов внутренней среды организма, ведущей к определенным функциональным преобразованиям, и, в конечном итоге, к восстановлению общей реактивности организма. К прямому эффекту относится активный "сбор" токсических продуктов в кишечнике при движении в его просвете частиц энтеросорбента. Так как данный процесс носит циклический характер, т.е. токсические вещества, прежде чем покидают организм, многократно всасываются и вновь экскретируются кишечной системой, идея использования энтеросорбента заключается в прерывании этого "порочного" круга, фиксации ауто- и экзотоксинов на поверхности сорбента с последующим их удалением с каловыми массами. Сорбция микробных клеток и их токсинов начинается с того отдела желудочно-кишечного тракта, где существует бактериальная транслокация. Связывание газов при гнилостном брожении дает возможность устранить метеоризм и улучшить кровоснабжение кишечника, т.к. раздутие газом петель кишечника приводит к блоку микроциркуляции и ингибированию обменных процессов. Продвигаясь по пищеварительному тракту, сорбенты за счет раздражения рецепторных зон способны усиливать моторику кишечника и эвакуацию химуса.

Вторая особенность поведения энтеросорбента в полости кишечной трубки заключается в том, что при его контакте с живой биологической тканью возникает принципиально новая биоминеральная среда со своей характерной цитоархитектоникой, причем клетки лимфоидного ряда группируются вокруг гранул сорбента в ассоциации, напоминающие солитарные лимфатические фолликулы или фрагменты пейеровых бляшек и принимают на себя их дренажно-детоксикационную и иммунную функции. В массообмене с сорбентом участвует слюна, желудочный

сок, желчь, панкреатический сок, сок тощей и более стойкими к антибактериальному действию не только окружающей среды, но и широкого спектра антибиотиков. Утверждается точка зрения, согласно которой при возникающем микроэкологическом дисбалансе происходит формирование штаммов персистирующих потенциально-патогенных бактерий, способных при ослаблении защитных сил организма ребенка утяжелять течение хронического заболевания. С другой стороны, особого внимания заслуживает установленный факт формирования дефицита целого ряда микроорганизмов, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл в соответствующих экологических нишах. В результате чего - вероятно значительное снижение естественных защитных систем организма, осуществляемых с помощью следующих механизмов: микрофлора и барьерный эффект, эпителий, слизь и иммунитет.

С этих позиций очень остро встает вопрос адекватной коррекции дисбиотических состояний различных биотопов, в первую очередь - толстой кишки.

Профилактика дисбактериоза

С целью профилактики рекомендуется включать в рацион питания продукты, содержащие много клетчатки – отруби (по 1 ч.л. 2 раза в день), овсяные хлопья, различные салаты с добавлением подсолнечного масла. Рекомендуются пектинсодержащие и регулирующие функцию кишечника ягоды и фрукты (яблоки, клюква, брусника, абрикосы, грейпфрут, черная смородина), а также введение в рацион соков из них.

Для поддержания нормальной флоры кишечника рекомендуются продукты функционального питания, и прежде всего кисломолочные продукты, содержащие бифидобактерии (*B.bifidum*), и другие бифидосодержащие продукты, а также пищевые добавки бифидо- и лактобактериями.

В ряде регионов освоен выпуск бифидо- и лактосодержащих кисломолочных продуктов для профилактики дисбактериозов: "Вита", "Кисломолочный лактобактерин", "Кисломолочный бифидумбактерин" и др. Указанные продукты выпускаются небольшими объемами и поэтому не стали массовыми.

Наиболее распространенным (выпускается более чем на 150 заводах России) является отечественный бифидосодержащий кисломолочный продукт "Бифидок"-цельный кефир, обогащенный бифидобактериями. "Бифидок" прошел установленные клинические испытания и рекомендован Минздравмедпромом Российской Федерации и Госкомсанэпиднадзором Российской Федерации как продукт массового применения для профилактики и лечения дисбактериоза детей и взрослых. Продукт выпускается молочными кухнями - для детей с 6 месяцев и молочными заводами - для детей с 2 лет и взрослых.

"Бифидок" совмещает в себе лечебно-профилактические свойства бифидумбактерина и питательные свойства полноценного кефира. Продукт предназначен для диетического и профилактического питания.

Кисломолочный продукт "Бифидок" вырабатывают на основе натурального коровьего молока, кефирной закваски и лиофилизированной биомассы живых бифидобактерий.

Продукт обладает приятным вкусом, отличается от кефира меньшей кислотностью.

"Бифидок" является ценным, легко усвояемым питательным продуктом, содержащим белки, жиры, углеводы, полный набор незаменимых аминокислот, комплекс витаминов, ферментов и биологически активных веществ, способствующих быстрому перевариванию и усвоению пищи. В нем, по сравнению с обычным молоком, повышено содержание витаминов группы В, никотиновой и фолиевой кислот, витаминов С и К. В этой питательной кисломолочной смеси белок коровьего молока находится в створоженном состоянии. В результате бактериальной ферментации молочнокислые бактерии вызывают протеолиз казеина с накоплением, главным образом, аминокислот и пептидов.

"Бифидок" эвакуируется из желудка медленнее и равномернее, чем молоко. Накапливающаяся при створаживании молочная кислота способствует повышению секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Легкость усвоения продукта объясняется также уменьшением содержания дисахаридов при бактериальной ферментации.

"Бифидок" нормализует микрофлору кишечника — уменьшает количество гнилостной микрофлоры, а содержащиеся в нем бактерии обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенной кишечной палочке, угнетают рост стафилококков, протей. С лечебной целью "Бифидок" следует применять по 150- 200 мл 2 раза в день. При необходимости проведения дробного, дозированного питания (например, при острых кишечных инфекциях) обычный детский кефир на период разгрузки в питании может быть полностью заменен на "Бифидок", что способствует улучшению показателей микробиоценоза кишечника.

Сухая биомасса ацидофильных лактобактерий (БАЛБ) "НАРИНЭ" представляет собой лиофилизированную массу живых молочно-кислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* EP 317/402.

БАЛБ "НАРИНЭ" во флаконах имеет вид порошкообразной или мелкопористой кристаллической массы от светло-бежевого до кремового цвета различной интенсивности. После растворения в воде образует непрозрачную гомогенную взвесь от светло-бежевого до кремового цвета. "Наринэ" используется для детского и диетического питания, а также для перорального и наружного применения.

БАЛБ "Наринэ" и кисломолочный продукт "Наринэ" разрешен к применению Государственным комитетом санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации, рекомендован институтом питания РАМН, одобрен Всемирной Организацией Здравоохранения.

Биологические и иммунобиологические свойства кисло-молочных продуктов

Молочнокислые бактерии – естественные обитатели кишечника, играющие важнейшую роль в нормализации жизнедеятельности человека. Они вырабатывают и выделяют ряд жизненно важных аминокислот, ферментов, способствующих перевариванию белков, жиров, углеводов, синтезируют витамины группы В, С, фолиевую кислоту и другие.

Лактобактерии, содержащиеся в БАЛБ “Наринэ” и кисломолочном продукте “Наринэ”, устойчивы к действию многих антибиотиков и химиотерапевтических препаратов. Они обладают выраженной антагонистической активностью в отношении широкого круга патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (возбудителей дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллеза, патогенных кишечных палочек, стрептококков, стафилококков, протей и др.), вытесняя их из кишечника, и способствуя, тем самым, восстановлению его нарушенной микрофлоры, улучшают усвоение железа, кальция, других микроэлементов, нормализуют уровень гемоглобина и обменные процессы в организме, повышают устойчивость организма к инфекционным, токсическим и другим агентам, обладают радиопротекторным и адаптогенным эффектом.

Показания к применению

БАЛБ “Наринэ” и кисломолочный продукт “Наринэ” высокоэффективен при дисбактериозе, дисфункциях кишечника, энтероколитах, кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез, стафилококковая инфекция и др.), особенно у детей и ослабленных больных. Эффективен в комплексном лечении аллергических поражений кожи и слизистых (диатез, нейродермиты, псориаз, экзема), воспалительных заболеваний, ЛОР-болезней (тонзиллит), маститов, пародонтоза, сахарного диабета, гнойно-воспалительных и других заболеваний.

Кисломолочный продукт “Наринэ” целесообразно применять детям с первых дней жизни, в том числе и недоношенным, в следующих случаях:

- при отсутствии материнского молока – в качестве его заменителя или прикорма;
- при аллергических заболеваниях (диатез, бронхиальная астма, различные поражения кожи и слизистых).

В ряде случаев во время употребления кисломолочного продукта “Наринэ” для лечения грудных детей, в первые двое суток может быть учащенный стул с обильным выделением слизи. При этом следует увеличивать количество потребляемого продукта, и через двое суток стул нормализуется.

Приготовление закваски кисломолочного продукта “Наринэ”:

0,5л молока вскипятить и остудить до 40°C, снять пенку. Перелить молоко в чистые, ошпаренные кипятком термос или банку и добавить содержимое одного флакона БАЛБ «Наринэ», предварительно разведенное в небольшом количестве того же молока. Посуду плотно закрыть, смесь тщательно перемешать, банку хорошо укутать и поставить в теплое место на 12-18 часов. По истечении указанного срока должна образоваться однородная тягучая масса слабокислого вкуса – рабочая закваска, которую переливают в тщательно обработанную кипятком чистую посуду и помещают в холодильник. Срок хранения рабочей закваски не более 7 суток при 2-10°C.

Кисломолочный продукт “Наринэ” готовят точно так же, как закваску, при этом в банку или термос с теплым молоком добавляют по 2 столовые ложки рабочей закваски на 1 литр молока и выдерживают 8-12 часов.

Готовый продукт помещают в холодильник на 2 часа, после чего он готов к применению. Кисломолочный продукт Наринэ применяют подогретым до комнатной температуры. Срок хранения кисломолочного продукта - не более 2-х суток при 2-10 °C.

Тягучесть кисломолочного продукта и наличие небольшого количества сыворожки на его поверхности можно устранить тщательным взбалтыванием продукта. Продукт теряет качество при нагревании его выше 40 °С.

Неиспользованную рабочую закваску можно употреблять так же, как кисломолочный продукт.

Из одного флакона сухого “Наринэ” можно получить 10-15л кисломолочного продукта.

Способ применения и дозировка

Для детского питания продукт готовят ежедневно. Перед употреблением, при желании, добавляют фруктовые сиропы или соки, рисовый или пшеничный отвары.

Количество продукта и частота кормления детей разного возраста аналогичны схеме искусственного кормления детей при отсутствии материнского молока.

Для лечебно-профилактических целей – в качестве лечебного средства продукт, как правило, следует принимать по $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ стакана 3 раза в день за 30-40 минут до приема пищи в течение 15-30 дней.

Для профилактики рецидивов перенесенных заболеваний можно применять длительное время как сам кисломолочный продукт, так и смеси его с другими кисломолочными продуктами, с добавлением сиропа, варенья, меда, отваров, фруктовых и овощных соков.

Применение БАЛБ “Наринэ” в виде раствора (взвеси);

-для наружного применения, полосканий и спринцеваний в лечебно-профилактических целях;

-перорально.

Флакон с препаратом заливают до горлышка теплой (38°С) кипяченой водой и взбалтывают до получения гомогенной взвеси.

Перед кормлением ребенка грудью смачивают соски тампоном с микробной взвесью. Эту же процедуру повторяют после кормления. В случаях образования

трещин на сосках на них накладывают смоченные взвесью стерильные салфетки и оставляют до следующего кормления.

При пероральном применении растворенный БАЛБ “Наринэ” применяют по 1-3 флакона в день (1 флакон на прием) за 20-30 минут до еды.

Лицам с повышенной кислотностью желудочного сока, рекомендуется за 5-10 минут до приема препарата выпить 1/2 стакана минеральной воды «Боржоми», «Ессентуки» или раствор пищевой соды (1/4 чайной ложки на 1/2 стакана воды).

Реакций на применение БАЛБ “Наринэ” и кисломолочного продукта “Наринэ” не отмечено. Противопоказаний к применению не выявлено.

С целью профилактики и лечения назначают препарат приманофилус детский, содержащий лакто- и бифидобактерии, детям 0-5 лет.

Детям от рождения до 1 года и до 5 лет - по 1 чайной ложке (3,0 г) 1 раз в день во время еды с пищей. Длительность приема 2-4 недели.

Более старшим детям назначают приманофилус бифидус по 1 капсуле 3 раза в день.

Биологически активную добавку к пище «Полибактерин» применяют у детей с профилактической целью. Она оказывает общеукрепляющее действие, способствует нормализации микрофлоры кишечника.

Способ употребления: в течение 14 дней за 30 минут до еды.

- жидкого препарата детям старше 3 лет - по 1 чайной ложке 3 раза в день
- таблетки - детям старше 3 лет - 2 таблетки 3 раза в день.

Фитотерапия

Воздействие медикаментозных препаратов можно усилить добавлением к терапии дисбактериоза лекарственных трав или сборов, выбор которых осуществляют строго индивидуально, принимая во внимание сопутствующую патологию, наличие аллергических проявлений, характер нарушений моторной деятельности ки-

шечника, особенности обмена веществ, возраст. Разные лекарственные растения при их правильном сочетании в зависимости от их свойств позволяют составить оптимальную для конкретного больного комбинацию. Рациональная фитотерапия подразумевает предпочтение «мягкодействующих» сборов с постепенным уменьшением доз по мере развития лечебного эффекта. Лечение проводят курсами, длительность которых определяют, ориентируясь на самочувствие больного.

При необходимости очищения кишечника от условно-патогенной микрофлоры назначают противомикробные фитосборы, включающие многие травы. Антисептический эффект лекарственных трав связан с содержащимися в них летучими эфирными маслами (фитонцидами), соединениями фенола и других спиртов, танинами. Антисептическим действием обладают зверобой, крапива, шалфей, череда, подорожник, эвкалипт, тысячелистник, лапчатка, душица, Melissa лекарственная, цветки ромашки, календулы, корневище бадана тихоокеанского, листья березы белой. При обнаружении в посевах кала грибов целесообразны фитосборы с фунгицидным и фунгистатическим действием, включающие мяту перечную, шалфей, веронику лекарственную, фиалку трехцветную, корневище аира болотного, цветки ромашки, соплодия ольхи, листья смородины черной, березовые почки.

Для уменьшения и устранения спазма гладкомышечных волокон полых органов желудочно-кишечного тракта назначают сборы растений, содержащих вещества разного химического строения, обладающие спазмолитическим действием. Такие вещества имеются в траве укропа огородного, корне зори лекарственной, плодах аниса, тмина, фенхеля, кориандра и в др. Эти же вещества обуславливают и ветрогонное действие этих трав, т. е. улучшают отхождение газов и устраняют болезненное вздутие живота.

С целью уменьшения воспалительных явлений используют растения, которые содержат большое количество флавоноидов и полифенолов, непосредственно связывающих свободные радикалы и предотвращающих повреждение клеточных мембран эпителия. Также общим и местным противовоспалительным действием обладают растения, богатые фитостеринами и тритерпенами (корень солодки, синю-

хи, дягиля и др.). Эти вещества по своему механизму действия близки к нестероидным противовоспалительным средствам и кортикостероидам, они тормозят образование в тканях некоторых простагландинов и лейкотриенов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях.

При наличии у пациента диарейного синдрома ему показаны фитосборы трав, обладающих вяжущими и обволакивающими свойствами. Вяжущее действие определяется наличием в них многоосновных органических кислот типа танина, которые вызывают необратимое свертывание покрывающих слизистую оболочку белков и, как следствие этого, образование плотной пленки, защищающей нормальную и поврежденную слизистую оболочку от раздражения химическими и механическими факторами и от внедрения патогенных бактерий. Также под влиянием этих веществ уменьшаются продукция слизи, потери воды и солей, воспаленная слизистая несколько стягивается, суживаются поверхностные мелкие сосуды. Вяжущие свойства присущи коре дуба, корневищу кровохлебки, гравилату и многим другим растениям. Обволакивающий эффект обеспечивается растениями, содержащими большое количество слизиобразующих полисахаридов, которые набухают в воде и образуют коллоидный раствор. Этот раствор покрывает слизистую оболочку кишки и защищает ее от раздражающего действия повреждающих факторов. К таким растениям относятся корень алтея, семена льна и некоторые другие.

В комплексную терапию запоров можно включить растения, богатые пектиновыми веществами, которые не расщепляются, набухают и стимулируют перистальтику кишечника. С этой целью используются сырые яблоки, тертая морковь, морская капуста (ламинария сахаристая). Также слабительное действие оказывают растения, содержащие антрагликозиды (лист сенны остролистной, кора крушины ольховидной, плоды жостера, корень ревеня тангутского, корни стальника полевого и др.), которые расщепляются в кишечнике с образованием активных антрахинонов, раздражающих нервные окончания гладкой мускулатуры толстой кишки. Травы применяют в виде настоев, отваров, слабительных чаев. Появление

стула после приема этих трав отмечают обычно через 10-12 ч, прием слабительного сбора целесообразно приурочивать к привычному времени стула. Содержащиеся в травах биологически активные вещества и их природные соотношения могут оказывать более физиологическое действие, чем отдельные их ингредиенты в патентованных лекарственных препаратах. Однако рекомендовать эти средства для постоянного приема нежелательно, так как они вызывают атрофию слизистой оболочки, привыкание и «отучают» кишечник работать самостоятельно, приводя к вторичному хроническому запору. При длительной терапии необходимо периодически сменять используемые фитопрепараты.

