

Нарушения микробной экологии человека: причины и следствия, способы восстановления физиологической нормы

В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунько, Г.С. Дымент
 Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика
 Компания «О.Д.Пролисок»

Резюме. Широкое и не всегда обоснованное использование в клинической практике иммунологической и гормональной терапии и, особенно, нерациональное применение антибактериальных препаратов, нарушая нормальные механизмы взаимоотношений макроорганизма с его аутофлорой, приводит к расбалансированности всего микробиоценоза и увеличению случаев микрoэкологических дисбиотических расстройств.

Нельзя также недооценивать роль нарушений в микробной экосистеме человека в этиопатогенезе многих заболеваний. При ограничении лечебной тактики базисной терапией основного заболевания в большинстве случаев не удается восстановить нарушенный нормобиоз, что выражается более тяжелым течением болезни и ее рецидивами, поскольку практически при любом заболевании обнаруживаются патологические изменения в микрoэкологическом статусе больного. Нормализация и оптимизация микробной экосистемы и повышение эффективности лечебных схем невозможно без пополнения арсенала бактериотерапевтических препаратов новыми высокоактивными пробиотиками

Ключевые слова: антибиотикотерапия, иммунологическая терапия, гормональная терапия, микробиоценоз, дисбиоз, пробиотики, мультипробиотики, «Симбистер», бактериотерапия.

Роль сформировавшихся эволюционно микробных экосистем человека в поддержании его здоровья доказана многочисленными исследованиями и уже не вызывает сомнений [9–12, 16, 22, 26, 69].

Сложные и многообразные механизмы тесной взаимосвязи между отдельными компонентами различных биоценозов, наделяя их широким спектром биологической активности и обеспечивая прочность данных микрoэкологических систем, в то же самое время являются причиной их ранимости, поскольку угнетение одной из индигенных составляющих может привести к разбалансированности всего микробиоценоза.

Микрoэкологические нарушения в различных биотопах, выражающиеся в нарушении состава и функций нормальной микрофлоры, принято называть дисбиозами. Причины дисбиотических расстройств очень разнообразны. Известно, что на микрoэкологию человека влияет характер питания человека, его возраст, время года, состояние окружающей среды. В частности, промышленные яды, пестициды, тяжелые металлы и другие химические соединения, проникая в организм человека с водой, пищей, через дыхательные пути и кожу, способны вызывать нарушения микрoэкологического характера. Вещества, изменяющие кинетику эпи-

телиа слизистых оболочек, продукцию и состав муцина, также могут способствовать развитию дисбиотических нарушений. Причиной дисбиоза могут быть и эмоциональные стрессы, вызывающие гибель индигенных физиологических микроорганизмов в различных биоценозах [30, 74, 77, 82].

К сожалению, эволюция медицинской науки также не всегда учитывала необходимость поддержания дружественного симбиоза человека с его микрофлорой. Большинство методов современной медицины оказывает отрицательное воздействие на количественные и качественные характеристики приэпителиальных защитных биопленок, в первую очередь, за счет ингибирования наиболее ценного сахаролитического анаэробного компонента и увеличения популяционного уровня и агрессивных свойств условно-патогенной флоры.

Широкое и не всегда обоснованное использование в клинической практике иммунологической и гормональной терапии привело к увеличению случаев дисбиотических расстройств. В частности, различные иммуносупрессоры и иммуностимуляторы, изменяя общие и местные иммунные реакции организма, могут нарушать нормальные механизмы взаимоотношений макроорганизма с его аутофлорой [7, 26, 56].

Однако наиболее частыми причинами микрoэкологических нарушений является нерациональное применение антибактериальных препаратов. Успехи химиотерапии, позволившие спасти огромное количество тяжелых больных, породили и множество проблем, что заставляет с большей осторожностью подходить к использованию антибиотиков, особенно широкого спектра действия [8, 28, 29, 81]. Высокая опасность нерационального применения антибиотиков связана с искусственной селекцией условно-патогенных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и не только их широким распространением в медицинских учреждениях, но и накоплением в окружающей среде. С одной стороны, наблюдается аккумуляция антибиотиков в окружающей среде, а с другой стороны, происходит дальнейшая эволюция условно-патогенных бактерий в направлении совершенствования механизмов приобретения все большей антибиотикорезистентности и передачи ее бактериям из других таксономических групп [8].

Следует признать, что антибактериальных препаратов, которые действовали бы исключительно на клетки болезнетворных бактерий, не затрагивая индигенную микрофлору или макроорганизм, в настоящее время не существует. Это требует рационального, обоснованного и адекватного подхода к применению антибактериальной терапии [20, 41, 42, 90].

В таблице 1 приведены наиболее распространенные побочные действия антибактериальной терапии [29,

41, 51, 52]. Нерациональное применение антибиотиков, помимо угнетения индигенной микрофлоры и искусственной селекции антибиотикорезистентных патогенов, вызывает целый ряд других побочных воздействий на организм человека, отдельные из которых представляют опасность для его жизни.

Таблица 1
Наиболее распространенные побочные действия антибактериальной терапии [29, 41, 51, 52]

Характер побочного действия	Опасное для жизни побочное действие	Не угрожающее жизни побочное действие
Аллергические реакции	Анафилактический шок, ангионевротический отек гортани	Кожный зуд, крапивница, высыпания, астматический приступ, ринит, глосит, конъюнктивит, эозинофилия
Токсические реакции	Токсическое действие на кроветворную систему: агранулоцитоз, апластическая анемия, канцерогенное действие, тератогенное действие на плод	Поражение вестибулярного и слухового аппаратов, почек, периферической нервной системы, нарушения функций органов пищеварения, угнетение иммунной системы
Реакции, связанные с непосредственным воздействием на нормофлору	Генерализованный кандидоз, сепсис и септикопиемия различной этиологии, вторичные пневмонии и менингиты, псевдомембранозный колит, гемолитико-уремический синдром	Дисбиозы в различных биотопах

Из условно-патогенных бактерий, быстро приобретающих множественную лекарственную резистентность, наиболее опасными являются грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp.), *Enterococcus* spp. и граммотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [8, 18, 20, 30, 31, 51, 52, 81, 90].