При наличии соответствующих показаний (особенно при язвенных процессах) применяемый лекарственный фитосбор может быть дополнен растениями, активизирующими процессы репарации слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта (листья подорожника, плоды шиповника, сок алоэ, проросшие зерна овса, ягоды облепихи, таволга, цветки календулы и др.).

Для стимуляции иммунных процессов в организме применяют иммунокорригирующие растения (листья черники, брусники, крапиву, зверобой, горец птичий, грыжник гладкий, Melissa лекарственную, мать-и-мачеху, корневище девясила, цветки василька синего). При необходимости в подбираемый сбор лекарственных растений включают растительные стимуляторы секреции пищеварительных желез (полынь, корень одуванчика, капустный сок, подорожник и др.), витаминосодержащие лекарственные растения (бруснику, крапиву, малину, рябину, смородину, шиповник и др.). При вовлечении в воспалительный процесс прямой кишки можно рекомендовать больному также лечебные клизмы объемом 30-50 мл с отваром коры дуба, настоем цветов ромашки, отваром травы таволги и корня горца змеиного.

Для оценки эффективности проводимого лечения дисбактериоза используют следующие временные критерии: клиническое улучшение при адекватной терапии наступает через 10 дней, а бактериологическое – через 1 мес. после окончания терапии.

Лечебное действие лекарственных растений, используемых при дисбактериозе кишечника

Противомикробное (антисептическое) действие	Противовоспалительное действие	Спазмолитическое действие
Душицы трава Зверобоя трава Чистотела трава Шалфея листья Тимьяна листья Березы листья Можжевельника плоды Гравилата корневище Брусники листья Черники листья Ежевики листья	Аира корневище Душицы трава Каланхоэ листья Солодки корень Ромашки аптечной цветы Подорожника большого листья Картофеля сок клубней Тысячелистника трава Шалфея листья Бузины черной цветы Хмеля шишки Калины кора Березы почки, листья Хвоща полевого трава Дымянки трава Черники листья Ежевики листья	Просвирника трава Белокопытника (подбела) листья, корневища Фенхеля плоды Кориандра (кинза) плоды Аниса плоды Бессмертника цветы, плоды Мята перечной листья Барбариса корни Дягиля корень Тмина плоды

Вяжущее действие	Обволакивающее действие	Слабительное действие
Дуба кора Аира корневище Ольхи шишки Гравилата корневище Кровохлебки корневище Черемухи плоды Терновника плоды Щавеля конского корневище Горца птичьего (спорыша) трава	Алтея корень Льна семена Подорожника блошиного семена, листья Ятрышника клубнекорни Овса крупа, хлопья Мох исландский	Крушины кора Жостера плоды Кассии остролистной (сенны) листья Ревеня корневище с корнями, черенки Морской капусты (ламинарии) листья Ежевики плоды Щавеля конского корневище (большие дозы)

<p>Горца змеиноного (раков- ных шеек) корневище Черники плоды, листья Ежевика плоды, листья</p>		<p>Рябины плоды Льнянки трава Свеклы сок корнеплода Золототысячника трава Терновника цветы Пастушьей сумки трава Одуванчика корень Вьюнка полевого трава Повилики трава</p>
---	--	---

Стимулирующее регенерацию действие	Ветрогонное действие	Желчегонное действие
Девясила корневище Каланхоэ листья Облепихи плоды Капусты белокочанной сок листьев Коровяка листья Сушеницы топяной трава Алоэ сок листьев Подорожника большого листья	Укропа огородного семена Тмина семена Кориандра (кинзы) плоды Фенхеля плоды Тысячелистника трава Овса зеленые стебли, солома	Барбариса корни, кора, плоды Бессмертника цветы Кукурузы столбики Рябины плоды Вахты трехлистной листья Золототысячника трава Шиповника плоды Полыни горькой трава Цикория корень Тмина семена Хмеля шишки Березы почки Брусники листья Клюквы сок плодов Лопуха большого корень Василька цветки Пижмы цветки Можжевельника плоды

Дисбактериоз и атопический дерматит

Большинство аллергических проблем в той или иной степени связаны с ЖКТ. Это особенно относится к аллергодерматозам, в том числе к атопическому дерматиту (АД). В кишечнике постоянно имеются или транзитом проходят более 90% всех антигенов, с которыми контактирует человек, — именно там находятся основные элементы противоаллергической защиты, а кишечная стенка содержит огромное количество иммунокомпетентных клеток, что позволяет некоторым исследователям считать кишечник одним из ключевых органов иммунной системы. Если происходят какие-то нарушения в барьерной функции ЖКТ, в кровь из кишечника начинают поступать различные токсины и антигены, ставшие аллерге-

нами. Аллергенами могут являться продукты жизнедеятельности УПФ и паразитов, обитающих в просвете кишечника, а также пища, не подвергшаяся достаточному расщеплению. Они сенсibiliзируют организм больного, способствуют выработке специфических IgE-антител и последующему выбросу гистамина из тучных клеток, что и определяет клиническую картину пищевой аллергии.

Адаптация (лат. *adaptatio* — приспособление) в биологии и медицине — приспособление живых организмов к меняющимся условиям существования в результате изменения морфологических и физиологических особенностей и поведения. Адаптацией называется также процесс привыкания. Система адаптации обеспечивает приспособление организма к различным антигенам, т. е. любым веществам, отличающимся по своей структуре от генотипа, в том числе компонентам пищи, микроорганизмам и, в конечном счете, ко всему, что окружает человека. Другой важный компонент системы адаптации — иммунная система. Любой контакт с антигеном находится под иммунным контролем: сначала иммунная система «знакомится» с антигеном, запоминает его (а при новом контакте распознает чужеродное вещество) и, если он представляет опасность, уничтожает его (в случае болезнетворных микробов, ядов, токсинов) либо, если опасности для организма нет, проявляет по отношению к нему толерантность — невосприимчивость. Если все системы адаптации работают слаженно и нормально, антигены не становятся аллергенами — организм адекватно реагирует на окружающую среду, а также на пищу и многочисленные инфекционные агенты внутренней и внешней среды. Сбой в системе адаптации приводит к неадекватному ответу, одним из проявлений которого является АД. Аллергия (в том числе АД) — по сути, неоправданно сильный, извращенный ответ макроорганизма на какие-либо воздействия как извне, так и изнутри. Фактически это срыв адаптационных механизмов. В этиологии и патогенезе развития АД имеются не только иммунные нарушения, но и нарушения в микроэкологии ЖКТ (обозначаемые как дисбактериоз кишечника), чему имеется немало подтверждений. При обследовании большого количества детей с различными аллергодерматозами выявлено, что нарушения кишечной мик-

рофлоры отмечались у 92,8% детей, при этом более выраженные отклонения в составе биоценоза соответствовали более тяжелому течению аллергодерматоза. Это связано с ускоренным проникновением пищевых и микробных антигенов в кровь и сенсибилизацией организма. Доказана связь неатопических экзем с инфекционными агентами, в частности со стафилококковой, стрептококковой инфекциями, грибами рода *Candida*, гемолитической *E. coli* и другими представителями УПФ. В некоторых исследованиях получены данные о том, что продукты расщепления стафилококкового энтеротоксина и других микроорганизмов высокомолекулярны IgE-рецептору. Микробные энтеротоксины фиксируются на В-лимфоцитах, что стимулирует синтез IgE, вызывая вторичную гиперсенсибилизацию. Это играет важную роль в поддержании кожного воспаления при АД. Кроме того, продукты жизнедеятельности микроорганизмов — токсины — могут накапливаться в организме человека. У здоровых людей они инактивируются бактериями нормофлоры. В условиях дисбактериоза кишечника эти токсины вызывают реактивное воспаление поджелудочной железы, печени, нарушают функцию этих органов, что вызывает еще более выраженный дисбактериоз кишечника, в результате которого нарушаются расщепление и усвоение жизненно важных питательных веществ. Кроме того, крупные молекулы повреждают биопленку, усугубляя дисбактериоз, и, всасываясь, напрямую воздействуют на тучные клетки, вызывая их дегрануляцию по механизму псевдоаллергии. Надо отметить, что заболевания ЖКТ могут способствовать и развитию респираторной аллергии.

Часто воспалительные высыпания на коже бывают обусловлены нарушением перистальтики кишечника (спастическим колитом), приводящим к выраженным запорам и зачастую являющимся следствием дисбактериоза. Находясь в кишечнике иногда несколько дней, каловые массы, распадаясь, образуют аммиак, аммиачные кислоты, что, в свою очередь, тоже создает синдром эндотоксемии.

Наибольшее значение пищевая аллергия имеет в развитии АД у детей раннего возраста, причинно-значимыми аллергенами являются белки коровьего молока, яиц, рыбы. Соответственно, один из основных постулатов лечения — ис-

ключение большого числа продуктов из рациона ребенка. При появлении единичных высыпаний на коже врачи очень часто исключают из рациона ребенка ценные питательные компоненты, ничем их не заменяя, что приводит к выраженному нарушению всех видов обмена веществ и функционального состояния многих систем организма, для работы которых требуются достаточные количества белков, жиров и углеводов. При этом обострение заболевания часто бывает обусловлено не самим продуктом, а нарушением его расщепления и всасывания. За полноценное расщепление и всасывание продуктов питания отвечает нормофлора кишечника. В большинстве случаев пищевой сенсibilизации можно обойтись без жестких диет, эффективным лечением будет нормализация состояния ЖКТ, в том числе комплексное лечение дисбактериоза.

Роль лечения дисбактериоза и сопутствующих функциональных нарушений ЖКТ при АД подтверждается многими авторами, на основе этого могут быть даны следующие рекомендации по ведению больных с АД.

Связь микрофлоры кишечника с аллергическими заболеваниями

Взаимосвязь аллергических заболеваний с дисфункцией желудочно-кишечного тракта специалисты пытаются установить в последние два десятилетия. Некоторые авторы, (в основном отечественные) указывают на то, что у больных с аллергией заболевания ЖКТ - гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистопанкреатит, синдром раздраженного кишечника - встречаются чаще, чем у индивидуумов без признаков аллергических заболеваний, хотя это положение так и не было подтверждено достаточным числом контролируемых исследований. Известно, что при патологии ЖКТ изменяется состав кишечной микрофлоры. Учитывая роль кишечной микробиоты в развитии иммунитета слизистых оболочек, было высказано предположение, что изменение состава микрофлоры кишечника в первые дни и недели жизни ребёнка может оказать влияние на реализацию аллергической предрасположенности. Опре-

деленный интерес вызывает сравнительный анализ состава бифидобактерий новорожденных из стран с высокой частотой встречаемости аллергии и стран с низкой распространенностью аллергических заболеваний. В исследованиях показано, что у новорожденных детей из Ганы, где аллергические заболевания встречаются редко, в структуре бифидобактерий доминировала *B.infantis*, тогда как у новорожденных из стран с высокой частотой аллергических заболеваний этой разновидности бифидобактерий выявлено не было. В отдельных работах при изучении кишечной микрофлоры детей с аллергическими заболеваниями установлено ее изменение. Так, у детей с АД отмечалось преобладание эшерихий, лактобацилл, бактероидов, снижение уровня бифидобактерий и их адгезионных свойств. Было установлено, что в структуре бифидобактерий у детей раннего возраста с АД преобладают виды, характерные для старших возрастов. Так, в работах японских исследователей отмечено, что у детей раннего возраста АД преобладали *B.adolescentis*, *B.pseudocatenulatum*.

Как упоминалось выше, на кишечную микрофлору ребенка может оказывать влияние состава микрофлоры грудного молока. В исследовании проведенном в Финляндии, ученые изучали влияние микрофлоры молока матерей, имеющих и не имеющих: аллергические заболевания, на состав кишечной микрофлоры детей. Методом ПЦР проводили исследование видов бифидобактерий в фекалиях матерей на 30-35 неделе гестации, у детей в возрасте одного месяца, а также в материнском молоке через месяц после родов. В грудном молоке матерей, страдающих аллергией, бифидобактерий было достоверно меньше, чем в молоке здоровых матерей. Количество бифидобактерий в фекалиях детей, родившихся от матерей, страдающих аллергическими заболеваниями, также было значительно меньше. Кроме того, только в фекалиях детей родившихся от матерей с аллергией, выявлялись бифидобактерии, типичные для старшего возраста - *B.adolescentis*. Вопросом о временном периоде изменения микрофлоры (до дебюта заболевания или после) занимались исследователи из Эстонии и Швеции. Микрофлору кишечника изучали у детей из Эстонии и 20 детей из Швеции. Анализ микрофлоры проводи-

ли в возрасте 5-6 дней, затем в возрасте 1, 3, 6 и 12 месяцев. Наблюдение за детьми проводили от рождения до двух лет. К двум годам у 9 детей из Эстонии и у 9 - из Швеции: были выявлены признаки атопии. При сравнении динамики кишечной микрофлоры этой групп: детей по сравнению с детьми без аллергии были выявлены отличия, которые регистрировались течение всего срока наблюдения. Так, в течении первого месяца жизни у детей, которые в дальнейшем имели аллергические заболевания, бы меньше энтерококков, в возрасте трех месяцев них было больше клостридий, а в возрасте шест месяцев у них отмечалось значительно большее содержание во флоре золотистого стафилококка. На протяжении первого года жизни у детей аллергией было меньше бифидобактерий, чем у детей без аллергии. Авторы этого исследований указывали только на статистически достоверные различия. Аналогичные результаты были получены и финскими исследователями.

В Чехии группа исследователей провела сравнительный анализ кишечной микрофлоры 28 здоровых детей и 16 детей с аллергическим колитом. Обе группы находились исключительно на грудном вскармливании. Бифидобактерии были выявлены у 23 детей без аллергии и только у четырех детей с аллергическим колитом. У детей с отсутствием бифидобактерий большую часть фекальной микрофлоры представляли клостридии.

В проспективном исследовании, проведенном в Нидерландах, включающем 957 детей, которых наблюдали от рождения до двух лет, было установлено, что изменения микрофлоры кишечника предшествуют клиническим проявлениям аллергических заболеваний. Была выявлена связь между преобладанием в кишечной микробиоте клостридий и эшерихий с развитием в последующем АтД.

О связи состава кишечной микрофлоры и атопии свидетельствуют результаты, полученные японскими исследователями у лиц старших возрастов. При исследовании микробного состава фекалий больных с поллинозом во время и после

сезона пышения японского кедра было установлено, что во время полликации снижается уровень бифидобактерий, при этом возрастает количество бактериоидов (*B. fragilis*). После окончания сезона пыления уровень бифидобактерий восстанавливался.

Подводя итог всему изложенному выше, можно предполагать, что изменения микрофлоры кишечника в какой-то мере могут предшествовать появлению клинических симптомов аллергии. Эти изменения характеризуются в основном снижением количества бифидобактерий и увеличением уровня клостридий и бактериоидов. Вероятно, бифидобактерии, достигая определенного количественного уровня, оказывают регуляторное действие на параметры иммунитета слизистых оболочек. При снижении уровня бифидобактерий вследствие различных причин (генетическая предрасположенность, незрелость иммунной системы, прием антибиотиков и т.п.) регуляторные процессы нарушаются, что в определенных случаях приводит к дисбалансу дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону увеличения доли Т-хелперов 2 типа (Th2-лимфоцитов) и развитию аллергического воспаления.

Роль пробиотиков в лечении и профилактике аллергических заболеваний

Пробиотики - это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов. В качестве пробиотиков чаще используются штаммы лакто- и бифидобактерий. Также в этой роли могут выступать дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки. Тем не менее, строго говоря, термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека. А таких исследований явно недостаточно. В последние годы количество двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, посвященных эффективности использования пробиотиков для профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста, значительно возросло.

В экспериментальном исследовании получены данные о том, что назначение *L. casei* в раннем постнатальном периоде усиливало воспалительные процессы в легких мышей. Вместе с тем применение лактобактерий с лечебной целью у больных аллергическими заболеваниями старше 1 года по данным некоторых исследований приводило к положительным результатам.

Вероятно, что наиболее эффективными как для профилактики, так и для лечения аллергии могут являться те пробиотики, которые в меньшей степени способны стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов. К таким пробиотическим культурам относятся *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*. Возможно также, что бифидобактерии, свойственные раннему детскому возрасту, способны подавлять продукцию гистамина и экспрессию H1-рецепторов к гистамину, как это было показано в экспериментальной работе японских исследователей.

Таким образом, обсуждая вопрос исследования пробиотиков для профилактики и лечения аллергии, можно отметить, что при выборе пробиотика большое значение имеет соответствие возраста ребенка и вида бифидо- и лактобактерий. Для детей до года следует выбирать преимущественно бифидобактерии. Как упоминалось выше, до 30% здоровых новорожденных не имеют лактобактерий. Между тем большинство исследований эффективности пробиотиков у детей с аллергическими заболеваниями проводилось преимущественно с лактобактериями. Возможно, именно с таким выбором пробиотика связан отрицательный эффект, полученный в большинстве недавних исследований, посвященных этой проблеме.