Ассоциированные с приемом антибиотиков дисбиотические нарушения, сопровождающиеся снижением колонизационной резистентности организма и формированием вторичных иммунодефицитов, создают благоприятные условия не только для инфицирования больного экзогенными нозокомиальными штаммами, но и для повышения вирулентности условно-патогенных представителей аутофлоры. По данным А.З. Смолянской, среди более 2000 штаммов грамотрицательных палочек, выделенных в онкологической клинике, не было ни одного, имевшего менее шести маркеров антибиотикорезистентности. При этом многие условно-патогенные микроорганизмы значительно отличались от типичных представителей данных видов измененными биологическими свойствами и широким спектром факторов патогенности [55].

Известны многие случаи, когда антибиотикорезистентные условно-патогенные микроорганизмы, мигрируя из толстого кишечника, заселяли тонкую кишку, ротовую полость, носоглотку, являлись этиологическим фактором гнойно-воспалительных процессов в верхних дыхательных путях, мочеполовой системе и других органах и тканях [30, 31, 42, 55, 56, 72]. Обсеменение проксимальных отделов кишечника энтеробактериями, бактероидами и другими условно-патогенными обитателями толстой кишки играет значительную этиопатогенетическую роль в развитии хронической диареи при синдроме мальабсорбции, хронических энтеритах, целиакии и других заболева-

ния способствует образованию пигментных желчных камней [9, 38, 44, 48, 69–71].

Широко практикуемая массивная антибиотикотерапия с прессингом на грамотрицательные микроорганизмы способствует селективной контаминации слизистых полирезистентными штаммами энтерококков, в связи с чем в последние годы значительно возросла их роль в развитии госпитальных инфекций. Опасность данных микроорганизмов усугубляется их значительной концентрацией в различных микроэко-системах человека, особенно в толстокишечной (до 10^7 КОЕ/г). Существует мнение, что роль энтерококков в развитии гнойно-воспалительных процессов остается недооцененной [19, 20, 51, 82–84, 86]. Все больше специалистов рассматривают энтерококки, как надвигающуюся серьезную проблему, поскольку уже в настоящее время они являются возбудителями 5–10 % гнойно-воспалительных заболеваний половых органов [20], до 10 % бактериальных инфекций в неонатологии, причем до 46 % случаев энтерококковой бактериемии у новорожденных заканчивается летальным исходом [32, 51].

Наибольшей мультирезистентностью среди энтерококков обладает вид *E. faecium* [32, 87]. Выявленные в последние годы ванкомицинрезистентные штаммы *E. faecium* рассматриваются некоторыми клиницистами как «предвестники крупной катастрофы» [51]. Быстрая мутация энтерококков, способствующая приобретению этими микроорганизмами (помимо собственной им природной антибиотикорезистентности) дополнительно селекционированной устойчивости ко многим современным антибактериальным препаратам, вызывает у некоторых специалистов сомнения относительно появления в ближайшей перспективе препаратов, эффективно подавляющих полирезистентные штаммы энтерококков [51]. В подтверждение этому описаны внутрибольничные эпидемии, вызванные устойчивым к ванкомицину *E. faecium*, явившиеся причиной гибели 73 % онкологических больных [82, 84].

По некоторым данным энтерококки могут участвовать в развитии смешанных инфекций, в частности поддерживать аэробно-анаэробное воспаление, способствуя при этом бактериемии, а также выступать в качестве копатогена с *E. coli* [20, 53], которая является наиболее распространенным возбудителем тяжелых эндогенных инфекций.

Опасность эшерихий, так же как и энтерококков, заключается в постоянном присутствии их клеток в высокой концентрации в различных биотопах организма, особенно в толстой кишке (до 10^8 КОЕ/г), и быстром приобретении лекарственной резистентности. Миграция *E. coli* из различных биотопов и, в первую очередь, из кишечника во внутреннюю среду организма, как правило, наблюдается при тяжелых проявлениях дисбиоза, особенно ассоциированного с антибиотикотерапией, когда кишечник становится резервуаром антибиотикорезистентных высоковирулентных условных патогенов, ранее сосуществовавших с макроорганизмом в симбиотических отношениях [30, 31].

Помимо *E. coli*, клинически значимыми микроорганизмами (в связи с быстрым приобретением ими множественной антибиотикорезистентности) из энтеробактерий являются, в первую очередь, *Klebsiella pneumoniae*, а также *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus* spp. и др. [13]. Однако эти микроорганизмы в норме содержатся в биотопах человека в незначительных концентрациях. Поэтому их этио-

ПРОБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

логическая роль не так велика, как эшерихий и энтерококков, хотя в отдельных случаях количество транзиторных условно-патогенных бактерий может резко возрастать, способствуя развитию эндогенной инфекции.

В связи с высокой антибиотикорезистентностью большее клиническое значение имеют стафилококки, особенно *S. aureus*, выделяющийся широким спектром факторов патогенности. При глубоких дисбиотических расстройствах на фоне массивной антибиотикотерапии «золотистый» стафилококк зачастую становится возбудителем эндогенных инфекций практически любой локализации, как самостоятельно, так и в ассоциации с другими потенциальными патогенами.

Прием многих антибактериальных препаратов, вызывая серьезные микробиологические нарушения в кишечном биотопе, может увеличивать популяцию споровых анаэробов вида *Clostridium difficile* и приводить к развитию псевдомембранозного колита, патогенез которого связан с накоплением специфического токсина, продуцируемого данным микробом [28, 29]. Учитывая высокий риск летальных исходов при псевдомембранозном колите, особенно в случае поздней диагностики заболевания, при назначении антибиотиков широкого спектра действия должна учитываться возможность возникновения псевдомембранозного колита, лечение которого всегда сопряжено с дополнительным приемом антибиотиков и, следовательно, с опасностью развития других осложнений.

Необходимо придать значение и недавно полученным данным о способности многих антибиотиков повышать концентрацию в организме бактериальных токсинов, что объясняют не только их высвобождением в результате лизиса бактериальной клетки, но и стимулированием антибиотиком процесса синтеза токсичного метаболита живым микроорганизмом. Поэтому даже при тяжелых диарейных инфекциях, сопровождающихся появлением в испражнениях слизи и крови, назначение антибиотиков должно проводиться с большой осторожностью, поскольку возможно обострение болезни, в частности, развитие гемолитико-уремического синдрома с высоким риском летального исхода [52].