Роль пребиотиков в профилактике аллергии

Пребиотики - это пищевые вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов, олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами), невсасывающиеся в тонкой кишке и оказывающие положительное физиологическое влияние на пациента путем селективного стимулирования жизнедеятельности полезной кишечной микрофлоры. К пребиотикам относятся олиго-

сахариды грудного молока и олигосахариды, которые получают из других источников. Технологически олигосахариды получают из натуральных источников: они могут быть синтезированы из мономеров или получены путем гидролиза полимеров. В качестве пребиотиков у детей раннего возраста были исследованы галактоолигосахариды, короткоцепочечные фруктоолигосахариды, инулин, лактулоза или их комбинации.

Галакто- и фруктоолигосахариды способствуют восстановлению спектра бифидобактерий, характерных для раннего детского возраста. Так, было показано, что у группы здоровых младенцев, родившихся в срок, в микрофлоре кишечника преобладали *B.adolescentis*. В дальнейшем у младенцев, находившихся на грудном вскармливании, и у младенцев, находившихся на искусственном вскармливании, но получавших смесь фрукто- и олигосахаридов, уровень *B.adolescentis* уменьшался и увеличивалась доля *B.infantis*. У детей, находившихся на искусственном вскармливании, но не получавших пребиотики, доля *B.infantis* не увеличивалась.

Рекомендации по питанию

Элиминационные диеты требуются не всегда. В большинстве случаев возможно излечение АД без исключения грудного молока, белка коровьего молока, нежирного мяса, рыбы и большинства других продуктов, которые ребенок может получать по своему возрасту. При этом нужно соблюдать определенные правила их введения. Вводить новые продукты постепенно, по одному, и оценивать индивидуальную реакцию на них. Избегать преждевременного введения прикорма. Не применять гидролизаты, поскольку они негативно влияют на кишечную микрофлору (способствуют развитию дисбактериоза), угнетают развитие системы пищеварения и иммунной системы, что в итоге усугубляет течение АД и приводит к еще большему нарушению процессов адаптации. Постепенная замена смесей-

гидролизатов, назначенных грудным детям в связи с «аллергией на белок коровьего молока», на обычную молочную смесь в 99% случаев не только не ухудшает течение АД, но и, наоборот, приводит к значительному улучшению за счет нормализации процессов, происходящих в ЖКТ.

Рекомендации по лечению функциональных нарушений ЖКТ

Лечение должно быть комплексным. Микробиологическая и иммунологическая коррекция проводится соответственно типу и степени дисбактериоза. Одновременно применяется сопутствующая терапия: ферменты, желчегонные средства, пребиотики и др.

Для АД характерно волнообразное течение: чередование периодов обострения и ремиссий. Во время лечения дисбактериоза могут быть временные ухудшения, связанные с перестройкой системы адаптации и изгнанием из организма продуктов жизнедеятельности и распада УПФ. Особенно часто обострение дерматита происходит в начале лечения при применении бактериофагов или кишечных антисептиков: микроорганизмы УПФ разрушаются под действием лекарственных средств, выделяется большое количество токсинов, которые организм элиминирует через кишечник и через кожу, что приводит в том числе к усилению клинических проявлений АД. Такое ухудшение не требует отмены или коррекции основной терапии. При обострении АД применяются антигистаминные средства и энтеросорбенты. Последние связывают в кишечнике продукты распада УПФ, уменьшая тем самым их влияние на кишечную стенку и предотвращая всасывание в системный кровоток. Восстановление нормального микробиоценоза кишечника и нормальной системы адаптации — продолжительный процесс. Для достижения клинического эффекта требуется время (обычно 3–4 недели после начала лечения). Может понадобиться не один курс. При этом отсутствие мероприятий по нормализации систем адаптации, ассоциированных с кишечной микрофлорой, приводит, как правило, к хроническому торпидному течению АД с необходимо-

стью в постоянном использовании различных противоаллергических средств и элиминационных диет, значительно ухудшающих качество жизни.

Дисбактериоз кишечника можно рассматривать как одну из причин развития атопического дерматита, поэтому у больных атопическим дерматитом необходимо лечение сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта под контролем гастроэнтеролога-инфекциониста. При атопическом дерматите показаны исследования желудочно-кишечного тракта, в частности его микробиологического состояния (исследование фекалий на дисбактериоз).

Комплексное лечение дисбактериоза дает существенное улучшение течения атопического дерматита, вплоть до полного излечения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что составление программы коррекции при дисбактериозе кишечника у ребенка требует индивидуального подхода и не подлежит жесткой схематизации. Необходимо разобраться в процессах, происходящих в организме больного, и тщательно оценить как положительные, так и отрицательные эффекты терапии.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАПОРЫ

Хронические запоры являются одной из актуальных проблем не только взрослой, но и детской гастроэнтерологии. В развитых странах запорами страдают 30-50% взрослого трудоспособного населения, а в возрасте старше 60 лет число лиц, страдающих запорами различной степени выраженности, доходит до 60%. Считается, что запорами страдают от 10 до 25% детского населения. Однако истинная распространенность запоров у детей неизвестна ввиду низкой обращаемости родителей к врачу. Запоры являются одной из наиболее частых жалоб, с которой обращаются дети и их родители к гастроэнтерологу. Но не все родители ясно представляют сущность этого явления и его механизмы. Как правило, о запоре говорят в том случае, если стул становится редким, то есть реже нормального для

данного возраста. Но что является нормой?

В случае раннего появления и упорного, прогрессирующего течения запоров у ребенка их причинами могут быть аномалии развития кишечника, что устанавливается по данным рентгенологического исследования толстой кишки - ирригографии. Но в абсолютном большинстве случаев запоры имеют функциональный характер, то есть они не связаны с какой-нибудь органической причиной. В первые дни и месяцы жизни запоры могут быть обусловлены незрелостью нервного аппарата толстой кишки. Ребенок еще учится синхронизировать работу кишечника и мышц тазового дна, поэтому дефекации иногда предшествуют беспокойство и крик. Как правило, такие запоры не постоянны и проходят самостоятельно через 1-2 месяца.

Переход на искусственное вскармливание может сопровождаться появлением запоров. Коровье молоко имеет более высокое соотношение белков и углеводов, более грубый белковый сгусток из-за высокого содержания казеина, трудно перевариваемые жиры. За счет этого стул становится более плотным, и ребенок должен совершать усилия для его эвакуации.

Запоры могут появиться после перенесенной острой кишечной инфекции, в том числе - вирусной, или затяжной диареи, обусловленной условно-патогенной микрофлорой (стафилококк, клебсиелла и Т.Д.).

После года наиболее частой причиной запоров является активная задержка стула. У детей 1,5-2 лет она может быть связана с негативным отношением к горшку. Особенно часто это наблюдается в случае попыток слишком раннего приучения ребенка к гигиене. Центр контроля дефекации формируется в мозге примерно к 1,5 годам, именно с этого возраста следует начинать высаживать ребенка на горшок хотя бы 2 раза в день на 5-10 минут после еды (туалетный тренинг).

Задержка стула у детей более старшего возраста чаще связана с отсутствием времени. Нередко родители, разбудив утром ребенка, быстро одевают его и тут же ведут в детский сад, не оставляя времени для туалета. В детском саду дети могут стесняться непривычных условий или неудобств и активно задерживают дефекацию. Школьные туалеты также зачастую не дают возможности ребенку уединиться. Дефекация затрудняется при невозможности сесть и при свисании ног. Ребенок должен сидеть с согнутыми бедрами, а стопы должны упираться в пол. Это положение расслабляет мышцы тазового дна и облегчает дефекацию. Систематическая задержка стула приводит к перерастяжению кишки, снижению ее двигательной активности и усилению запоров, а позднее - и к недержанию кала. Плотный стул может травмировать задний проход, что вызывает боли при дефекации и также приводит к рефлексорной задержке стула. Появление этого симптома должно быть поводом для обращения к врачу и активному лечению.

Физиология толстой кишки.

Основная функция толстой кишки - формирование каловых масс и их эвакуация из организма. Кроме того, благодаря сосредоточенной в нем бактериальной флоре, толстый кишечник играет важнейшую роль в сохранении здоровья организма человека в целом.

Толстая кишка состоит из трех отделов:

- проксимальный отдел - это слепая, восходящая и проксимальная часть поперечно-ободочной кишки, где происходит всасывание воды и электролитов;
- дистальный отдел - это дистальная часть поперечно-ободочной кишки, нисходящая и сигмовидная кишка, которые выполняют функцию резервуара, в них происходит накопление, формирование и транспортировка кала;
- прямая кишка - это ректосигмоидный отдел и анальный канал, где происходит удержание и выброс кала.

В сутки в слепую кишку поступает до 1,5 литров жидкости и только около 100 мл выделяется с калом. Электролиты и вода всасываются в толстой кишке чрезвычайно эффективно, даже против осмотического градиента. Вследствие чего каловые массы гипотоничны по отношению к плазме. Такое эффективное всасывание осуществляется благодаря особенностям строения эпителия толстого кишечника. Эпителиоциты толстой кишки имеют плотные контакты, которые препятствуют обратному движению воды в просвет кишечника. Вдоль кишечника существует градиент «плотности» эпителия. В слепой кишке эпителий наименее плотный и всасывает воду из жидкого химуса быстрее и в большем объеме, а в прямой кишке эпителий имеет наибольшую плотность и может всасывать ионы натрия путем активного транспорта даже из относительно плотного по консистенции содержимого кишечника. Ионы Na^+ всасываются путем активного транспорта. Концентрация Na^+ в слепой кишке составляет 130 ммоль/л, а в дистальных отделах толстой кишки - 30 ммоль/л. Вода всасывается путем пассивного транспорта, по ходу осмотического градиента. При постепенном поступлении жидкости в толстую кишку в норме может всосаться до 4,5 литров в сутки. Поглощение ионов Na^+ и выделение ионов K^+ в толстой кишке в отличие от тонкой возрастает под действием альдостерона. В толстой кишке происходит также всасывание короткоцепочечных жирных кислот, аммиака и других метаболитов жизнедеятельности микрофлоры. Возможно всасывание некоторых водорастворимых субстанций, включая лекарства (антихолинергические препараты, сердечные гликозиды, ксантины).

В эпителии толстой кишки содержится большое количество бокаловидных клеток, секретирующих слизь. Секреция слизи может усиливаться при механическом или химическом раздражении слизистой оболочки толстой кишки в 8-10 раз. Помимо слизи в толстой кишке происходит секреция ионов K^+ и хлора. Концентрация K^+ в слепой кишке составляет 5-10 ммоль/л, а в дистальных отделах толстой кишки достигает 90 ммоль/л. В связи с этим при толстокишечной диарее возможно развитие гипокалиемии. Поглощение хлора сопряжено с секрецией в

просвет кишки бикарбонатов, что способствует нейтрализации кислых конечных продуктов метаболизма бактерий. В толстой кишке осуществляется экскреция солей тяжелых металлов (ртуть, свинец, висмут, серебро).

Продвижение каловых масс от слепой до прямой кишки - процесс очень медленный, занимающий несколько дней.

В среднем у взрослого человека время прохождения химуса по толстой кишке составляет 2-3-суток. При увеличении в рационе количества клетчатки время эвакуации может сокращаться, с одновременным увеличением объема фекалий. Медленное прохождение пищи по толстой кишке свидетельствует о том, что её перистальтика в основном является непропульсивной.

В толстой кишке осуществляется 4 типа сокращений. Сегментирующие движения, возникающие в результате локальных сокращений циркулярных мышечных волокон с уменьшением просвета кишки и повышением внутрикишечного давления. Они приводят к изменению формы и положения гаустр. При этом движение химуса может происходить как в дистальном, так и в проксимальном направлении. Эти движения перемешивают содержимое кишки, но не способствуют его продвижению. Продвижению кала способствуют перистальтические сокращения - это пропульсивные координированные сокращения циркулярных волокон. Несколько раз в сутки отмечаются сильные перистальтические сокращения, так называемые «масс-сокращения» или «перистальтические броски» - происходят в результате тонического сокращения всего сегмента кишки с последующим его опорожнением и вызывают значительное продвижение кала по всей кишке, из правых отделов в левые. Масс-сокращения возникают 3-4 раза в сутки. Антиперистальтические сокращения перемещают содержимое в обратном направлении, способствуют его перемешиванию и сгущению. В проксимальных отделах преобладают сегментирующие и антиперистальтические сокращения, эвакуация содержимого этого отдела осуществляется с помощью масс-сокращений, в

дистальном отделе доминируют перистальтические сокращения. Все перечисленные сокращения усиливаются после приема пищи.

Ослабление перистальтических и масс-сокращений, усиление сегментирующих и антиперистальтических движений вызывают затруднения опорожнения кишечника. При запоре часто усилены непропульсивные сегментирующие движения толстой кишки.

Прямая кишка при соединении с анальным каналом, формирует угол в 90 градусов. При этом тазовое дно формирует границу между прямой кишкой и анальным каналом. Тазовое дно - мышечносвязочная прослойка, состоящая преимущественно из поперечнополосатых волокон, известных как мышцы, поднимающие задний проход (леваторы). К этим мышцам относятся: лобковокопчиковая, подвздошно-копчиковая и седалищно-копчиковая мышцы. Лобково-прямокишечная или пуборектальная мышца с лобково-копчиковой мышцей формирует лобково-прямокишечный парус. Сокращаясь, лобково-прямокишечная мышца сохраняет аноректальный угол приблизительно в 90 градусов. Этот угол имеет большое функциональное значение в поддержании сдержанности.

Регуляция сокращений толстой кишки осуществляется вегетативной нервной системой и желудочно-кишечными пептидами. Парасимпатические импульсы активизируют сокращения, симпатические, напротив, ослабляют перистальтику толстой кишки. Центральная нервная система посредством вегетативной нервной системы также влияет на моторику толстой кишки. При оценке влияния тревожно-депрессивных личностных расстройств на выраженность моторных нарушений выявлено, что тревога ассоциируется с ускорением транзита пищи по пищеварительному тракту, а депрессия, печаль замедляет эти процессы. Тонус и сокращения толстой кишки связаны также с изменениями потенциала гладкомышечных клеток, называемыми «медленными волнами». Частота медленных волн в толстой кишке составляет около 6 циклов в минуту. На активность гладкомышечных кле-

ток оказывают угнетающее влияние нейроны межмышечного нервного сплетения, при его отсутствии развивается стойкое тоническое сокращение этого участка толстой кишки, как в случае болезни Гиршпрунга.

В нормальных условиях каловые массы, попадая в прямую кишку, стимулируют нервные рецепторы и инициируют акт дефекации. Растяжение прямой кишки регистрируется в коре головного мозга и возникает рефлекторная релаксация внутреннего анального сфинктера (ВАС) (ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР)). Вследствие этого, кишечное содержимое вступает в контакт с рецепторами верхней части анального канала и происходит дифференциация свойств содержимого. Если наступило время для дефекации, возникает релаксация наружного анального сфинктера (НАС), мышц прямой кишки, тазового дна, лобково-прямокишечной мышцы, что облегчает очищение. Релаксация лобково-прямокишечной мышцы приводит к расширению аноректального угла (увеличивается до 140°) и создает свободный анальный ход, который облегчает дефекацию.

К кишечным полипептидам, усиливающим моторику толстой кишки, относятся гастрин, холецистокинин, ослабляют моторику - секретин и глюкагон.

Усиление моторики толстой кишки происходит при попадании пищи в желудок, при этом возникает «гастро-колитический» рефлекс. Пища, содержащая большое количество жиров, а также холодная пища усиливает сокращения толстой кишки.

Многочисленные исследования подтверждают влияние кишечной микрофлоры на функционирование всего желудочно-кишечного тракта. Особенно важно влияние кишечной микрофлоры на желудочно-кишечный транзит. Микрофлора влияет на транзит через ряд прямых и непрямых механизмов, включая образование летучих жирных кислот, изменение рН и пр. Доказательства такого влияния получены в опытах над животными (например, стерильные животные характери-

зовались замедленным транзитом).

Одним из факторов, определяющих функциональный ответ толстой кишки, является объем пищи. Растяжение стенок желудка содержимым стимулирует очередное и поступательное сокращение его стенки и приводит к тоническому сокращению. Сила ответа зависит от степени наполнения желудка. Для получения заметного ответа требуется минимальный уровень калорийности: 800 калорий. Подвижность толстой кишки также зависит от характера пищи. Так интрадуоденальное введение липидов стимулирует ее базовую подвижность, тогда как внутривенное введение липидов не приводит к таким результатам. Включение углеводов в пищу, содержащую жиры, не изменяет миоэлектрический ответ толстой кишки, но последующее увеличение концентрации глюкозы в крови подавляет её рефлекторные сокращения, вызванные растяжением стенок желудка.

Небольшие объемы пищи усваиваются особенно эффективно. И лишь небольшое количество непереваренной и неабсорбированной пищи, а, следовательно, и небольшое количество клетчатки, входящей в её состав, достигает толстой кишки. Такой дефицит массы химуса в толстой кишке приводит к замедлению его транзита. Согласно этой гипотезе у людей, не страдающих запором, пищеварение менее эффективно. Но большее количество непереваренной массы достигает толстой кишки, где под воздействием кишечной микрофлоры образуются летучие короткоцепочечные жирные кислоты. Это и предупреждает задержку стула.

Транзит по толстой кишке зависит и от времени транзита по тонкой. Если последнее возрастает, то для всасывания питательных веществ в тонкой кишке расходуется больше времени, что уменьшает объем химуса в толстой кишке. Сокращение питательного субстрата приводит к уменьшению бактериальной биомассы и объёма кала. А уменьшение бактериальной биомассы, в свою очередь, приводит к сокращению количества летучих короткоцепочечных жирных кислот и уплотнению стула.

В настоящее время сформулирован ряд гипотез о роли короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК):

- КЦЖК могут непосредственно влиять на моторную активность кишечника посредством кальций-зависимого механизма стимуляции мышечной стенки кишечника;
- Влияние КЦЖК на кишечный транзит может быть опосредованно нейроэндокринным механизмом с участием пептида YY (PYY), который способен стимулировать моторику кишечника;
- Влияние КЦЖК на кишечный транзит в результате понижения pH и возрастания осмотического давления. Этот эффект зависит от их концентрации в кишечнике и от их природы (уксусная, пропионовая, масляная кислота).

Были предложены и другие гипотезы относительно кишечного транзита и кишечной микрофлоры. Заслуживают внимания следующие:

- выделение газа, который ускоряет транзит;
- увеличение содержания КЦЖК может стимулировать мышечную стенку;
- стимуляция образования холецистокинина;
- снижение порога чувствительности гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию;
- микробный метаболизм желчных кислот, поступающих в толстую кишку, приводит к стимуляции кишечного транзита;
- увеличение веса каловых масс как результата роста бактериальной биомассы также стимулирует транзит.

Этиология и патогенез.

Запор (*constipatio*, синоним: *obstipacia*, дословный перевод - скопление) - нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической «нормой» или в систематически недостаточном опорожнении кишечника. Вопрос о том, какие интервалы между актами дефекации следует считать нормальными, не решен однозначно. Особенно это относится к детям, поскольку у них имеются не только индивидуальные особенности выделительной функции толстой кишки, но и варианты нормы, связанные почти с каждым периодом детского возраста. Так, частота дефекаций у детей старше трех лет и подростков примерно та же, что и у взрослых, в более раннем возрасте частота дефекаций должна быть не менее шести раз в неделю.

Во введении к статье на тему частоты дефекаций в обычной популяции, К. Неатоп писал, что «из всех функций человеческого организма дефекация остается наименее понятной и наименее изученной».

В течение длительного времени запор трактовали как продолжительную задержку содержимого кишечника в пищеварительном тракте или замедленное опорожнение уплотненного стула. Однако частота дефекаций подвержена индивидуальным различиям. При этом она существенно различается у разных людей даже при сходном рационе питания и практически так же широко варьирует у одного и того же человека. Например, у группы женщин пять раз определяли время транзита в течение нескольких недель подряд, и коэффициент вариации достигал 28%. Более того, время транзита у женщин больше, чем у мужчин, причем этот эффект становится более выраженным с возрастом. Согласно результатам ранних исследований, проведенных с участием работников промышленных предприятий и амбулаторных больных, посещавших общие врачебные учреждения, но не страдавших желудочно-кишечными заболеваниями, эвакуация каловых масс трижды в день или трижды в неделю считается "нормальной". То есть корреляция между частотой дефекаций и диагнозом "запор" совсем не обязательна. Существенную

значимость имеют такие аспекты, как боль или затруднение эвакуации, а также плотный стул или чувство неполного опорожнения прямой кишки.

В 1991 г. международной группой экспертов было предложено два альтернативных определения («Римские критерии»):

1) наличие не менее двух из следующих симптомов в течение не менее 12 месяцев без применения слабительных:

- частота стула менее трех раз в неделю;
- чрезмерное натуживание во время не менее 25% актов дефекаций;
- чрезмерно твердый стул во время не менее 25% актов дефекаций;
- ощущение неполного опорожнения во время не менее 25% актов дефекаций;

2) частота стула менее трех раз в неделю на протяжении не менее 12 месяцев

Согласно Римским критериям, принятым в 2006 г., функциональным хроническим запором следует считать наличие двух или более следующих симптомов, существующих в течение, по меньшей мере, 12 недель за последние 12 месяцев:

- натуживание во время не менее 25% актов дефекаций;
- фрагментированный (бобовидный) или твердый стул в результате не менее 25% актов дефекаций;
- ощущение неполного опорожнения прямой кишки в результате не менее 25% актов дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции (блокады) во время не менее 25% актов дефекаций;
- мануальная помощь при осуществлении не менее 25 % актов дефекаций;

- менее трех дефекаций в неделю;
- отсутствие поноса и достаточного количества критериев, на основе которых можно диагностировать синдром раздраженного кишечника

В 1999 г. «Немецкое общество гериатров» в своем научном докладе предложили следующее определение: хроническим запором следует считать наличие не менее двух из следующих симптомов:

- чрезмерное натуживание во время дефекации;
- твердый стул;
- ощущение неполного опорожнения прямой кишки;
- мануальная помощь при осуществлении дефекации (в каждом случае имеется в виду более 25% нормального времени испражнения и при более 25 % дефекаций);
- частота стула менее трех раз в неделю.

Это лишь научное определение, которое зачастую имеет мало общего с ежедневной врачебной практикой и может не отражать субъективных ощущений больного. Таким образом, запор - слишком редко, слишком напряженно, слишком плотно.

Одной из причин возникновения запоров является замедление транзита каловых масс по всей толстой кишке (кологенные запоры). Другой причиной может быть затруднение опорожнения ректосигмоидного отдела толстой кишки (проктогенные запоры). Нередко данные расстройства могут сочетаться.

Замедление транзита по толстой кишке может быть связано с недостаточным количеством клетчатки в рационе, что приводит к уплотнению каловых масс

и уменьшению кишечного содержимого. У детей нарушения моторики часто носят функциональный характер. Однако существует много других причин, способствующих коллоидным запорам. Это метаболические (гипокалиемия, гиперкальциемия, ацидоз) и эндокринные расстройства (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность и др.), заболевания, протекающие с мышечной гипотонией (рахит, миастения, склеродермия), поражение спинного мозга, его корешков, аномалии нервной системы, а также прием различных препаратов, замедляющих перистальтику толстой кишки (спазмолитики, М-холинолитики, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, миорелаксанты, противосудорожные препараты). У части детей хронические запоры обусловлены врожденными аномалиями толстой кишки (болезнь Гиршпрунга, долихоколон, долихосигма, удвоение толстой кишки).

В настоящее время частой причиной запоров у детей первого года жизни является незрелость ребенка. Неблагоприятная беременность (токсикозы, стрессы особенно в первом триместре), медикаментозное вмешательство во время родов, кесарево сечение - все это приводит к несвоевременному созреванию и неправильному развитию нервной системы детей. Кроме того, в этом возрасте запоры могут быть проявлением перинатальной энцефалопатии.

Причиной развития функциональных запоров у детей старшего возраста могут быть вегетативные дисфункции. Кроме того, угнетение дефекационного рефлекса, наблюдающееся у стеснительных детей, также нередко способствует развитию запоров (привычные запоры). Функциональные запоры возникают чаще всего с началом посещения ребенком детских учреждений, при смене привычной обстановки, например при переезде на новое место или при неприятных, болевых ощущениях, сопровождающих акт дефекации (анальные трещины). Отказ от завтрака, утренняя спешка вызывают подавление желудочно-толстокишечного рефлекса, а сознательное подавление позывов на дефекацию способствует повышению порога возбудимости рецепторов прямой кишки. Впоследствии для возник-

новения позыва на дефекацию необходимо более плотное наполнение прямой кишки (проктогенные запоры). При функциональных запорах, как правило, наблюдаются гипермоторные нарушения толстой кишки, при этом на фоне усиленных антиперистальтических движений отмечаются спазмы отдельных участков толстой кишки, задерживающих надолго каловые массы в одном месте. Гипомоторные запоры встречаются сравнительно редко.

Причинами проктогенных запоров могут являться дисфункция мышц тазового дна, в том числе обструкция выходного отверстия (диссинергия тазового дна - anismus), повышение порога возбудимости рецепторов слизистой прямой кишки к наполнению, изменение резервуарной функции прямой кишки, спазм внутреннего сфинктера, утрата условного рефлекса на акт дефекации, аганглиоз (болезнь Гиршпрунга), стеноз ануса, аноректальные пороки развития, мегаректум, болезненные расстройства ануса (трещины, дерматит).

Большую роль в развитии запоров играет дисфункция мышц тазовой диафрагмы, приводящая к нарушению акта дефекации. Значительный вклад в понимание патогенеза этой патологии внесли работы Л. А. Лаптева. Им было выделено несколько вариантов дисфункции тазовых мышц. Первый вариант сопровождается недостаточной релаксацией мышц постанальной части, при этом во время дефекации тазовая диафрагма не перемещается вниз, прямая кишка остается на прежнем месте, ректокопчиковый и ректоанальные углы не выпрямляются. Вектор движения каловых масс направляется на переднюю стенку промежностной части прямой кишки. При длительном давлении на переднюю стенку прямой кишки происходит ее перерастяжение и истончение, формируется переднее ректоцеле. В этом дивертикулярном выпячивании могут задерживаться каловые массы, с образованием каловых камней, которые способны перекрывать анальный канал, тем самым, затрудняя дефекацию. При втором варианте недостаточно расслабляется пуборектальная мышца, при этом ректоанальный угол не открывается, и прямая кишка выпрямляется только в проксимальном отделе, дистальный отдел

не меняет своей формы. Вектор движения каловых масс направлен на заднюю стенку прямой кишки, что способствует развитию заднего ректоцеле. Третий вариант характеризуется стойким спазмом анального сфинктера, при достаточном опущении тазовой диафрагмы и раскрытии ректокопчикового, ректоанального, пуборектального угла.

Надо отметить, что упорные запоры у детей чаще всего проктогенного или смешанного характера.

В 1994 году была предложена рабочая классификация запоров у детей (табл. 3).

Таблица 3. *Классификация запоров у детей*

1. По течению:	
	острые
	хронические (более 3 мес.)
2. По механизму развития:	
	кологенные (с гипермоторной или гипомоторной дискинезией)
	проктогенные
	смешанные
3. По стадии течения:	
	компенсированный (только диетическая коррекция)
	субкомпенсированный (диетическая и медикаментозная коррекции)
	декомпенсированный (необходимы очистительные клизмы)
4. По этиологическим и патогенетическим признакам:	
	алиментарный
	неврогенный: дискинетический, рефлекторный (вторичная дискинезия при различных заболеваниях, в том числе и органов пищеварения), вследствие органических заболеваний ЦНС
	психогенный
	гиподинамический
	инфекционный (после перенесенной инфекции - болезнь Шагас., дизентерия и др.)

	воспалительный
	механический (препятствия на пути продвижения каловых масс спайки, опухоли, лимфатические узлы и др.)
	вследствие аномалии развития толстой кишки (врожденный мегаколон, подвижная слепая или сигмовидная кишка, синдром Пайра, долихосигма, спланхноптоз, гипо-и аганглиоз)
	токсический (отравления свинцом, ртутью, таллием, никотином, чаем, какао)
	эндокринный (гиперпаратиреозидизм, гипертиреоз, аддисонова болезнь, гипопитарные расстройства, сахарный диабет, феохромоцитомы, гипострогенемия)
	медикаментозный (употребление миорелаксантов, ганглиоблокаторов, холинолитиков, опиатов, противосудорожных, антацидов, мочегонных, барбитуратов, препаратов железа и кальция, блокаторов кальциевых каналов)
	вследствие нарушений водно-электролитного обмена (при потере большого количества жидкости, дефиците витаминов группы В и К, холестаза)

Таким образом, причины запоров у детей весьма разнообразны и в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход к пациенту.

Клиника.

Симптомы хронических запоров у детей весьма разнообразны и в значительной степени зависят от характера заболевания, ставшего их причиной. В одних случаях больных беспокоит только запор, в других - они предъявляют большое количество разнообразных жалоб. Клинические проявления зависят от механизма возникновения хронических запоров (кологенные или проктогенные). Так, при гипермоторных кологенных запорах могут отмечаться схваткообразные, мигрирующие по всему животу боли, при гипомоторных - чувство тяжести, распирающего в животе, исчезающего после дефекации и отхождения газов. При кологенных запорах часто отмечаются вздутие живота (метеоризм), урчание, переливание, при проктогенных - ощущение давления, распирающего в прямой кишке, чувство ее не-

полного опорожнения после акта дефекации. Частота дефекаций также может быть различной: от одного раза в два-три дня до одного раза в неделю и реже. У некоторых детей самостоятельный стул может отсутствовать. У части детей стул ежедневный, но акт дефекации затруднен, или имеется несколько дефекаций в день малыми порциями кала, без чувства удовлетворения. Кал при этом повышенной твердости и сухости, фрагментированный, в виде сухих темных шариков или комков, напоминает овечий. У некоторых детей снижается аппетит, появляются отрыжка воздухом, неприятный вкус во рту, налет на языке, тошнота, слабость, недомогание, субфебрильная температура. Более того, длительная задержка кишечного содержимого может приводить к хронической каловой интоксикации. При этом могут отмечаться: усиление вегетативных дисфункций, развитие депрессивных состояний, дисбактериоз кишечника, гепатоз, холелитиаз, гиповитаминоз, снижение иммунитета, аллергические и гнойничковые заболевания кожи. Следует отметить, что у детей хронические запоры могут сопровождаться недержанием кала. В ряде случаев переполненные каловыми массами дистальные отделы толстой кишки практически полностью заполняют полость малого таза, нарушая резервуарную и выделительную функцию мочевого пузыря, что приводит к учащенному мочеиспусканию, дневному и ночному недержанию мочи.

Диагностика.

Диагностика запоров основана на анализе клинико-anamnestических данных, морфо-функциональных, инструментальных и лабораторных методов исследования. Обследование начинают с целенаправленного опроса (сбор анамнеза, жалоб) и осмотра пациента.

Из лабораторных методов исследования рекомендуется проведение клинических анализов крови, мочи и кала, биохимического анализа крови, микробиологического и паразитологического исследований кала.

К традиционным методам исследования относятся: пальцевое исследование

рег rectum и исследование анального рефлекса. При пальцевом ректальном исследовании обращают внимание на диаметр прямой кишки, наличие патологических образований как внутри, так и в ее окружности, определяют тонус наружного сфинктера и его силу при волевом усилии. Немаловажное значение в детской проктологии имеет исследование анального рефлекса. При раздражении кожи и слизистой оболочки в области заднего прохода возникает тоническое сокращение мышц произвольного сфинктера. При проктологических заболеваниях рефлекс может быть в различной степени повышен или понижен. При функциональных запорах - анальный рефлекс сохранен, даже у больных с недержанием кала.

Рентгенологическое исследование толстой кишки проводится с целью изучения ее анатомо-физиологического состояния, выявления органических поражений. Изучение пассажа контрастной массы позволяет выявить изменения размеров толстой кишки, ее эвакуаторную функцию. Рентгенологическая картина при запоре характеризуется гипо- или атоническими состояниями, стойкими спазмами, главным образом в зонах физиологических сфинктеров. Определяется длительная задержка (более 48 часов) контрастированного кала по всей толстой кишке или ее отделам. Выявляется спастический синдром, зазубренность контуров в одних случаях, четкость и ровность их в других, усиление и сглаживание гаустр, стойкий локальный и тотальный спазм, неравномерное опорожнение кишечника, ригидность стенок кишки, сужение просвета, чередование спастических и ослабленных участков.

С целью ограничения лучевой нагрузки у детей в последние годы стало применяться ультразвуковое исследование толстой кишки. Этот метод позволяет с высокой точностью определить размеры просвета дистального отдела толстой кишки, толщину и послойное строение стенки, выраженность складчатости слизистой оболочки, нарушение гаустр, а также расположение и состояние зон непостоянных сфинктеров. Ультразвуковое исследование кишечника дает возможность осмотреть и косвенно оценить состояния стенки толстой кишки вплоть до

серозной оболочки, а также близлежащих органов и структур малого таза.

Эндоскопические исследования (колоноскопия, ректороманоскопия) у детей с хроническими запорами проводятся с целью определения состояния слизистой оболочки толстой кишки, позволяют объективно оценить характер и протяженность патологического процесса. Наиболее объективным методом диагностики состояния слизистой оболочки кишки является гистологическое исследование. Гистологические исследования дополняются гистохимическим исследованием тканевой ацетилхолинэстеразы в биоптатах, что дает возможность провести дифференцированную диагностику между функциональным мегаколоном и болезнью Гиршпрунга. При функциональных нарушениях толстой кишки, в частности, при функциональном мегаколоне, эта реакция отрицательная. При врожденном аганглиозе - она положительная.