Дисбиотические нарушения во многих случаях являются причиной развития не только эндогенных, но и экзогенных инфекционных процессов. Предполагается, что изменения в эндомикробиологии предшествуют инфекционному процессу, облегчая адгезию и инвазию экзогенного возбудителя, а также повышают интенсивность эндотоксинемии вследствие снижения колонизационной резистентности организма [3, 7, 27, 49, 73, 74, 78]. Течение заболеваний усложняется повышением при дисбиозах вирулентности условно-патогенных аутомикроорганизмов, которые могут легко вступать в ассоциации с экзогенными возбудителями, способствуя развитию тяжелых микст-инфекций. Это может послужить причиной гематогенного и лимфогенного обсеменения организма и перехода локального воспалительного процесса в генерализованную форму экзо-эндогенной инфекции.

Большое значение имеет своевременное выявление и коррекция микробиологических нарушений. В ином случае они влекут за собой не только развитие в организме патологических изменений инфекционного характера, но и приводят к другим вторичным расстройствам, следствием которых может явиться формирование хронических воспалительных заболеваний в различных тканях и органах.

Спектр расстройств неинфекционной природы, причины развития которых все чаще связывают с дис-

биозами различной локализации, непрерывно расширяется. Сюда относят иммунные нарушения, хронические гастриты, дуодениты и язвенные поражения гастродуоденальной зоны, патологические изменения в гепатобилиарной системе, поражения суставов и соединительной ткани, гипо- и гиперхолестеринемии, коагулопатии, пиелонефрит, мочекаменную болезнь, бронхиальную астму, атопические дерматиты и другие аллергические проявления, подагру, псориаз, эризматозную волчанку, тиреоидит, злокачественные новообразования, особенно толстой кишки, желудка и молочной железы и др. Предполагается, что микробиологические нарушения провоцируют и поддерживают развитие таких заболеваний, как сахарный диабет, полипоз толстой кишки, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, вирусные гепатиты, кариес, стоматиты и др. [15, 24, 25, 34, 35, 39, 44, 58, 59, 61, 63, 69-71].

В последние годы значительно изменились представления, касающиеся этиопатогенеза гастродуоденальных патологий, в том числе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. В настоящее время они рассматриваются как дисбиоз желудка и тонкой кишки и всегда сочетаются с нарушением толстокишечной микробиологии. Следствием этих нарушений является колонизация проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта бактериями вида *Helicobacter pylori*, что имеет место при снижении концентрации лактобацилл, являющихся наиболее мощным конкурентом геликобактера [38, 54, 72]. Заболевание обычно усложняется из-за способности *H. pylori* вступать в ассоциацию с другими потенциальными патогенами, чаще всего с грибами рода *Candida* [62] и некоторыми дисбиотическими бактериями (*S. pyogenes*, *A. viridans*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus* и др.) [33, 72]. Используемая в лечении больных гастродуоденального профиля массивная антигеликобактерная терапия значительно углубляет микробиологические нарушения в организме, способствуя рецидивам болезни.

При дисбиозах аномально размножившиеся условно-патогенные микроорганизмы синтезируют большие количества токсических веществ (индола, скатола, сероводорода, аммиака и др.) и тем самым увеличивают нагрузку на печень, способствуя снижению ее клиренсной функции и развитию интоксикации организма [14, 16, 26, 35, 69-71, 76, 77]. Кроме того, дисбиотические микроорганизмы, обладая колоссальным ферментным потенциалом, способны метаболизировать многие эндогенные и экзогенные субстраты с накоплением в организме канцерогенов, проканцерогенов и промоторов развития злокачественных новообразований [75].

В последние годы особенно часто возникают и тяжело протекают дисбиозы у новорожденных и детей раннего возраста. Они могут быть следствием недоношенности, раннего перевода на искусственное вскармливание и др. Однако наиболее частой причиной формирования дисбиоза у детей является массивное и не всегда обоснованное применение антибиотиков, а также патологии матери. Дисбиозы будущих матерей способствуют заселению открытых полостей новорожденных дисбиотической микрофлорой, что часто является причиной гнойно-септических состояний, характеризующихся высокой летальностью [4, 6, 9, 17, 21, 36, 37, 43, 61, 79, 80, 85, 88, 89, 91].

В таблице 2 приведен перечень заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами вагинального биотопа.

Как уже отмечалось выше, одна из наиболее важных природных функций вагинальной экосистемы заключает-

ся в формировании микробиологического здоровья новорожденных и человеческой популяции в целом. Известно, что первыми микроорганизмами, контаминирующими плод после стерильного внутриутробного развития, является микрофлора родовых путей матери. Ранее состояние вагинального биоценоза родильниц в основном рассматривалось как основной фактор, воздействующий на процесс заселения физиологической микрофлорой кишечника ребенка. Однако значимость вагинальной материнской микрофлоры для формирования здоровья ребенка намного шире. При естественном протекании родов происходит гарантированная контаминация вагинальными микроорганизмами не только желудочно-кишечного тракта, но и ротовой полости, верхних дыхательных путей, кожных покровов, мочеполового тракта. Микрофлора здоровой родильницы рационально дополняет несовершенные защитные факторы новорожденного и предупреждает колонизацию агрессивной микрофлорой не только естественных биотопов, но и стерильных органов и систем.

Характерно, что формирование вагинального биоценоза начинается сразу же после рождения девочки. Уже к концу первых суток после рождения стерильное влагалище новорожденной заселяется материнской вагинальной микрофлорой. При этом наряду с индигенными бактериями из группы Doderlein обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы, концентрация которых зависит от состояния микробиологии родового пути матери. У здоровых новорожденных очень быстро во влагалищной экосистеме начинает преобладать лактофлора. Это во многом обусловлено интранатальной передачей активных индигенных бактерий от родильницы и наличием в организме ребенка эстрогенов, полученных трансплацентарно и индуцирующих синтез ва-

гинальным эпителием гликогена, который, в свою очередь, стимулирует рост бактерий группы Doderlein [39].

Пролиферация гликогенсбраживающих бактерий, сопровождающаяся накоплением органических кислот, приводит к снижению pH вагинального секрета до 4,4–4,6, что сдерживает размножение кислотоустойчивых условно-патогенных микроорганизмов. То есть в неонатальном периоде развития девочки ее вагинальный биотоп по своим свойствам значительно приближен к влагалищной экосистеме здоровых взрослых женщин. Данный период продолжается в течение 3–4 недель и является естественно сформированным механизмом своеобразной защиты урогенитального тракта ребенка от колонизации его потенциальными патогенами в период наибольшей чувствительности к неблагоприятным экзотомическим факторам [39].