Функциональные методы исследования имеют особое место и значение в оценке деятельности дистального отдела толстой кишки в норме и патологии. На современном этапе, наряду с традиционными методами, все чаще в клиническую практику внедряются различные тонометрические методы (сфинктерометрии, баллонометрии, манометрии, электромиографии и Т.д.). Так, в отделении гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава в настоящее время проводится аноректальная манометрия с помощью аппарата «Polygraf» фирмы «Medtronic», при этом используются водно-перфузионные катетеры с радиальным расположением регистрационных каналов.

У детей, как и у взрослых, данное исследование позволяет оценить шесть важных показателей:

- максимальное давление произвольного сжатия (функция внешнего анального сфинктера и лобково-прямокишечной мышцы);

- давление напряжения/сжатия;
- давление покоя/релаксации;
- подавление ответной реакции внутреннего анального сфинктера на растяжение прямой кишки (RAIR - ректоанальный тормозной рефлекс);
- сенсорный порог объема прямой кишки, отношение порога первой сенсации (способность ощущения небольших объемов ректального растяжения) к порогу терпимого максимального растяжения;
- динамика дефекации.

В последние годы, параллельно с этими методами при диагностике функциональных запоров, используются радионуклидные исследования. Перспективными методами можно назвать электроколоманометрию - исследование транзита содержимого по подвздошной и ободочной кишкам и скинтидефекографию - исследование эвакуаторной функции прямой кишки.

Для того чтобы поставить правильный диагноз, требуется комплексное обследование ребенка, которое позволяет исключить всевозможные заболевания, которые сопровождаются запорами.

Лечение.

Лечение запоров у детей должно быть комплексным. Медикаментозная терапия должна рассматриваться как вспомогательный, но не основной компонент терапевтических мероприятий.

При лечении запоров в первую очередь следует нормализовать режим дня и дефекации ребенка. Родителям нужно объяснить, насколько важно соблюдение здорового режима дня. Исключение «перекусов», еды во внеурочное время - все это способствует лечению запоров. Режим дефекации включает в себя высажива-

ние ребенка на горшок строго в одно и то же время (даже если у него нет позыва на дефекацию). Наиболее физиологичной является дефекация в утренние часы после завтрака. Очень важно, чтобы этот процесс не вызывал у ребенка отрицательных эмоций - горшок должен быть удобным, теплым, ребенка нельзя подгонять и ругать его во время дефекации.

Следующий этап предполагает коррекцию пищевого рациона. Питание должно быть дробным (пять-шесть раз в день). Включение в рацион богатых пищевыми волокнами блюд из фруктов и овощей, муки и круп грубого помола, напротив, ускоряет пассаж и делают стул более регулярным. Норма для ребенка рассчитывается, как возраст + 5-10 г в день. Но достичь этой рекомендуемой нормы непросто. Даже наиболее богатые пищевыми волокнами продукты содержат не более 4-6 г/100 г, эти данные представлены в таблице 1. Наибольшее количество пищевых волокон содержат овсяные и пшеничные отруби. Поэтому в ежедневном рационе каждого человека должны быть фрукты, овощи, овсяная каша и хлеб с отрубями. Детям грудного возраста, не получающим грудное молоко, для профилактики запоров рекомендуются смеси с галакто- и фруктоолигосахаридами, которые представляют собой более короткие цепочки углеводов, но имеют сходный с пищевыми волокнами механизм действия.

К продуктам, усиливающим моторную функцию толстой кишки и способствующим ее опорожнению, относятся: черный хлеб, хлеб с отрубями; сырые овощи и фрукты, особенно дыни, морковь; овощи после кулинарной обработки (тыква, кабачки, свекла, морковь); сухофрукты, особенно чернослив, курага, инжир; овсяная крупа; мясо с большим количеством соединительной ткани (сухожилия, фасции); соленья, маринады, соки, газированные минеральные воды, квас, компоты; кисломолочные продукты; варенье, мед; растительное масло; холодная пища. Не рекомендуется включать в диету продукты, задерживающие опорожнение кишечника: бульоны, протертые супы, каши - «размазни» (рисовые, манные), кисели, компоты из груш, айвы, черники, крепкий чай, кофе, вяжущие фрукты (груша,

айва, гранат).

Содержание пищевых волокон в некоторых продуктах питания:

Грибы сушеные - 21,7

Морковь - 1,2

Горошек зеленый - 6,0

Хлеб ржаной - 1,1

Хлеб пшеничный - 0,2

Пшеничные отруби - 23,0

Малина - 5,1

Финики - 3,6

Свекла - 0,9

Курага - 3,2

Инжир - 2,5

Важную роль в лечении запоров играет активный образ жизни ребенка. В ежедневную зарядку необходимо включать комплекс упражнений, направленных на нормализацию работы толстого кишечника. Для накачивания брюшного пресса рекомендуется глубоко втягивать живот и медленно его отпускать, считая до 10. Это упражнение лучше повторять до пяти раз в день. Для укрепления тазового дна следует поднимать колени в сидячем или лежащем положении со свободно свисающей второй ногой и оттяжкой бедра поднимаемого колена как можно дальше. В таком положении нужно удерживаться достаточно короткое время, после чего следует медленно опустить ногу. Каждой, ногой необходимо делать от пяти до 10 таких движений. Упражнение, способствующее стимуляции эвакуации стула, толчки животом: вдохнуть воздух, втягивая живот, затем «выбросить» живот вперед и одновременно выдохнуть. Следует повторять до 10 раз перед каждой

ожидаемой эвакуацией стула. Очищение кишечника необходимо при длительной задержке стула и тяжелых хронических запорах. Начинают его с очистительных клизм, которые проводят ежедневно в течение 3 дней. Затем переходят на слабительные препараты.

Достаточно сложной проблемой при лечении хронических запоров у детей является выбор слабительного средства.

Слабительные средства классифицируются по механизму их действия:

1. увеличивающие объем кишечного содержимого (отруби, семена, синтетические вещества);
2. вещества, размягчающие каловые массы (жидкий парафин);
3. осмотические слабительные
 - слабоабсорбируемые ионы (магния сульфат, магния карбонат, гидроксид магния, фосфат натрия, сульфат натрия),
 - многоатомные спирты (сорбитол, маннитол, глицерол),
 - полиэтилен гликоль, макроголь;
4. слабоабсорбируемые ди- и полисахариды (имеющие свойства пребиотиков):
 - лактулоза (имеет также осмотические свойства),
 - олигосахариды (эффективны в больших дозах);
5. средства, усиливающие секрецию или непосредственно влияющие на эпителиальные, нервные или гладкомышечные клетки (раздражающие или контактные слабительные):
 - поверхностно активные вещества,

- желчные кислоты,
- дифенолы (фенолфталеин, бисакодил, алоэ, пикосульфат натрия),
- рицинолевая кислота (касторовое масло),
- антрахиноны (сенна, крушина, алоэ).

Средства, раздражающие рецепторы толстой кишки (сенна и содержащие ее препараты, жостер, крушина) при длительном приеме вызывают привыкание, иногда поносы, описаны случаи меланоза толстой кишки. Действие препаратов группы дифенола (Дульколак, Гутталакс) несколько отличается от препаратов сенны. После всасывания в тонкой кишке они метаболизируются в печени, а затем вместе с желчью поступают в кишечник, где под воздействием микрофлоры расщепляются до конечных продуктов. Они повышают секрецию слизи и стимулируют перистальтику. Помимо секреторного действия, Гутталакс и Дульколак оказывает эффект на моторику толстой кишки. При применении Дульколакса в свечах он увеличивает сокращения толстой кишки. Данные препараты рекомендуются для лечения остро возникшего запора либо для кратковременного приема при хронических запорах.

Солевые слабительные (магнезия, карловарская соль и т.д.) за счет высокой осмолярности удерживают воду и разжижают стул, но их недостатком является то, что они содержат соли, которые могут всасываться в кишечнике. Минеральные масла, в частности, вазелиновое, не всасываются, не расщепляются ферментами, относительно безопасны и разрешены к применению у детей. Слабительные, увеличивающие объем каловых масс (содержащие оболочки семян подорожника, препараты морской капусты и т.д.), требуют употребления большого количества жидкости, они широко применяются у взрослых, но у детей пока ограничены.

В детской практике при меняются осмотические слабительные (лактолоза,

полиэтиленгликоль). Основным механизмом действия препаратов этой группы является размягчение стула за счет удержания воды, что облегчает транспортировку и делает дефекацию менее болезненной.

Решение проблемы упорных хронических запоров у детей может быть достигнуто также назначением слабительного с комплексным механизмом действия – Гутталакса (пикосульфата натрия). Это препарат, который обладает сочетанным эффектом: осмотическим и стимулирующим рецепторы толстой кишки, а в итоге - более высокой результативностью. Действующее вещество - пикосульфат натрия активируется в кишечнике микрофлорой толстой кишки, после чего оказывает стимулирующее действие на местные рецепторы и перистальтику. Гутталакс удобно дозировать в каплях, он хорошо растворим в воде, без вкуса и запаха, поэтому не вызывает у детей проблем с приемом. Препарат разрешен с 4-летнего возраста, до 10 лет его принимают по 5-10 кап. (2,5-5 мг), старше 10 лет - по 10-20 кап. (5-10 мг) перед сном. При этом эффект наступает через 6-10 часов, то есть утром. В отличие от группы слабительных, раздражающих рецепторы, Гутталакс не вызывает привыкания. Он хорошо переносится, не вызывает болей, спазмов, вздутия и дискомфорта. Он может использоваться при всех вариантах запоров у детей, в том числе наиболее упорных. При наличии трещин или воспаления в области заднего прохода препарат также хорошо переносится и не усиливает болевые ощущения.

Следует отметить, что при лечении хронических запоров у детей не рекомендуется применение слабительных препаратов, усиливающих моторику кишки и тормозящих абсорбцию воды и солей из кишечника (антрагликозиды, производные фенолфталеина, касторовое масло, солевые слабительные) из-за большого количества побочных действий и осложнений (таблица 2). Длительное использование этих препаратов приводит к привыканию и, как следствие, необходимости постоянного повышения дозы. Кроме того, у детей развиваются такие осложнения, как схваткообразные боли в нижней половине живота, нарушение водно-

электролитного обмена, токсическое поражение печени и почек, эндокринные расстройства, дисбактериоз кишечника и другие. Препараты, содержащие антрагликозиды, при длительном применении вызывают сначала повреждение слизистой оболочки, а затем и мышечного слоя толстой кишки с возможной его атрофией, что усугубляет течение запоров. Солевые и масляные слабительные при длительном применении снижают всасывание жирорастворимых витаминов А, О, К, Е.

Таблица 4. Токсичность различных слабительных средств.

Группа	Вещество	Действие на культуру клеток животных и самих животных	Действие на культуру клеток человека и самого человека
Антрагликозиды	Сенна	Развитие опухоли Генотоксичное	Не известно
	Алоэ	Цитотоксичное Канцерогенное Генотоксичное	Цитотоксичное
Дифенилы	Фенолфталеин	Множественные канцерогенные эффекты	Не известно
	Бисакодил	Уролитиаз и нарушения пролиферации клеток	Воспаление
	Пикосульфат натрия	Вакуолизация, жировая дегенерация, некроз/ уменьшение скорости митоза клеток	Подозрение на аналогичное действие

Таким образом, для лечения запора имеется широкий спектр терапевтических возможностей, из которых следует выбрать наиболее правильную с точки зрения безопасности лекарственного средства. При этом для назначения оптимальной терапии следует обращать внимание не только на безопасность и переносимость данного слабительного, но и на дополнительные свойства препарата, например, пребиотические, которые могут быть полезными для пациента.

В связи с тем, что упорные запоры у детей чаще всего проктогенного или смешанного характера, определенную помощь в лечении в таких ситуациях оказывают лекарственные средства для ректального применения - свечи, микроклизмы.

Одним из наиболее перспективных в этом смысле является препарат «Микролакс» - раствор для ректального введения в виде микроклизмы, состоящий из: натрия цитрата, 70% раствора натрия лаурилсульфоацетата, 70% раствора сорбита и наполнителей (сорбиновая кислота, глицерин, вода).

Известно, что:

- ионы цитрата при добавлении к суспензии замещают анионы, содержащиеся в данной суспензии и высвобождают воду, до этого связанную с этими анионами;
- сорбит значительно повышает высвобождение воды под воздействием цитрата натрия;
- натрия лаурилсульфоацетат является нетоксичным и не раздражающим увлажняющим агентом, который облегчает проникновение раствора в каловые конгломераты;
- сорбиновая кислота служит консервантом;
- глицерин добавлен по техническим причинам, в небольшом количестве и не ока-

зывает обезвоживающего и местного раздражающего действия.

Таким образом, путем пептизации разрыхляются каловые массы и облегчается акт дефекации.

Облегчение процесса опорожнения кишечника особенно важно для детей с проктогенными и смешанными запорами, так как именно у этой группы детей чаще всего формируется боязнь дефекации, что нарушает качество жизни не только ребенка, но и всей семьи.

Тюбики «Микролакс» снабжены полужестким аппликатором длиной 5 см для однократного использования. Взрослым аппликатор вводится в прямую кишку на всю длину, а детям в возрасте до трех лет - только наполовину длины аппликатора. Основными преимуществами микроклизмы «Микролакс» являются:

1) быстрота действия

(5-15 минут с момента введения препарата)

2) отсутствие системных пробочных эффектов

3) местное действие

4) простота и гигиеничность метода введения

5) небольшой объем вводимого в прямую кишку состава (всего 5 мл)

6) физиологичный механизм действия

В центре патологии органов пищеварения Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии Росздрава при проведении аноректальной манометрии у 56 детей (из 67 детей с хроническими запорами - 84%) были выявлены проктогенные или смешанные запоры, в связи с чем, в комплексную терапию на первом этапе лечения был включен препарат «Микро-

лакс».

При включении препарата «Микролакс» в терапию проктогенных запоров, у 29 из 56 детей (52%) полное опорожнение кишечника наблюдалось через 15-30 мин уже после однократного применения препарата, у 11 детей (20%) опорожнение было неполным, у 7 (12%) детей эффект от препарата наблюдался через 3 часа после микроклизмы, отсутствие эффекта наблюдалось у 9 (16%) детей. Через 7 дней применения микроклизм полное опорожнение кишечника через 15-30 мин наблюдалось у 43 детей (77%), неполное опорожнение или опорожнение через 1-3 часа - у 9 (16%), и только у 4 (7%) эффект от препарата отсутствовал. При этом родители отмечали у детей уменьшение страха перед актом дефекации, что облегчало дальнейшее лечение.

Дополнительными направлениями терапии при запорах у детей являются коррекция микробиоценоза кишечника с помощью про- и пребиотиков, физиотерапия, минеральные воды. Ниже приводятся некоторые дополнительные рекомендации, помогающие восстановить ритм дефекации:

- натощак утром выпить 1/4–1,5 стакана минеральной воды с небольшим количеством газа («Ессентуки 4», «Ессентуки 17», «Славяновская», «Донат Mg»), кипяченой прохладной воды (с лимоном, вареньем, медом), кисломолочных напитков, настой чернослива или кураги, сок;
- натощак утром выпить от 1/2 чайной до 1 ст. ложки растительного масла;
- пропустить через мясорубку в равных количествах чернослив, курагу, инжир, столетник и мед; съесть утром натощак, намазав на кусочек зернового хлеба;
- 2 ст. ложки геркулеса залить 1/2 стакана кефира, добавить 2–3 шт. мелко-нарезанной кураги или чернослива, настаивать 12 ч; съесть утром натощак.

Медикаментозная терапия. В качестве средств лекарственной коррекции за-

пора у детей традиционно применяют:

- препараты, нормализующие микробный пейзаж (пребиотики, пробиотики).

Список пробиотиков весьма обширен. Это монопробиотики, полипробиотики (симбиотики), а также споросодержащие пробиотики. Курс лечения — 2–3 нед. В настоящее время опубликовано немало критических статей, касающихся эффективности пробиотиков и целесообразности их назначения.

- назначение желчегонных препаратов патогенетически оправдано при запоре практически любого происхождения. Желчные кислоты нормализуют моторику кишечника, оптимизируют действие липазы поджелудочной железы и обеспечивают поддержание нормального микробиоценоза тонкой кишки, что является одним из условий формирования нормального стула. Курс лечения — 3 нед;

- основанием для назначения ферментных препаратов, как правило, являются изменения в копрограмме, отражающие нарушение полостного пищеварения.
- основанием для назначения ферментных препаратов, как правило, являются изменения в копрограмме, отражающие нарушение полостного пищеварения. Начинать следует с ферментных препаратов, например, панкреатин, который может быть препаратом выбора. У детей школьного возраста могут применяться комбинированные ферментативные препараты. Курс лечения — 2–3 нед.

- среди спазмолитических препаратов наиболее часто применяются гиосцин9N9бутилбромид (у детей старше 6 лет), пинаверин бромид (у детей старше 12 лет). Важно учесть, что эти средства используются только при спастическом запоре.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК), представляют собой редкую патологию, распространенность которой в разных странах колеблется от 30 до 200 на 100000 населения. Тем не менее, эти заболевания представляют серьезную проблему для современной медицины, что связано с их хроническим рецидивирующим течением, развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии.