Несмотря на то, что в дальнейшем микрофлора влагалища претерпевает закономерные изменения на разных этапах жизни, микробиологические основы репродуктивного здоровья, заложенные в период новорожденности, играют существенную роль в его поддержании на протяжении всей дальнейшей жизни женщины.

Через 3–4 недели после рождения материнские эстрогены почти полностью исчезают из организма девочки, концентрация гликогена во влагалище также снижается, в результате чего pH влагалищного секрета повышается до нейтральной и слабощелочной реакции. Общее количество микроорганизмов во влагалище значительно снижается и со 2-го мес жизни до начала пубертатного периода микроорганизмы во влагалище здоровых девочек обнаруживаются лишь в незначительных концентрациях [22, 39].

С момента активизации функции яичников в связи с накоплением в организме девушек собственных эстрогенов, наблюдается утолщение слоя вагинального эпителия и увеличение в нем концентрации гликогена. С этого времени бактерии группы Doderlein вновь приобретают доминирующее положение и сохраняют его во время всего репродуктивного возраста здоровой женщины. Эстрогензависимый механизм регуляции микробиологической ситуации во влагалище приводит к изменению условий существования различных групп микроорганизмов в разные фазы менструального цикла. Особенно высокий риск дисбиотических нарушений имеется во время менструации, когда влагалищный секрет защелачивается, а концентрация гликогена снижается, что отрицательно сказывается на количестве и активности индигенной флоры [22, 39].

Наиболее благоприятные условия для поддержания высокого уровня активной индигенной флоры влагалища наблюдается во время беременности. Значительное увеличение в эпителии концентрации гликогена способствует интенсивному развитию бактерий группы Doderlein. По имеющимся данным особенно благоприятная микробиологическая ситуация у здоровых беременных женщин наблюдается, начиная с третьего триместра беременности. При этом заметно снижается количество потенциальных патогенов и возрастает концентрация лактобацилл и бифидобактерий. Характерно, что уровень бифидофлоры повышается не только в вагинальном биотопе, но и в других микробиосистемах (гастроинтестинальном тракте, ротовой полости, кожных покровах, особенно в области молочных желез). Микробиологические изменения, происходящие у здоровых женщин во время беременности, являются одним из важнейших естественно сформировавшихся факторов защиты плода от перинатальных инфекций.

Таблица 2
Перечень заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами урогенитального тракта

Микроорганизмы	Вызываемые заболевания
Peptostreptococcus, Clostridium	Септические аборт, трубно-яичниковые абсцессы, эндометриты, послеоперационные инфекционные осложнения и др.
Mobiluncus	Бактериальный вагиноз, инфекции шейки матки, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды
Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas, Veillonella	Сепсис, послеоперационные и послеродовые инфекционные осложнения, перитонит, оофорит, сальпингит, бактериальный вагиноз
Gardnerella	Бактериальный вагиноз
Corynebacterium	Бактериальный вагиноз, инфекции мочеполовой системы
Mycoplasma	Бактериальный вагиноз, пиелонефрит, сальпингит, хориоамнионит, послеродовые лихорадки, выкидыши, преждевременный разрыв плодных оболочек
Staphylococcus	Бактериальный вагиноз, сепсис, мочеполовые инфекции различной локализации, синдром токсического шока
Streptococcus, Enterococcus, Aerococcus (E. faecium, Aviridans, S. agalactiae и др.)	Бактериальный вагиноз, сепсис, перитонит, пиелонефрит, цистит, уретрит, оофорит, сальпингит, послеоперационные инфекционные осложнения, хориоамнионит, преждевременные роды
Enterobacteriaceae (E.coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp. и др.)	Инфекции мочеполовых путей различной локализации, послеоперационные инфекционные осложнения, сепсис, перитонит, пиелонефрит, хориоамнионит, преждевременные роды, бактериальный вагиноз
Candida	Микозный вагинит

ПРОБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

В послеродовом периоде, особенно первые 4–5 недель после родов, защитные свойства вагинальной микроэкологической системы минимальны. Это связано с травмированием родового канала, снижением уровня эстрогенов, уменьшением концентрации гликогена и др. Обычно в этот период на фоне снижения концентрации клеток бактерий Doderlein увеличивается уровень бактероидов, эшерихий, энтерококков и других потенциальных патогенов. Такие нарушения представляют высокий риск развития послеродовых инфекционных осложнений. У здоровых женщин послеродовые микроэкологические нарушения в генитальном тракте носят транзиторный характер и обычно восстанавливаются к шестой неделе послеродового периода.

Стабильные изменения во влагалищном биоценозе наступают в постменопаузальном возрасте. Происходящие в этом периоде возрастные гормональные и метаболические перестройки приводят к значительным морфологическим, функциональным и биохимическим изменениям в генитальном тракте. Влагалищная среда становится нейтральной или слабощелочной, снижается концентрация гликогена, создаются неблагоприятные условия для развития индигенной физиологической микрофлоры. На фоне снижения общего уровня микроорганизмов начинает доминировать условно-патогенная флора, количество которой контролируется собственными защитными механизмами организма женщины.

Таким образом, существует целый ряд эндогенных факторов, прямо или косвенно влияющих на состав вагинальной микрофлоры в женском организме. В норме эти факторы компенсируются естественными защитными механизмами, и состав влагалищного биоценоза является относительно постоянным во время всего репродуктивного периода жизни. Однако при сниженной резистентности организма в различные, зависящие от гормональных или метаболических изменений, периоды жизни женщины возможно развитие глубоких микроэкологических расстройств генитального тракта, которые могут послужить причиной вторичных серьезных патологических изменений [22, 23, 39].

Большое влияние на состав и функции вагинальной микроэкологической системы оказывают и многие экзогенные факторы, наиболее опасными из которых является неадекватное применение медикаментозных средств, в частности антибактериальных, гормональных и иммунодепрессивных препаратов, цитостатиков, лучевой терапии, противозачаточных средств и устройств.

Проблема рациональной антибиотикотерапии гинекологических больных остается одной из самых сложных в клинической медицине. В современных условиях этиология практически всех инфекционных заболеваний половых органов характеризуется наличием смешанной флоры. Даже в случае экзогенных урогенитальных инфекций, обусловленных конкретным патогенным микробом, к нему очень быстро присоединяется эндогенная условно-патогенная флора нижних отделов половых путей, отличающаяся большой разнообразностью. Это вызывает необходимость использования комбинации антибактериальных препаратов, активных по отношению к широкому спектру возбудителей анаэробных и аэробных бактериальных инфекций, а также противогрибковые и противовирусные средства. Массивная антимикробная терапия не только вызывает глубокие микроэкологические нарушения во всем организме, в том числе и в вагинальном биоценозе, лишая мочеполовую систему естественной колонизационной резистентности, но и способствует форми-

рованию мультирезистентных популяций условно-патогенных микроорганизмов, а также искусственной селекции новых патогенов, которые все чаще вовлекаются в процесс развития инфекционно-воспалительных патологий [20, 22, 39].

Особенностью антибактериальной терапии гинекологических больных является ее антианаэробная направленность, поскольку именно анаэробам приписывается наибольшее этиологическое значение в развитии большинства гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе послеоперационных инфекционных осложнений. Однако следует учитывать, что любое гинекологическое заболевание протекает в ассоциации с вагинальным дисбиозом, а интенсивная антибактериальная терапия с прессингом на анаэробную флору значительно усложняет дисбиотические расстройства не только во влагалище, но и в других биоценозах. Таким образом, в организме происходит искусственное формирование резервуаров условно-патогенной флоры с множественной антибиотикорезистентностью.

Особую опасность представляет пролиферация мультирезистентных клонов *E. coli* и *E. faecium*. Эти микроорганизмы являются постоянными обитателями различных экосистем организма, в том числе и вагинального биоценоза и, кроме того, обладают способностью быстро приобретать устойчивость ко многим антибактериальным препаратам и передавать ее другим бактериям. Как эшерихии, так и энтерококки являются одними из наиболее распространенных участников развития анаэробно-аэробных микст-инфекций. Являясь факультативными анаэробами, они способны эффективно стимулировать рост облигатно-анаэробных патогенов, усиливая их вирулентный потенциал [22, 23].

Дисбаланс микроэкологической системы у беременных женщин является причиной увеличения контингента лиц с врожденной сниженной резистентностью к колонизации условно-патогенными микроорганизмами. В таких случаях у детей, а в последующем и у взрослых людей наблюдается формирование микробиоценозов с дефектными свойствами [22, 23, 79, 80].

Микроэкологические нарушения рассматриваются как одна из наиболее частых причин развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, являющихся причиной гибели многих хирургических больных [49, 50]. Следует отметить, что у большинства пациентов уже до операции определяются значительные дисбиотические нарушения в различных биоценозах. Дополнительно к этому, предоперационное стрессовое состояние больного, профилактическая и лечебная антибактериальная терапия, наркоз, реанимационные мероприятия, иммуносупрессанты и др., значительно усугубляют дисбиотические и иммунные расстройства, создавая условия для снижения барьерных функций слизистых оболочек и транслокации условно-патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма с развитием инфекционно-септических состояний. В таких условиях без проведения специальных мероприятий по коррекции дисбиотических изменений каждый больной будет являться источником распространения высоковирулентных полирезистентных возбудителей нозокомиальных инфекций, представляющих серьезную опасность, как для самого бактерионосителя, так и для окружающих.

Рассматривая мощное дисбиотическое воздействие на нормофлору человека антибактериальных препаратов, следует отметить, что это не является основанием для имеющих в последние годы отдельных заявле-

ний о завершении «эры антибиотиков». К неблагоприятным последствиям привели не антибиотики, а ошибки при их применении, связанные со злоупотреблением данными препаратами, широким их применением в профилактических целях, неадекватным назначением. Вместе с тем, рациональное применение антибиотиков спасло и продолжает спасать жизнь огромному количеству тяжело больных.

Шесть десятилетий широкого клинического использования антибиотиков внесло значительный вклад в прогрессивную эволюцию микробов. Произошла искусственная селекция и отбор высокорезистентных штаммов. Эти микроорганизмы приобрели значительные селективные преимущества в окружающей среде в целом и в составе микробиоты человека, в частности. Особую опасность проблема повышения резистентности микрофлоры к антибиотикам представляет для отделений интенсивной терапии, в которых антимикробные препараты являются одним из основных жизнеспасающих средств медикаментозной терапии. С другой стороны, именно эти лечебные стационары являются наиболее опасным резервуаром полирезистентных нозокомиальных штаммов с жизнеугрожающими свойствами. Широко практикуемая в медицинских учреждениях ротация антимикробных препаратов не может служить достаточно эффективным методом предупреждения дальнейшей селекции антибиотикорезистентности.

Не отрицая значимости работ в направлении создания новых видов средств антимикробной химиотерапии, трудно согласиться с тем, что они смогут реализовать в достаточной степени проблему неуклонного повышения антибиотикорезистентности инфекционной микрофлоры и нивелировать вопросы антибиотикоассоциированных дисбиозов. Благодаря высокой скорости репродукции и генетической лабильности, высокому естественному потенциалу реализации механизмов основных движущих сил биологической эволюции (мутаций и генетических рекомбинаций посредством трансдукции, трансформации, конъюгации, транспозиции и др.), а также естественному и искусственному селективному давлению (в силу возрастания антропогенного влияния, конструирования генноинженерных рекомбинантов и др.), условно-патогенная микрофлора способна приобрести свойства, позволяющие ей выжить в разнообразных экстремальных условиях.

Как известно, условно-патогенный микромир эволюционирует значительно быстрее, чем признанные абсолютные патогены, а тем более апатогенные беспомощные сахаролитические прокариоты, являющиеся доминантным компонентом физиологической флоры человека. Только за последние 25 лет выявлено более 30 новых возбудителей инфекций, многие из которых ранее считались безобидными комменсалами человека.

Высокая адаптивность условно-патогенных бактерий значительно усиливается наличием сформировавшихся у них эволюционно специализированных генетических локусов — «островов» патогенности, содержащих достаточно обширную группу генов, ответственную за реализацию широкого спектра патогенных свойств. Как оказалось, «острова» патогенности чаще ассоциированы с плазмидами, чем с хромосомами. Это расширяет возможности горизонтальной или вертикальной передачи одновременно широкого комплекса вирулентных свойств другим микробам, обитающим в совместной экосистеме. Плазмиды патогенности зачастую несут и гены резистентности к антибиотикам.

Поэтому все большую актуальность приобретают вопросы адекватного применения антибактериальных препаратов и совершенствования схем антимикробной терапии больных различного профиля с целью повышения эффективности лечения и максимального предупреждения отрицательных воздействий на здоровье больного.