В 30-50% случаев ВЗК манифестируют в детском возрасте, и в последние 20 лет отмечается значительный рост распространенности этой тяжелой патологии среди детского населения всего мира. Значительное ухудшение качества жизни больных ВЗК, связанное с наличием симптомов заболевания, необходимостью соблюдения диетических и режимных ограничений, проведением длительной, подчас агрессивной терапии, у маленьких пациентов нередко усугубляется нарушением процессов роста и развития. НЯК и БК зачастую инвалидизируют пациента.

Кроме того, клиническое значение проблемы ВЗК обусловлено немалой частотой ошибок, допускаемых при их диагностике. Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит относятся к числу заболеваний, своевременное распознавание которых у практических врачей нередко вызывает значительные трудности. С одной стороны, это связано с многообразием клинических проявлений и возможным выходом на передний план внекишечных симптомов, затушевывающих истинную природу патологического процесса и приводящих к постановке ошибочного диагноза.

Другой причиной можно считать «информационный голод», обусловленный недостаточной освещенностью многих важных патофизиологических и клинических аспектов ВЗК на страницах монографий и руководств. У многих больных с момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходит от 10 месяцев до 5 лет.

Классификация

Согласно классификации НЯК, предложенной Н. Н. Канишиной и О. А. Канишиным, различают:

I. По форме:

1) непрерывный (до первой ремиссии), 2) рецидивирующий;

II. По степени тяжести:

1) легкая, 2) средней тяжести, 3) тяжелая;

III. По протяженности поражения:

1) дистальный (проктит, проктосигмоидит), 2) левосторонний, 3) тотальный;

IV. По течению:

1) молниеносное, 2) острое, 3) хроническое;

V. По фазе:

1) обострение, 2) ремиссия

Болезнь Крона классифицируют в зависимости от локализации воспалительного процесса:

1. терминальный илеит
2. илеоцекального отдела

3. толстой кишки
4. тонкой кишки
5. другой локализации

По протяженности:

1. ограниченный или локальный процесс (менее 100 см)
2. распространенный процесс (более 100см)

Клиническая картина болезни Крона.

Клиническая картина очень разнообразна и во многом зависит от локализации, тяжести, продолжительности и наличия рецидивов болезни.

Общие симптомы: слабость, усталость, повышение температуры, часто волнообразного характера.

«Кишечные» симптомы: боль в животе, часто симулирующая острый аппендицит, понос, анорексия, тошнота, рвота, вздутие кишечника, потеря веса.

Потеря веса наблюдается у значительного количества больных и обусловлена сначала анорексией и усилением боли после приёма пищи, а в запущенных случаях и синдромом нарушения всасывания в кишечнике, развивающемся как после хирургических вмешательств, так и в результате протяженности процесса.

Нарушается всасывание жиров, белков, углеводов и витаминов (В12 и А, D). У больных с протяженным или множественным поражением, со свищами между тонким и толстым кишечником развивается выраженная стеаторея. У больных с локализацией процесса в илеоцекальном углу заболевание может начаться с высокой температуры, боли в правой подвздошной области, появления там же пальпируемой массы, что может вести к ложному диагнозу аппендицита и неоправданной операции.

Клиническое исследование при первом обращении не очень информативно, единичные находки — афтозный стоматит, чувствительность и пальпируемая масса в правой подвздошной области, свищи и абсцессы в области заднепроход-

ного отверстия. Гораздо больший интерес представляют внекишечные проявления, многочисленные и разнообразные. Частота жалоб/симптомов в %

Боль в животе	87%
Диарея	66%
Повышение температуры	36%
Потеря аппетита (анорексия)	37%
Потеря веса	55%
Рвота	35%
Усталость	32%
Тошнота	30%
Острый живот	25%
Свищи	15%

Внекишечные проявления

При болезни Крона в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы с развитием:

Глаза — конъюнктивит, кератит, увеит

Полость рта — афтозный стоматит

Суставы — моноартрит, анкилозирующий спондилит

Кожа — узловая эритема, ангиит, гангренозная пиодермия

Печень - желчевыводящие пути — жировая дистрофия печени, склерозирующий холангит, холелитиаз, цирроз, холангиокарцинома.

Почки — нефролитиаз, пиелонефрит, цистит, гидронефроз, амилоидоз почек

Кишечник — при колите существует повышенная вероятность развития карциномы толстого кишечника

Симптомы НЯК

- частый понос или кашицеобразный стул с примесью крови, гноя и слизи

- «ложные позывы» на дефекацию, «императивные» или обязательные позывы на дефекацию
- боль в животе (чаще в левой половине)
- лихорадка (температура от 37 до 39 градусов в зависимости от тяжести заболевания)
- снижение аппетита
- потеря веса (при длительном и тяжелом течении)
- водно-электролитные нарушения различной степени
- общая слабость
- боли в суставах

Форма заболевания (Венская классификация 1998г.):

1. Стенозирующая форма, чаще развивается при илеоцекальной или тонкокишечной локализации процесса и может привести к кишечной непроходимости
2. Пенетрирующая, фистулообразующая форма приводит к образованию абдоминальных инфильтратов, межкишечных свищей и абсцессов
3. Нестенозирующая и непенетрирующая форма характеризуются воспалительно-инфильтративными изменениями и сопровождается профузной диареей, признаками острого воспаления, потерей веса

При НЯК возможны как местные, так и общие осложнения

I. Местные осложнения:

1. Кишечное кровотечение: манифестирует появлением яркой крови в стуле в большом количестве, нарастающей анемией. При тяжелом НЯК трудно дифференцировать кровотечение и просто проявление тяжелой формы заболевания. Считают, что потеря с калом более 150 мл крови в сутки может быть расценена как кровотечение. При кровотечении показано заместительное переливание компонентов крови: эритроцитной массы, плазмы; введение гемостатических препаратов (кальций, викасол, адроксон). При отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 48 ч показано оперативное лечение.

2. Перфорация кишки: проявляется резким ухудшением состояния, бледностью, холодным потом, тахикардией, артериальной гипотензией. Живот вздут и напряжен, на обзорной рентгенограмме брюшной полости определяют свободный газ. Показана экстренная операция — колэктомия.

3. Токсическая дилатация толстой кишки (токсический мегаколон): характеризуется нарастанием интоксикации, на фоне урежения или задержки стула усиливаются боли в животе, вздутие, обычно асимметричное, может быть тошнота и рвота. На обзорной рентгенограмме брюшной полости определяется значительное расширение участка кишки. Показана экстренная операция, так как состояние является предперфоративным.

4. Эндоректальные осложнения: анальные трещины, гнойный парапроктит, энкопрез — возникают только при тяжелом, длительно текущем НЯК.

5. Малигнизация: опасность развития рака толстой кишки при НЯК очень высока, она превышает таковую у здоровых в 500-600 раз, зависит от давности заболевания, возрастает при тотальном поражении.

II. Общие осложнения:

1. Иммунопатологические: первичный склерозирующий холангит, артрит, узловатая эритема, эндокардит, иридоциклит.

2. Инфекционные: гангренозная пиодермия, сепсис.

Общие осложнения наблюдают обычно при тяжелом течении НЯК

Учитывая то, что терапевтическая тактика лечения ЯК связана с тяжестью заболевания, представляет интерес попытка объективизации определения степени тяжести заболевания и активности патологического процесса (В.Н.Копейкин, Л.И.Лозовская,1999). В основе определения степени тяжести заболевания положены следующие критерии:

- Частота стула
- Наличие крови в стуле
- Эндоскопическая картина
- Распространенность поражения кишечника

Частота стула:

0 — нормальное количество дефекаций (1—2 раза в сутки);

1 — учащение стула до 3—4 раз в сутки;

2 — стул 5—6 раз в сутки;

3 — частота дефекаций более 6 раз в сутки, или наличие ночных дефекаций при меньшем их количестве.

Наличие крови в стуле:

0 — нет крови;

1 — визуальные следы в форме отдельных капель или прожилок;

2 — видимая в умеренном количестве кровь;

3 — кровь, слизь и гной в большом количестве.

Эндоскопическая активность процесса (использованы критерии других авторов):

0 — отсутствие признаков воспаления;

1 — I степень активности;

2 — II степень активности;

3 — III степень активности,

Протяженность воспаления:

0 — проктит, проктосигмоидит;

1 — левостороннее (дистальнее уровня селезёночной кривизны) поражение;

2 — тотальный колит;

3 — тотальное поражение толстой кишки с наличием ретроградного илеита

Изменения скорости оседания эритроцитов

0 — нормальная (до 10 мм/ч);

2 — ускоренная (11—20 мм/ч);

3 — выраженное ускорение (21—30 мм/ч)

4 — значительное ускорение (свыше 31 мм/час)

Общее состояние:

0 — без внекишечных проявлений;

1 — умеренные внекишечные проявления: артралгии, артриты, гепатомегалия, поражения и ее придатков);

2 — внекишечные поражения паренхиматозных органов (неактивные и умеренной активный гепатит, гломерулонефрит, панкреатит):

3 — внекишечные изменения паренхиматозных органов высокой активности, наличие осложнений;

4 — сочетанные активные поражения нескольких паренхиматозных органов.

На основании учета перечисленных выше параметров определяют степень тяжести болезни:

от 0 до 4 > — соответствуют фазе ремиссии болезни

от 5 до 9 — легкая степень

от 10 до 14 — среднетяжелая

от 15 до 19 —тяжелое течение.

Эндоскопические данные. Ректороманоскопические данные

- Гиперемия, зернистость и кровоточивость слизистой оболочки
- Язвы и поверхностные эрозии с наложением фибрина и гноя – при тяжелом течении
- Псевдополипы и рубцовые изменения – в фазе ремиссии и при уменьшении активности воспалительного процесса

На современном этапе предпочтительно использование колоноскопии т.к. данная методика исследования позволяет получить объективные данные о степени пораженности кишечника вплоть до илеоцекального угла.

Рентгенологические данные

Применяется ирригография с барием или двойным контрастированием бариевой взвесью и воздухом.

Типичные изменения на ирригограмме:

- Отсутствие гаустрации в пораженных участках кишечника «феномен трубы»
- Прерывистость контуров кишечной стенки
- Грубо утолщенные продольные складки слизистой толстого кишечника

Учитывая, выраженность колитического синдрома в клинике ЯК всегда необходимо дифференцировать с бактериальными колитами дизентерийной, хеликобактерной и протозойной этиологии (амебиаз, балантидиаз и др.). В связи с этим, в комплексном обследовании больных ЯК значительное место занимает бактериологическое исследование кала, тщательное копрологическое исследование и серологическое исследование, направленное на выявление лямблиоза и паразитарных инфекций.

Диагностика

Постановка диагноза язвенный колит в большинстве случаев не вызывает затруднений. Клинически он проявляется наличием крови и слизи в стуле, учащением стула, болью в животе. Объективное подтверждение диагноза происходит после проведения фиброилеколоноскопии с осмотром подвздошной кишки и гистологическим исследованием биоптатов, до этого момента диагноз является предварительным.

В клиническом анализе крови — признаки воспаления (увеличение общего количества лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, тромбоцитов, повышение СОЭ) и анемии (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина).

В биохимическом анализе крови — признаки воспалительного процесса (повышение уровня С-реактивного белка, гамма-глобулинов), анемии (снижение уровня сывороточного железа), иммунного воспаления (повышены циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины класса G).

Один из современных маркеров диагностики воспалительных заболеваний кишечника (в том числе и язвенного колита) является фекальный кальпротектин. При обострении его уровень повышается (выше 100—150).

В ряде случаев диагноз язвенного колита может быть выставлен ошибочно. Имитируют это заболевание другие патологии, в частности, острые кишечные инфекции (дизентерия), протозойные инвазии (амебиаз), болезнь Крона, глистные инвазии, рак толстой кишки.

Для исключения инфекций необходимо получить отрицательные бак посевы кала, отсутствие антител к возбудителям в крови. Ряд кишечных инфекций определяются или исключаются путем определения возбудителя методом ПЦР в кале. Этим же методом определяют наличие гельминтов в кале (желательно также проводить определение антител к гельминтам в крови пациента). Необходимо помнить, что выявление гельминтов не исключает диагноз язвенного колита.

Трудным является проведение дифференциальной диагностики между язвенным колитом и болезнью Крона. Язвенный колит поражает только толстую кишку (в редких случаях при тотальном поражении толстой кишки наблюдается ретроградный илеит, когда при илеоколоноскопии выявляется неспецифическое воспаление слизистой подвздошной кишки). Для язвенного колита характерно непрерывное поражение слизистой толстой кишки, тогда как при болезни Крона это чаще всего сегментарное поражение (например, сигмоидит и илеит). Важно также проведение гистологического исследования взятых из разных отделов толстой и подвздошной кишок. Определение специфических антител нередко помогает отличить язвенный колит от болезни Крона.

Так, например, антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения (p-ANCA) характерны для язвенного колита (выявляются у 35-85 % пациентов). При болезни Крона их частота составляет 0-20 %, чаще при колите Крона.

СХЕМА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – это хроническое воспалительное заболевание кишечника, этиология которого на сегодняшний день остается неизвестной. Частота неспецифического язвенного колита по данным зарубежных исследований составляет 4-10 на 100000 детей. Отсутствие знаний об этиологии и некоторых звеньев патогенеза заболевания вызывает сложности в подборе терапии.

Определение степени активности воспалительного процесса и его локализацию в первую очередь необходимо для выбора наиболее оптимальной схемы лечения неспецифического язвенного колита. По литературным данным при неспецифическом язвенном колите воспалительный процесс локализуется в 54 % случаев в прямой и сигмовидной кишки, в 28 % отмечается левостороннее поражение толстой кишки, у 18% больных встречается панколит. У детей раннего возраста (до 3-х летнего возраста), преимущественно поражаются правосторонние отделы толстой кишки.

Степень активности неспецифического язвенного колита определяется по выраженности клинических и лабораторных показателей. Наиболее яркими клиническими показателями являются: диарея, наличие крови в стуле, выраженность болей в животе, потеря массы тела, и повышение температуры. Лабораторные показатели неспецифического язвенного колита включают в себя изменения уровня гемоглобина, повышение СОЭ, уровня альбумина. В настоящее время выделяют три степени активности неспецифического язвенного колита: легкую среднюю, тяжелую.

Степени активности неспецифического язвенного колита у детей

Показатели	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота стула	До 6 раз в сутки	6-10 раз в сутки	Более 10 раз в сут
Кровь в стуле	Редко	Периодически	Постоянно
Выраженность боли	Легкая	Средняя	Высокая
Потеря массы тела	Нет	Менее 1 кг	Более 1 кг
Температура	Нет	нет	Выше 37,5
Гемоглобин	норма	Более 90г/л	Менее 90г/л
СОЭ	норма	Менее 30 мм/час	Более 30 мм/час
Альбумин	норма	Более 30г/л	Менее 30 г/л

Одним из основных направлений в лечении неспецифического язвенного колита является коррекция адекватного питания и диетотерапия. Принципы рационального питания должны исключать жареные, жирные, соленые, острые блюда, молоко и молочные продукты. Также в питание больного ребенка нельзя включать шоколад, бобовые продукты, грибы, фрукты и овощи, стимулирующие перистальтику (сливы, киви, курага, свекла). В период обострения ограничивается количество клетчатки, сладкого, соков. При длительной ремиссии рацион питания можно значительно расширить, однако молоко и молочные продукты противопоказаны на протяжении всей жизни. Медикаментозная терапия является основным методом лечения неспецифического язвенного колита и включает в себя:

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)

Кортикостероиды

Иммунодепрессанты (цитостатики)

Симптоматическая и антибактериальная терапия назначается для восстановления структуры слизистой оболочки, нормализации перистальтики, восстановление процессов пищеварения и эубиоза толстой кишки, повышение общей иммунореактивности организма. При неэффективности диетотерапии и медикаментозной терапии показано хирургическое лечение.

Препараты 5-АСК в лечении неспецифического язвенного колита являются базисными. В 1942 году впервые был применен препарат сульфасалазин у больных с сочетанным поражением кишечника и крупных суставов, что дало выраженный положительный эффект: купирование артралгий и гемоколита. Сульфасалазин применяется в терапии неспецифического язвенного колита до настоящего времени. Однако его применение было ограничено большим количеством побочных эффектов, таких как гемолитическая анемия, нейтропения, лекарственный гепатит, синдром Стивена-Джонсона, перикардит, интерстициальный нефрит, панкреатит. Частота побочных эффектов по данным разных авторов составляет от 5 до 55 %. В состав сульфасалазина входят месалазин (5- аминосалициловая кислота), который обладает противовоспалительным эффектом и сульфапиридин, который обеспечивает доставку месалазина в толстую кишку, в место локализации основного воспалительного процесса при неспецифическом язвенном колите. Сульфапиридин способствует развитию большого количества побочных эффектов. Многочисленные исследования в области разработки препаратов, содержащих месалазин, позволили в конце 70- начале 80-х годов создать препараты не содержащие сульфапиридин. Это привело к значительному снижению количества побочных эффектов, что позволило, в свою очередь, применять более высокие дозы месалазина и уменьшило необходимость применения кортикостероидов. Месалазин активен при местном контакте со слизистой оболочкой кишечника и его терапевтическая эффективность коррелируется с концентрацией в просвете кишечника. Эти особенности месалазина позволили разработать и успешно применять местную терапию в виде свечей, микроклизм как в острый период, так и при поддерживающей терапии. Представлены некоторые из препаратов 5-АСК. Их можно разделить на 3 группы. К первой группе относятся Сульфасалазин и Олсалазин, которые высвобождаются под действием кишечной флоры и действуют в толстой кишке. Ко второй группе можно отнести Мезакол, Салофальк, Ровазу. Высвобождение этих препаратов зависит от pH среды и их действие локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке. К третьей группе

относится препарат Пентаса - который высвобождается медленно и действует на протяжении всего кишечника.