Основываясь на убедительных доводах современной науки, можно констатировать, что человек способен выжить в мире микробов, только отказавшись от желания его уничтожить и научившись жить с микрофлорой в дружественных отношениях. Ведь микроорганизмы являются доминантной частью биосферы, причем намного лучше приспособленной по сравнению с человеком к выживанию в неблагоприятных условиях. Их уничтожить невозможно, а неадекватная антимикробная терапия способствует только дальнейшей эволюции микромира в направлении увеличения агрессии и ослаблению защитных функций наиболее физиологического звена аутомикробиоты человека.

Таким образом, микроэкологические расстройства представляют собой серьезные нарушения в системе филогенетически сформированного симбиоза человека с его аутофлорой и во многих случаях являются причиной развития и поддержания многочисленных патологических процессов в различных органах и системах. Поэтому вопросы профилактики и лечения дисбиотических расстройств уже на протяжении нескольких десятилетий остаются в центре внимания современной медицины, микробной экологии и клинической микробиологии.

Среди непрерывно увеличивающегося арсенала средств, рекомендуемых для поддержания и восстановления микроэкологического статуса человека, наиболее эффективными препаратами уже более 30 лет считаются пробиотики. Неуклонное распространение среди населения, особенно детского, нарушений в микробной экосистеме способствовало значительному расширению ассортимента пробиотических препаратов.

Появились, в частности, биотерапевтические препараты и пищевые добавки, рассматриваемые как пробиотики, но содержащие в своем составе условно-патогенную микрофлору, в том числе виды, являющиеся транзитной флорой, не типичной для биотопов человека. Отношение к данной группе средств биотерапии неоднозначно, поскольку существует опасность при их применении развития у больных, особенно детей раннего возраста и иммунокомпроментированных лиц, инфекционных осложнений и других побочных эффектов.

Большое внимание уделяется также пребиотикам, используемым в качестве специфических стимуляторов пробиотической флоры и симбиотикам, представляющих собой комбинированные препараты, содержащие живые клетки пробиотической флоры и пребиотики.

Вместе с тем, особой популярностью продолжают пользоваться пробиотики на основе живых клеток апатогенных сахаролитических анаэробов, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл, которые являются наиболее физиологическими симбионтами человека. Отмечаемая в последние годы недостаточная эффективность некоторых из пробиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобациллы, не может быть основанием для отказа от пробиотикотерапии больных с помощью данных групп бактерий, являющихся базовым компонентом физиологической микрофлоры здорового человека и широкий спектр биотерапевтических свойств которых убедительно доказан многочисленными исследованиями. Все больше специалистов приходят к мнению, что наиболее

ПРОБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

целесообразным и перспективным направлением в области создания новых генераций бактериотерапевтических препаратов является поиск путей совершенствования пробиотиков на основе физиологической микрофлоры человека. При этом следует базироваться на эволюции знаний, касающихся состава и биологических функций биоценозов человека, специфики дисбиотических расстройств в биотопах при различных заболеваниях и микробиологических изменений в окружающей среде. Развитие данного направления позволит не только повысить лечебно-профилактическую эффективность пробиотиков и расширить спектр показаний для их применения, но и укрепить репутацию современных пробиотических препаратов как наиболее безопасных средств биотерапии.

Одним из результатов многолетней работы авторов в области усовершенствования пробиотиков на основе физиологической микробиоты человека явилось создание мультипробиотиков группы «Симбитер», эффективность которых подтверждена многими медицинскими исследованиями [10-12, 22, 23, 40, 45-47, 57, 69, 70, 79, 80]. Уникальность мультипробиотиков обусловлена использованием принципиально новых подходов к их биоинженерии. С помощью специально разработанной методологии созданы многокомпонентные сообщества физиологической микрофлоры человека, функционирующие по типу мутуалистического симбиоза, что обеспечивает не только стабильность состава мультипробиотика, но и наделяет его широким спектром биологических активностей, свойственных естественным «здоровым» биоценозам.

Основу «Симбитера» составляют пробиотически ценные штаммы отдельных видов бифидобактерий и лактобацилл, а также лактококки и «молочные» расы пропионовокислых бактерий. Штаммы бактерий, введенные в состав мультипробиотиков, стимулируют рост и активность друг друга, синтезируют витамины, полисахариды, ферменты, аминокислоты, органические кислоты и другие биологически активные соединения, проявляют антагонизм по отношению к широкому кругу патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, разрушают токсины, аллергены и канцерогены и др.

Высокая клиническая эффективность мультипробиотиков группы «Симбитер» подтверждена в лечении больных гастроэнтерологического, гинекологического, онкологического профиля, детей с острыми кишечными инфекциями, аллергиями, заболеваниями центральной нервной системы, новорожденных с сепсисом, некротизирующим язвенным колитом и др.

Прием «Симбитера» сопровождается нормализацией количественных и качественных показателей биоценоза, повышением эффективности лечения основного заболевания и снижением частоты рецидивов болезни (табл. 3).

Таким образом, роль нарушений в микробной экосистеме человека в этиопатогенезе многих заболева-

Таблица 3
Эффективность мультипробиотиков группы «Симбитер» при различных заболеваниях

Нозологическая форма	Положительный эффект
Кишечные инфекции у детей	Ускорение купирования основных симптомов заболевания, быстрая элиминация условно-патогенных микроорганизмов и восстановление нормобиоза [11, 40, 47]
Перинатальный сепсис у новорожденных	Быстрое устранение клинических симптомов болезни, уменьшение концентрации условно-патогенной флоры, заселение биотопов физиологическими бактериями [78-80]
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	Ускорение клинического выздоровления и снижение частоты рецидивов болезни [69, 70]
Бактериальный вагиноз	Сокращение сроков купирования клинических проявлений болезни, восстановление нормофлоры влагалища и кишечника, снижение частоты рецидивов [22, 23]
Инфекции урогенитального тракта	Более ранняя элиминация инфекционного агента, ускоренная регрессия клинических проявлений болезни, восстановление кишечного и урогенитального микробиоза [22, 23]
Аллергодерматозы	Быстрая нормализация микробиологических и иммунных показателей, угасание аллергических проявлений, снижение частоты рецидивов болезни [12, 47]
Хронические гепатиты	Положительное влияние на общеклиническое состояние больных, снижение уровня эндогенной интоксикации, восстановление биоценоза кишечника [46]
Органические поражения центральной нервной системы у детей	Улучшение общего состояния детей и нормализация кишечной микрофлоры [45]
Нарушения микробиологии у беременных и новорожденных	Нормализация кишечного и вагинального биоценозов у беременных, оптимизация формирования нормофлоры у новорожденных, снижение частоты перинатальных и неонатальных заболеваний [11, 22, 23, 57, 79, 80]
Онкологические заболевания	Снижение частоты инфекционных осложнений, улучшение микробиологических и иммунных показателей, общего состояния больных

ний убедительно доказана современной медициной и не может недооцениваться, несмотря на многие спорные вопросы. Практически при любом заболевании обнаруживаются патологические изменения различной степени в микробиологическом статусе больного. При ограничении лечебной тактики базисной терапией основного заболевания в большинстве случаев не удается восстановить нарушенный нормобиоз, что выражается более тяжелым течением болезни, а впоследствии ее рецидивами. Поэтому необходимость оптимизации микробной экосистемы при лечении больных различного профиля становится все более очевидной, а пополнение арсенала бактериотерапевтических препаратов новыми высокоактивными пробиотиками увеличивает возможности для повышения эффективности лечебных схем.

ЛИТЕРАТУРА

- Абросимова Н.А., Харьковская Р.М., Кушнарева М.В., Козлова А.Е. Оптимизация микробиологии кишечника недоношенных новорожденных детей кисломолочной смесью «Бифилин» // Педиатрия. — 1989. — №3. — С.30-33.
- Авдеева Л.В., Поліщук О.І., Макушенко О.С., Каниболоцька М.Б. Антибиотикорезистентність штамів ентерококів, виділених у новонароджених з перинатальною патологією // Укр. хіміотерап. ж. — 2001. — №3(11). — С.37-40.
- Акимкин В.Г. Дисбактериоз кишечника как фактор риска заболевания нозокомиальным сальмонеллезом // Ж. микроб., эпидемиол. и иммунол. — 1997. — №3. — С. 105-106.
- Акоев Ю.С., Сенцова Т.Б., Яцын Г.В. и др. Новый взгляд на дисбиозы у новорожденных детей // Рос. педиатр. ж. — 2000. — №5. — с.13-14.
- Александров М.Т., Бажанов Н.Н., Воробьев А.А. и др. Проблема диагностики анаэробной инфекции и дисбактериоза в клинической стоматологии // Вестн. Рос. АМН. — 1999. — №12. — С.13-18.
- Алексеева И.Л. Проблемы дисбактериоза у детей раннего возраста // Вопр. детской гастроэнтерол. — Горький, 1985. — С.75-79.
- Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Рос. хим. ж. — 1994. — 38(6). — С.66-78.
- Барбоса Т.М., Леви С.Б. Использование антибиотиков и резистентности: что скрывается в тени // Клини. антибиотикотерапия. — 2001. — №3(11). — С.30-32.