Пентаса – на российском рынке этот препарат представлен относительно недавно. Действующее вещество также является месалазин, заключенный в микрогранулы, устойчивые к кислой среде желудка. Пентаса – высвобождается медленно, постепенно по ходу кишечника, начиная с двенадцатиперстной кишки. При этом изменения уровня внутрипросветного pH и ускорение транзита при диарее не влияют на скорость высвобождения препарата. Благодаря этим особенностям Пентаса обеспечивает высокую терапевтическую концентрацию на протяжении всей тонкой и толстой кишки.

При лечении неспецифического язвенного колита дозы препаратов 5-АСК подбираются индивидуально. Обычно доза Сульфасалазина составляет 50-60 мг/кг/день, максимальная суточная доза, при которой не отмечается развитие побочных эффектов до 6 г/день. Дозировка Месалазина составляет от 20 до 50 мг/кг/день, максимальная суточная доза 4 г/день. При данных дозировках терапия длится от 1 до 3-х месяцев. Салофальк и Пентаса применяются при местной терапии в свечах, микроклизмах: свечи- 250-500мг-1-2 раза в день, микроклизмы –2-4 мг-1 р/день. Местная терапия проводится в течение 14- 28 дней, при необходимости возможно назначения повторных курсов местной терапии. Поддерживающие дозы 5-АСК при неспецифическом язвенном колите составляют половину от терапевтической дозы: сульфасалазин 20мг/кг/день, месалазин 10 мг/кг/день. Поддерживающую терапию назначают длительно, от 6 месяцев до 2-х лет при отсутствии активности воспаления.

Побочные эффекты при использовании Месалазина встречаются достаточно редко, (1-3 %). При этом отмечаются боли в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, панкреатит. Также встречаются аллергические реакции в виде кожного зуда, аллергической сыпи. Бронхоспазм, перикардит, миокардит, интерстициальный нефрит встречаются крайне редко, их частота по литературным данным составляет 0,1-0,5 %. Для предупреждения развития побочных эффектов не рекомендуется

превышать максимально допустимые терапевтические дозы препаратов, контролировать состояние периферической крови: (общий анализ крови 1 раз в 2 недели). Также необходимы повторные биохимические анализы крови, включающие определение уровня общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, электролитов, сывороточного железа.

Помимо препаратов 5-АСК в терапии неспецифического язвенного колита применяются кортикостероиды. Наиболее часто используются преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон. Механизм действия кортикостероидов основывается на противовоспалительном эффекте, снижении образования простагландинов, ингибировании образования и действия цитокинов: IL-1, IL-2, IL-3, фактора некроза опухолей и стабилизации лизосомальных мембран. Показаниями к применению кортикостероидов при неспецифическом язвенном колите являются отсутствие эффекта от терапии Месалазином при легкой степени активности, первичная терапия при средней и высокой степени активности (в сочетании с месалазином). Лечение кортикостероидами часто осложняется множественными побочными эффектами. К наиболее частым из них относятся: подавление гипоталамо-гипофизарной системы, синдром Кушинга, артериальная гипертензия, остеопороз, пептические язвы, электролитные нарушения, стероидный диабет. Побочные эффекты носят дозозависимый характер и нарастают при увеличении длительности гормональной терапии. Для их профилактики необходим контроль состояния периферической крови, биохимических показателей, электролитного состояния крови.

Дозы глюкокортикоидов при лечении неспецифического язвенного колита для перорального и/или парентерального приема составляют при назначении преднизолона 1-2 мг/кг/день, метилпреднизолона 25-30 мг/день. Для местной терапии возможно использование преднизолона в свечах 20-40 мг 1 раз/день и/или, в микроклизмах 20мг на 60-100 мл жидкости 1раз/день, Гидрокортизон обычно используется только при местной терапии в микроклизмах 100мг на 60-100 мл воды 1 раз/день. Длительность терапии: при пероральном приеме составляет 2-3 недели,

затем необходимо постепенное снижение дозировки препаратов по 10 мг в неделю до уровня 0,75 мг/кг/день. В дальнейшем снижение проводится по 5 мг в неделю вплоть до полной отмены препарата. При этом доза 5-АСК не должна быть ниже 1/2 терапевтической дозы.

Применение гормональной терапии может привести к развитию гормональной зависимости, при которой положительный эффект или отсутствует или сменяется реактивацией воспалительного процесса на фоне снижения дозы или отмены кортикостероидной терапии. Выделяют две формы гормональной зависимости неспецифического язвенного колита (по отношению к стероидам) гормоно - резистентная форма, которая является первичной и гормонозависимая форма, которая часто бывает вторичная. При этом чувствительность к препаратам 5-АСК может быть сохранена или отсутствовать. Для преодоления гормональной зависимости применяют повышенные дозы глюкокортикоидов, пульс-терапию, при неэффективности этих средств - иммуносупрессивную терапию.

К иммуносупрессорам, применяемым в терапии неспецифического язвенного колита относятся: Азатиоприн, 6-меркаптопурин, Метотрексат, Циклоспорин. Механизм действия у этих препаратов отличается друг от друга. Азатиоприн и 6-меркаптопурина воздействуют на естественные киллеры. Метотрексат нарушает синтез РНК и ДНК клеток. Циклоспорин угнетает продукцию цитотоксических лимфоцитов и ингибирует интерлейкины IL-2, и их рецепторы.

Показаниями к применению иммунодепрессантов при неспецифическом язвенном колите являются гормоно-резистентные и гормонозависимые формы.

Дозы иммунодепрессантов при лечении неспецифического язвенного колита по данным разных авторов сильно различаются. Обычно азатиоприн назначается по 1-2 мг/кг/день, 6-меркаптопурин по 1,5 мг/кг/день. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Однако у этих препаратов эффект от терапии отмечается через 3 месяца. Метотрексат применяется по 2,5 мг/день, терапевтический эффект у метотрексата отмечается гораздо раньше, чем у азатиоприна, через 3-4 недели. Циклоспорин обычно применяется коротким курсом, для прерывания ак-

тивности процесса, с последующим переходом на иммунодепрессанты пролонгированного действия.

Токсические эффекты при использовании антидепрессантов очень разнообразны. К ним относятся анорексия, тошнота, рвота, угнетение кроветворения, кожная сыпь, артралгии, миалгии, панкреатит, токсический гепатит, синдром холестаза, оппортунистические инфекции, лимфаденопатия, артериальная гипертензия, токсическое поражение почек, парестезии, тремор. Тяжесть проявления побочных эффектов иммуносупрессоров ограничивает их применение в лечении неспецифического язвенного колита. Для их предупреждения необходимо контролировать функцию кроветворения, печени, почек.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включающий в себя определение уровня общего белка, белковых фракций, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, глюкозы, белков острой фазы, необходимо проводить 1 раз в неделю.

Симптоматическая терапия при неспецифическом язвенном колите показана при любой степени активности воспалительного процесса. В каждом особом случае она подбирается индивидуально. Ферментные препараты (Креон, Мезим-форте) часто назначаются при наличии синдрома мальабсорбции и для разгрузки поджелудочной железы. Желчегонные препараты и гепатопротекторы применяются при наличии у больного синдрома холестаза и токсического гепатита. Для коррекции витаминной, метаболитной недостаточности и железодефицитной анемии применяются поливитамины, препараты железа (для парентерального введения), метаболитный комплекс. В терапию также желателно включать фитотерапию (калган, ромашка, кровохлебка, солодка). Антибактериальная терапия назначается при наличии вторичных инфекций, септических осложнений, перианальных воспалений. Применяются антибиотики, нитрофурановые препараты, метронидазол (трихопол).

Схема терапии неспецифического язвенного колита, разработанная Европейской ассоциацией детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутриологов

(ESPGHAN) и применяемая в отделении гастроэнтерологии и гепатологии НЦЗД РАМН основывается на различных степенях активности и локализации воспалительного процесса. При изолированных проктитах основным методом лечения является местная терапия в виде свечей и/или, микроклизм. При легкой степени активности можно ограничиться применением только препаратами месалазина (Салофальк, Пентаса).

Изменение кишечной флоры делает неэффективным лечение сульфасалазином в свечах. При проктосигмоидитах средней и высокой степени активности, помимо местной терапии, в лечение добавляются пероральный прием месалазина или преднизолона в возрастных дозировках. Панколит или тотальное поражение кишечника обычно имеет среднюю или высокую степень активности. При лечении панколита применяются месалазин или сульфасалазин перорально и преднизолон в высоких дозах перорально или парентерально, при наличии поражения прямой кишки применяется местная терапия. Дозы препаратов 5-АСК даны для детей старше 12 лет. Для детей младше 12 лет расчет препаратов идет на массу тела: Сульфасалазин 60 мг/кг/день, месалазин 30-40 мг/кг/день.

Колоноскопия и морфологическое исследования проводятся через 3 месяца от назначения терапии при обострении заболевания, 1 раз в 2-3 года при ремиссии, 1 раз в год при анамнезе заболевания более 8-10 лет. Дети с воспалительными заболеваниями кишечника нуждаются в длительном врачебном наблюдении. При наличии ремиссии весной и осенью показано профилактические курсы препаратов 5-АСК в поддерживающих дозах в течение 3-х месяцев.

Таким образом, лечение неспецифического язвенного колита основывается на определении локализации воспалительного процесса и степени активности. При легкой степени активности показано назначения препаратов месалазина, средняя и высокая степень активности требует назначения кортикостероидной терапии. При отсутствии эффекта от терапии препаратами 5-АСК и стероидами и развитие гормональной зависимости применяется иммуносупрессивная терапия. При неэффективности медикаментозной терапии показано хирургическое лечение.

Тестовые задания

1. К облигатной флоре толстого кишечника относят:

- а) дрожжи
- б) стафилококки
- в) стрептококки
- г) бифидобактерии

2. Причины дисбиоза у детей следующие, выберите несколько правильных ответов:

- а) искусственное вскармливание
- б) смешанное вскармливание
- в) антибиотикотерапия
- г) химиотерапия
- д) хронические заболевания органов пищеварения

3. Дисбактериоз кишечника характеризуется следующим, выберите несколько правильных ответов:

- а) снижение или исчезновение бифидофлоры
- б) снижение содержания полноценной кишечной палочки
- в) снижение содержания гемолизирующей кишечной палочки
- г) изменение содержания энтерококков
- д) наличие условно-патогенных энтеробактерий

4. При дисбактериозе назначают следующие препараты, выберите несколько правильных ответов:

- а) муколитики
- б) ферменты
- в) биопрепараты
- г) витамины

5. Показания к назначению антибиотиков при дисбактериозе следующие, выберите несколько правильных ответов:

- а) генерализованная инфекция
- б) диарея
- в) септические очаги
- г) токсикоз с дегидратацией

6. К сопутствующей флоре толстого кишечника относят следующие, выберите несколько правильных ответов:

- а) бифидобактерии
- б) стафилококки
- в) стрептококки

г) бактерииды

7. Синдром желудочно-кишечной диспепсии характеризуется, выберите несколько правильных ответов:

- а) аэрофагия
- б) отрыжка
- в) тошнота
- г) хейлит
- д) стеаторея

8. Для лечения дисбактериоза используют все, выберите несколько правильных ответов:

- а) адаптагены
- б) фитотерапия
- в) ферменты
- г) пробиотики
- д) нестероидные противовоспалительные препараты

9. Какие из препаратов используют в лечении дисбактериоза, выберите несколько правильных ответов:

- а) низорал
- б) рокситромицин
- в) вуален
- г) преднизолон

10. Бифидобактерии участвуют в синтезе следующих витаминов, выберите несколько правильных ответов:

- а) пиридоксин
- б) фолиевая кислота
- в) ретинол
- г) тиамин
- д) цианокоболамин

11. К факультативной флоре относится все, выберите несколько правильных ответов:

- а) бактерииды
- б) стрептококки
- в) пептококки
- г) бациллы
- д) пропионобактерии

12. Кишечная палочка относится к:

- а) облигатной флоре
- б) условно-патогенной флоре
- в) транзиторной флоре

13. Анаэробная флора в норме составляет:

- а) более 90%
- б) 60-70%
- в) менее 10%
- г) 10-20%

14. Клинически дисбактериоз проявляется следующими синдромами, выберите несколько правильных ответов:

- а) синдром желудочно-кишечной диспепсии
- б) синдром нарушенного кишечного всасывания
- в) аноректальный синдром
- г) синдром сгущения желчи
- д) синдром витаминной недостаточности

15. Индигенной флорой называют:

- а) условно-патогенную флору
- б) облигатную флору
- в) транзиторную флору

16. Укажите вариант единственного неправильного ответа. Перечень физиологических функций нормофлоры кишечника включает:

- а) антагонистическую активность к патогенным и условно-патогенным бактериям;
- б) иммуностимуляцию;
- в) стимуляцию секреторной активности слизистой 12-перстной кишки;
- г) нейтрализацию токсинов, образующихся в кишечнике;
- д) регуляцию моторики кишечника.

17. Укажите вариант единственного правильного ответа. В составе нормофлоры кишечника ребенка преобладают:

- а) *B. bifidum* и *B. longum*;
- б) *B. bifidum* и *B. infantis*;
- в) *B. longum* и *B. adolescentis*.

18. Установите соответствие. Содержание *B. Adolescentis* в микрофлоре кишечника у ребенка первого года жизни составляет: А - при грудном вскармливании; Б - при искусственном вскармливании:

- а) 0,5-1,5%; б) 20-25%.

19. Укажите вариант единственного правильного ответа. В возрасте после 30

лет в составе микрофлоры кишечника преобладают:

- а) *B. bifidum*;
- б) *B. longum*;
- в) *B. adolescentis*.

20. Укажите вариант единственного правильного ответа. Содержание бифидобактерий у ребенка первого года жизни при естественном вскармливании составляет:

- а) 10^6 - 10^7 в 1 грамме;
- б) 10^8 - 10^9 в 1 грамме;
- в) 10^{10} - 10^{11} в 1 грамме.

21. Укажите вариант единственного правильного ответа. Какой степени дисбактериоза кишечника соответствуют следующие результаты микробиологического исследования кала: ребенок в возрасте 2 лет. Содержание бифидобактерий, лактобактерий, кишечной палочки в норме. Повышенный рост золотистого стафилококка - 5×10^2 в 1 грамме. Другой патогенной и условно-патогенной флоры не обнаружено.

- а) 1 степени; б) 2 степени; в) 3 степени.

22. Укажите вариант единственного неправильного ответа. К развитию дисбактериоза кишечника предрасполагают:

- а) развитие аллергического воспаления на слизистой кишечника;
- б) снижение иммунологической реактивности;
- в) назначение гипоаллергенного питания;
- г) нарушение моторной функции кишечника;
- д) нарушение полостного и пристеночного пищеварения.

23. Укажите варианты двух правильных ответов. Лечебное питание детей при дисбактериозе кишечника строится на основе следующих принципов:

- а) повышение дотации белка;
- б) обеспечение необходимой дотации витаминов и микроэлементов;
- в) оптимальное поступление пищевых волокон;
- г) снижение дотации углеводов на 20% от возрастной нормы; д) снижение дотации жиров на 30% от возрастной нормы.

24. Укажите вариант единственного неправильного ответа. Пребиотическими свойствами обладают молочные смеси:

- а) ФРИСОЛАК 1;

- б) АЛФАРЕ;
- в) НУТРИЛОН КОМФОРТ;
- г) ФРИСОЛАК 2.

25. Укажите вариант единственного правильного ответа. При повышенной контаминации в кишечнике грибов рода *Candida* у детей используется

- а) интести-бактериофаг;
- б) ципрофлоксацин;
- в) дифлюкан.

26. Укажите вариант единственного правильного ответа для энтеросорбции при дисбактериозе кишечника, сопровождающемся запорами, наиболее предпочтителен:

- а) карболен;
- б) энтеросгель;
- в) эубикор;
- г) полисорб;
- д) смекта.

27. Укажите вариант единственного правильного ответа. Длительность энтеросорбционной терапии при коррекции дисбиотических нарушений кишечника составляет:

- а) 2-3 дня;
- б) 10-14 дня;
- в) 21 день.

28. Укажите вариант единственного правильного ответа. Показанием для антибактериальной терапии дисбактериоза кишечника является:

- а) наличие дисбактериоза в течение 6 месяцев и более;
- б) выявление при микробиологическом исследовании кала двух и более видов условно-патогенных бактерий;
- в) декомпенсированное течение дисбактериоза кишечника;
- г) наличие внекишечных очагов хронической инфекции.

29. Укажите вариант единственного правильного ответа. Противогрибковой активностью обладает:

- а) пимафуцин;
- б) ципрофлоксацин;
- в) фуразолидон;
- г) интести-бактериофаг.

30. Укажите вариант единственного правильного ответа. Противомикробной активностью в отношении грамотрицательных бактерий обладает:

- а) дифлюкан;
- б) ципрофлоксацин.

31. Укажите вариант единственного правильного ответа. Не содержит лактозы и глютена:

- а) линекс;
- б) лактобактерин;
- в) бифиформ.

32. Укажите варианты двух правильных ответов. Препараты, используемые при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы:

- а) ацидин-пепсин;
- б) мезим-форте;
- в) креон;
- г) гордокс.

33. Укажите вариант единственного правильного ответа. В программе коррекции дисбиотических нарушений кишечника рекомендуется курс заместительной ферментотерапии длительностью:

- а) 5 дней;
- б) 12 дней;
- в) 20 дней;
- г) 30 дней.

34. Укажите варианты двух правильных ответов. Противостафилококковым действием обладают фитопрепараты:

- а) трава зверобоя;
- б) укроп;
- в) яблоки;
- г) груши;
- д) цветы календулы.

35. Укажите вариант единственного правильного ответа. Свойством энтеросорбента обладает пробиотик:

- а) нарине;
- б) экофлор;
- в) трилакт;

г) бифиформ.

Ответы на тестовые задания

1. Г
2. а, в, Г, Д
3. а, б, Г, Д
4. б, в, Г
5. а, в, Г
6. б, в, Г
7. б, в, Г, Д
8. а, б, в, Г
9. а, б, в
10. а, б, Г, Д
11. а, б, в, Г
12. а
13. а
14. а, б, в, Д
15. б
16. в
17. а
18. А-а; Б-б
19. в
20. в
21. б
22. в
23. б, в
24. б
25. а
26. в
27. б
28. в
29. а
30. б
31. в
32. б, в
33. б
34. а, Д
35. б

Клинические задачи

Задача №1

Петя А., 9 месяцев, на приеме у педиатра в поликлинике с жалобами на расстройство стула (до 4-5 раз в сутки, разжиженный, с гнилостным запахом, примесью слизи).

Ребенок находится на искусственном вскармливании, получает смесь «НАН 6-12 месяцев», введены все прикормы. В возрасте 4 месяцев перенес стафилококковый энтероколит. Неоднократно получал лечение антибиотиками.

При осмотре - состояние средней тяжести, ребенок беспокоится.

Кожа бледная, сухая. Полилимфаденопатия. Приглушены тоны сердца, систолический шум на верхушке и вдоль левого края грудины. Метеоризм. Гепатомеглия. Стул за прошедшие сутки 6 раз, разжижен, с примесью зелени, слизи.

1. Укажите факторы, способствующие развитию заболевания.

2. Какое обследование Вы считаете необходимым?

3. Посоветуйте лечебное питание ребенку.

Задача №2

Кристина Н., 13 лет, поступила в отделение с жалобами на умеренный зуд, сухость кожи, кожные высыпания.

Из анамнеза известно, что девочка с раннего возраста страдает атопическим дерматитом. Обострения заболевания с частотой 3-4 раза в год, в основном отмечались в осенне-зимний период. В данный момент кожный синдром соответствует диагнозу: атопический дерматит, подростковая форма, подострая стадия, ограниченный, пищевая и пыщевая сенсibilизация.

Кожа бледная, сухая, в локтевых сгибах - эритематозно-сквамозные очаги, эритема слабая. Со стороны органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. Гепатомегалия. Положительные пузырьные симптомы. Стул 1 раз в 3-4 дня, фрагментированный, без патологических примесей.

Результаты аллергологического обследования: коровье молоко; яйцо ++; треска ++; пыльца березы ++++; одуванчик ++; лещина ++.

Копроскопия: реакция - щелочная, непереваренные мышечные волокна ++, нейтральный жир ++, лямблии в большом количестве. При микробиологическом ис-

следовании кала выявлен золотистый стафилококк в титре 10^5 , другие параметры не изменены.

- 1. Сформулируйте рекомендации по рациону питания для больной.*
- 2. Посоветуйте препарат для заместительной терапии по поводу ферментативной недостаточности поджелудочной железы.*
- 3. Посоветуйте «стартовый» препарат для коррекции кишечного.*

Задача №3

Петя П., 4 лет, поступил в стационар с жалобами на повышение температуры, жидкий стул, вздутие живота, повторную рвоту.

Из анамнеза известно, что ребенок часто болеет простудными заболеваниями, по поводу которых неоднократно получал антибактериальную терапию. Со слов матери, у ребенка пониженный аппетит, неустойчивый стул с чередованием поносов и запоров в течение 11-12 месяцев. Последнее ОРЗ в виде острого простого бронхита, ринофарингита. Началось 6 дней назад. Ребенок получает лечение супраксом в виде суспензии. На 5 день терапии отмечено выраженное ухудшение состояния, появился жидкий стул с кислым запахом, частотой до 12 раз в сутки, рвота, повысилась температура.

При осмотре состояние тяжелое. Кожа бледная, сухая, тургор тканей снижен. Тахикардия, тоны приглушены. Живот при осмотре вздут, урчание по ходу толстого кишечника, слабая болезненность.

Печень увеличена. Пальпируется селезенка. Стул за сутки 15 раз, жидкий, пенистый, с кислым запахом.

При микробиологическом исследовании кала выявлено: бифидофлора снижена до 10^7 КОЕ, гемолизирующая кишечная палочка составляет 60%, золотистый стафилококк и грибы рода *Candida* в титре 10^6 .

- 1. Сформулируйте клинический диагноз.*
- 2. «Ожидаемые» Вами результаты копрологического исследования?*
- 3. Составьте программу медикаментозной терапии.*

Задача №4

Маша И., 10 лет, осмотрена педиатром в диспансерном отделении поликлиники. Проведены объективное обследование и оценка результатов параклинических ис-

следований. Диагноз: «хронический вторичный гастродуоденит, поверхностный, с сохраненной кислотообразующей функцией», стадия ремиссии. Дисбактериоз кишечника, 1 степень, компенсированный.

Обострения заболевания в течение последних 2 лет с частотой 2-3 раза в год. Девочка регулярно получает противорецидивное лечение.

- 1. Какие результаты микробиологического исследования кала Вы считаете наиболее вероятными?*
- 2. Посоветуйте программу коррекции дисбиоза кишечника.*
- 3. Какие препараты из группы пробиотиков можно рекомендовать в данном случае?*

Задача № 5

Больная Н., 1 год 6 месяцев на диспансерном осмотре у педиатра в поликлинике по поводу хронического пиелонефрита на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса 2 степени.

Девочка больна с 4 месяцев, когда после перенесенного ОРЗ впервые выявлены изменения в анализах мочи. У пациентки - аллергия на коровье молоко в виде эритемы и сухости на щеках.

Родословная: у матери - атопический дерматит; у отца - хронический тонзиллит; у бабушки по линии матери - мочекаменная болезнь.

В периоде новорожденности ребенок перенес стафилококковый колит (на фоне гнойного мастита у матери).

T 37,3°, ЧД 30 в мин, ЧСС 144 в мин.

Кожа бледная, с мраморным рисунком. Лимфатические узлы, органы дыхания - без отклонений от нормы. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, без экстракардиального проведения. Метеоризм, урчание по ходу толстого кишечника. Край печени на 2,5-3 см ниже реберной дуги. Стул 3-4 раза в сутки, кашицеобразный, с примесью слизи.

Копрограмма: цвет - желтый; слизь ++; кровь - нет; рН 7,0; Л 8-10 п/зр; Эр 3-4 п/зр; мышечные волокна - нет; нейтральный жир ++; жирные кислоты - нет; мыла - нет; йодофильная флора +; детрит; цисты лямблий в большом количестве. Общий анализ крови и мочи - без отклонений от нормы.

- 1. Сформулируйте клинический диагноз по классификации.*

2. Можно ли в состав рациона ребенка вводить молочные продукты? Какие?
3. Оцените результаты копрологического исследования.

Эталоны ответов к клиническим задачам

Задача №1

1. Искусственное вскармливание, перенесенный энтероколит, повторные курсы антибиотикотерапии.
2. Общеклиническое, микробиологический анализ кала.
3. Адаптированные молочные смеси, смеси с пре- и пробиотиками, каши, овощные и фруктовые пюре, мясное пюре.

Задача №2

1. Гипоаллергенный рацион, соответствующий спектру пищевой сенсибилизации; быстрорастворимое козье молоко «Амалтея», кисломолочные бифидосодержащие продукты 2-3 раза в неделю; количество овощей и фруктов - не менее 400-450 г в сутки.
2. Креон.
3. Эрсефурил.

Задача №3

1. ОРЗ, острый простой бронхит, средней тяжести; ринофарингит. Дисбактериоз кишечника, 2 степени, декомпенсированный.
2. Признаки воспаления в толстом кишечнике, бродильная диспепсия.
3. Антибиотикотерапия, системная антимикотическая терапия, энтеросорбция, заместительная ферментотерапия. Инфузионная терапия с целью детоксикации и коррекции водно-электролитных нарушений.

Задача №4

1. Анаэробы преобладают над аэробами. Содержание бифидо- и лактобактерий в норме. Лактозонегативные и слабоферментирующие штаммы кишечной палочки. Условно-патогенные бактерии в титре не более 10².

2. Диетотерапия в соответствии с основным заболеванием, кисломолочные бифидосодержащие продукты, энтеросорбция коротким курсом, пробиотики, пребиотики.

3. В качестве средств стартовой терапии - энтерол, линекс; затем - трилакт, «Бифидум 791 БАГ»), экофлор, бифиформ.

Задача № 5

1. Вторичный хронический пиелонефрит на фоне ПМР 2 ст., период ремиссии. Дисбактериоз кишечника, субкомпенсированный. Лямблиоз, кишечная форма.

2. Молочные продукты на основе козьего молока: смесь «Нэнни - золотая козочка».

3. Паразитарная инвазия, синдром воспаления в дистальном отделе толстой кишки.

Рекомендуемая литература

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. // *Consilium medicum/ Приложение. Гастроэнтерология.* - №2 – 2006 с. 4-18.
2. Бельмер С.В. Антибиотикоассоциированный дисбактериоз у детей. // *Русский медицинский журнал.* - №12 – 2004.
3. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. /Под редакцией проф. Ткаченко Е.И., проф. Суворова А.Н. – СПб.: Спецлит, 2007, 238с.
4. Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Бгатова Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. Новосибирск, 2007.- 280 с.
5. Лыкова Е.А. Характеристика и алгоритм применения пробиотиков. // *Медик-21 век.*- 2005.
6. Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике. // *Детские инфекции.*- №1-2004-с. 18-23.
7. Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Полякова С.И. Применение пробиотиков врачами общей практики. // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – №1.— 2007 – с. 54-58.
8. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: Спецлит. 2006, 590с.
9. Ушкалова Е. «Живое» лекарство: линекс. // *Врач. Спец выпуск.* –2007-с.1-4.
10. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией. *Журн. микробиол.* 2004. № 1. С. 84-92.
11. Глушанова Н.А., О биологической и антагонистической активности «сухохо» и «жидкого» пробиотика «Narine» // *Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН,* 2005, №1, 130-133.

12. Глушанова Н.А., Б.А.Шендеров. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования *in vitro*// Журнал. Микробиол. 2005. № 2, 75-79
13. Бельмер С В., Хавкин А. И. Детская гастроэнтерология на компакт-диске.- Москва, 2003. - 3 издание.
14. Баранов А. А., Климанская Е. В. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). - М.: 1999, 210 с.
15. Златкина А. Н. Лечение хронических болезней органов пищеварения. М., 1994, 350с.
16. Капустин В. А., Хавкин А. И., Изачик Ю. А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. Опыт альтернативного чтения - Алмата, 1994: 191.
17. Потапов А. С, Полякова С И .. Возможности применения лактулозы в терапии хронического запора у детей. // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - Т.2. - N2.
18. Румянцев В. Г. Практическая колопроктология // запоры: тактика ведения пациента в поликлинике. - www.proctolog.ru
19. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006, 416 с.
20. Хавкин А. И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. - М.: «Правда», 2000, 72 с.
21. Хавкин А. И., Жихарева Н. С, Рачкова Н. С Хронические запоры у детей // Лечащий врач. - 2003. - №5.
22. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника.- 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1989. - 208 с.:
23. Бокова АГ., Козлова Т.Г., Маккавеева Л.Ф. Диагностика, Клиника и лечение дисбактериоза кишечника у детей/ /Методические рекомендации. М., 1990.
24. Молокеев А В., Байбаков В.И., Карик т.л., Ильина Р.М., Молокеева Н.В. Профилактика и лечение дисбактериоза бифидосодержащими препаратами.

- Новосибирск, 2002. - 20 с.
25. Лечебное питание детей с атопическим дерматитом (Пособие для врачей)
// под ред. ВА Ревякиной, Т.Э. Боровик. - М.; 2002. - 36 с.
26. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Ревякина ВА., Рославцева Е.А., Семенова Н.Н.
Современные взгляды на организацию прикорма детей с пищевой аллергией. Вопросы детской диетологии. - 2003.- NQ 1. - С. 12-16.
27. Дисбактериозы у детей (Учебное пособие для врачей и студентов) // Под ред. проф. А.А. Воробьева, проф. С.Г. Пака. - М., 1998. - 60 с.
28. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика (Научно-практическая программа). - М., 2000. - 76 с.
29. Калмыкова А.И. Пробиотики: терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья. - Новосибирск, 2001. - 204 с.
30. Эффективность естественного вскармливания при лечении атопического дерматита у детей: Методические рекомендации для врачей / Под ред. ЧЛ. - корр. РАМН, проф. И.И. Балаболкина. - М.; 2005. - 24 с.
31. Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.с., Молокова А.В., Молокеев А.В., Ильина Р.М., Казначеев К.С., Геращенко Н.В. Современные биологически активные добавки: для коррекции дисбиотических нарушений у детей. - Вопросы детской диетологии. - 2005. - Т. 3. - NQ 2. - С. 14-20.
32. Геппе Н.А., Капранова Е.И., Нароган М.В. и др. Основы вскармливания детей первого года жизни: Учебное пособие. - М., 2005. - 51 с.
33. Steidler L., Neiryneck S., Vandenbroucke K. et al. Genetically Modified Lactococcus: Novel Tools for Medicine // The XVth International Symposium on Gnotobiology, June 20-24, 2005. Tokyo, Japan, 48
34. Wyers R. Spreading Probiotics // World Food Ingredient. 2004, March, 26-27
35. Wyers R. Prebiotics in Action // World Food Ingredient. 2004, October/November, 74-77
36. Benninga M. A. Constipation and Faecal Incontinence in Childhood. - 1998, Stockholm. - ISBN 0-632-04918-9

37. Faust G. Chronische Obstipation im Alter, Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie. Fortschritte der Medizin 1999; 117 (14) :39-42.
38. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. Medical Science Monitor 2000; 6(3): 618-628
39. Heaton K. W., Radvan J., Gripps H. et al: Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. Gut 1992; 33:818-24.
40. Kamm M. A., Lennard-Jones J. E. Constipation-Petersfield UK, Bristol, USA. 1994,402p.
41. Rendtorf R. C, Kashgarian M.: Stool patterns of healthy adult males. Dis colon rectum 1967; 10: 222-228.
42. Stendal C. Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing. Amsterdam, 1994. -15BN 90-9007144-X
43. Drost J, Haris L \\ Diagnosis and management of chronic constipation \\ JAAPA vol.19, No.11, 2006
44. Whitehead W. E., Chaussade S., Corazziari E., Kumar D. Report of an international workshop on management of constipation. Gastroenterology 1991; 3:99-113.
45. Wyman J. B. Variability of colonic function in healthy subjects. Gut 1978; 19:146-50.
46. Yamada T., Alpers D., Laine L. Textbook and Atlas of Gastroenterology (on CD-ROM), Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 692 MB.
47. Aube A.C Short-chain fatty acids. Their role in intestinal pathophysiology and therapeutic potential in gastroenterology. Gastroenterol. Int. 1995,8/4:167-176.
48. Sandler R.S., Jordan M.C, Shelton B.J.: Demographic and dietary determinations of constipation in the US population. AM J Public Health 1990; 80 (2): 185-9.
49. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. Clin Exp Allergy 2002; 32:205-9.
50. Ferreira M, Coelho R, Trindade JC. Primary prevention of allergic disease Acta Med Port. 2007 May-Jun;20(3):215 - 9.

51. A/von Berg;. et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years^ long-term results from the Cerman Infant nutritional Intervention study (GINI) American Academy of Allergy, Asthma&immunology, 2008
52. Szajewska H and Horvath A: Meta-analysis of the evidence of a partially hydrolyzed 100% whey formula /or the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 2009; 7:1-15.
53. Alexander DD and Caћana MD: Partially hydrolyzed infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis *JPGN* 2010; 50(4): 422-30.
54. Вurr ML, Limb E5, Maguire Mj, et al. Infant /eeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993;68:724-8.
55. Arruda LK 50le D, Baena-Cagani CE, Naspitz ск. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:153-9.