9. Бережной В.В., Унич Н.К., Орлюк И.Б. и др. Кишечный дисбактериоз у детей // *Перинатология і педіатрія*. — 1999. — №1. — С.25–30.
10. Бережной В.В., Крамарев С.А., Мартынюк В.Е., Шуныко Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микробиологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции // *Здоровье женщины*. — 2002. — №4 (12). — С.79–92.
11. Бережной В.В., Крамарев С.А., Шуныко Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции // *Здоровье женщины*. — 2004. — №1(17). — С.134–139.
12. Бережной В.В., Крамарев С.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Пробиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом // *Здоровье женщины*. — 2003. — №1(13). — С.95–97.
13. Березняков И.Г. Резистентность к антибиотикам: причины, механизмы, пути преодоления // *Клини. антибиотикотерапия*. — 2001. — №4(12). — С.18–22.
14. Билибин А.Ф., Маркова Е.А., Двуреченская Г.С. Эндогенные инфекционные заболевания и перспектива их лечения // *Терап. арх.* — 1975. — №8. — С.9–18.
15. Богданович Н.Е., Копылов М.В. Лечение неспецифического язвенного колита у детей // *Вопросы детской гастроэнтерологии*. — Горький, 1985. — С.98–108.
16. Бондаренко В.М., Боев В.В., Лыкова Е.А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1998. — №1. — С.66–72.
17. Бочков И.А., Семина Н.А., Дарбеева Н.А. и др. Симбиотическая микрофлора новорожденных детей / *Антибиотики и микробиология человека и животных: Труды ВНИИА*. — М., 1998. — С.8–13.
18. Бруснигина Н.Ф., Залеских Н.В., Быкова С.А., Власенко М.А. Характеристика условно-патогенных микроорганизмов при острых и хронических заболеваниях кишечника / *Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция*. — Горький, 1988. — С.41–45.
19. Бухарин О.В., Билимова С.И., Чертков К.Л. Механизмы выживания энтерококков в организме хозяина // *Ж. микробиол.* — 2002. — №3. — С.100–106.
20. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Омеляновский В.В., Мгелишвили М.В. Принципы выбора антибиотика для лечения гнойно-септических заболеваний в оперативной гинекологии // *Акушерство и гинекология*. — 2001. — №3. — С.6–9.
21. Вдовиченко Ю.Л., Геник Н.И., Шадлун Д.Р. та ін. Вплив мікробіоценозу піхви кишечника вагітних жінок на частоту розвитку післяпологової неонатальної інфекції // *Перинатология і педіатрія*. — 2001. — №2. — С.18–20.
22. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию // *Здоровье женщины*. — 2002. — №3 (11). — С.86–91.
23. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Гуцуляк Р.В., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: Метод. рекомендации. — К., 2001. — 28 с.
24. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Степина М.А. и др. Роль инфекционного фактора в этиопатогенезе диабетического процесса / *Тез. конф. «Актуальные вопросы эндокринологии»*. — Пермь, 2000. — С.106.
25. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Степина М.А. и др. Пробиотические продукты в комплексной терапии детей с хронической нефинкционной патологией // *Молочная промышленность*. — 2001. — №3. — С.52–54.
26. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. Дисбактериозы — актуальная проблема медицины // *Вестн. Рос. АМН*. — 1997. — №3. — С.4–7.
27. Гизатулина С.С., Биргер М.О., Никовская М.И. и др. Микрофлора кишечника у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией // *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол.* — 1992. — №3. — С.29–30.
28. Григорьева Г.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит (тактика диагностики и лечения) // *Сучасна гастроентерология і гепатологія*. — 2000. — №2. — С.45–47.
29. Григорьева Г.А. Ассоциированная с лечением антибиотиками диарея и псевдомембранозный колит (диагностика и лечение) // *Терап. арх.* — 2001. — №8. — С.75–76.
30. Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Журлов О.С., Чертков К.Л. Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей при бактериальной транслокации после иммобилизационного стресса // *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол.* — 2000. — №1. — С.37–41.
31. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2000. — №4. — С.49–52.
32. Дехнич А.В., Кречикова О.И., Туркова Л.И., Страчунский Л.С. Энтерококковое носительство и антибиотикорезистентность в отделении выхаживания недоношенных новорожденных // *Клини. микробиология и антибактериальная химиотерапия*. — 2001. — №1. — С.28–38.
33. Дорофейчук В.Г., Бейер Л.В., Богданович Н.Е., Карасева Г.Н. Дисбактериозы — фактор риска гастроэнтерологических заболеваний / *Вопросы детской гастроэнтерологии*. — Горький, 1983. — С.39–48.
34. Жмакин А.И., Богущий М.И., Комар В.И. Титр бифидобактерий у больных вирусным гепатитом при курсовом применении пантотеновой кислоты / *Сб. научн. тр. МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского*. М., 1986. — С.157–160.
35. Жуматова Г.Г., Шамардина Э.Б., Жумагулов О.Б. Дисбактериоз кишечника и его клиническое значение при экземе и нейродермите у детей / *Современные методы диагностики и терапии в дерматологии*. — Алма-Ата, 1990. — С.89–92.
36. Знаменская Т.К., Филенко Л.Л. Грибковая инфекция новорожденного при хроничній урогенітальній патології матері // *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. — 1997. — №4. — С.31–32.
37. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // *Ж. акушер. и жен. бол.* — 1999. — Т.XLV11. — С.8–11.
38. Киртич Л.П. Дисбактериоз кишечника при гастродуоденальной патологии // *Ж. практ. врача*. — 1997. — №2. — С.25–26.
39. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах (Учебное пособие). — М., 1999. — 79 с.
40. Крамарев С.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Эффективность мультипробиотика «Симбитер» и кисломолочного продукта «Симбивит» при кишечных инфекциях у детей // *Здоровье женщины*. — 2003. — №3(15). — С.129–132.
41. Ласия О.Л. Рациональная антибиотикотерапия у детей // *Укр. хіміотерап. ж.* — 2001. — №1 (9). — С.61–69.
42. Леванов А.В. Феномен бактериальной транслокации условно-патогенных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2001. — 46. — №5. — С.28–30.
43. Леваева Л.А., Алешкин В.А., Воробьев А.А. и др. Становление микрофлоры кишечника у детей первого года жизни // *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол.* — 2001. — №4. — С.47–50.
44. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Изачик Ю.А. и др. Коррекция пробиотиками микробиологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей // *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол.* — 1996. — №2. — С.88–91.
45. Мартынюк В.Ю., Козачук В.Г., Майстрок О.А. та ін. Досвід застосування пробіотику «Симбітер» при корекції біоценозу у дітей з церебральним паралічем / *Соц. педіатрія*. — Вып. 1. — К., 2001. — С.395–398.
46. Музика Н.М., Денисова М.Ф., Лисяна Т.О. Застосування мультикомпонентного пробіотику «Симбітер» у лікуванні хронічних гепатитів у дітей // *Перинатология та педіатрія*. — 2003. — №4. — С.80–81.
47. Отт В.Д., Мисник В.П., Янковский Д.С. и др. Применение мультикомпонентных пробиотиков в профилактике и лечении микробиологических нарушений у детей: Метод. реком. — К., 2001. — 28 с.
48. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника. — М., Медицина, 1984. — 135 с.
49. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Клейменов О.Н., Алексеева Е.А. Госпитальная инфекция в сердечно-сосудистой хирургии // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 1992. — №5–6. — С.3–8.
50. Сайтов М.М., Никитенко В.И., Есинов В.К., Писецкий С.Н. О роли дисбактериоза в развитии хирургической инфекции // *Вестн. Рос. АМН*. — 1997. — №3. — С.17–19.
51. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудниина С.А. и др. Результаты многоцентрового исследования антибиотикочувствительности энтерококков // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1998. — Т.43, №9. — С.9–18.
52. Сидоренко С.В. Продукция токсина Шига штаммами *Escherichia coli* и антибиотиков // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2001. — 46. — №5. — С.35.
53. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — 3. — №4. — С.301–315.
54. Слободян Л.М., Боярчук О.Р., Климяк С.И. Дисбиотичні порушення у кишках дітей при хронічному гастродуоденіті та їх корекція // *Практ. медицина*. — 1997. — №5–6. — С.45–47.
55. Смолянская А.З. Дисбактериозы — инфекционные процессы смешанной этиологии // *Антибиотики и мед. биотехнология*. — 1987. — №3. — С.186–190.
56. Страчунский Л.С., Сехин С.В., Абрамова Э.Р. и др. Резистентность грамотрицательных возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам у амбулаторных пациентов в России // *Терап. арх.* — 2000. — №6. — С.30–35.
57. Тутченко Л.И., Отт В.Д., Марушко Т.Л. та ін. Особливості формування мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації // *Ж. практ. лікаря*. — 2001. — №5. — С.24–30.
58. Федорова Е.Р. Микрофлора толстого кишечника у дітей, страждаючих алергічними захворюваннями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новгород, 1992. — 18 с.
59. Федоровская Е.А., Немировская Л.Н. Взаимосвязь микробных экосистем и иммунитета человека // *Микробиол. ж.* — 1999. — 61. — №5. — С.85–96.
60. Федорців О.Э. Стан біоценозу кишків у дітей з паратрофією // *Педіатрія*. — 1998. — №3. — С.29–31.
61. Федотова Т.А., Михайленко А.А., Сергеева С.Ф. и др. Роль дисбактериоза кишечника в формировании иммунной недостаточности у детей // *Иммунология*. — 2001. — №3. — С.41–44.

ПРОБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

62. Филлин В.А., Челноков М.М., Супрун О.И. и др. Геликобактериоз и кандидоз – синергизм этиологических факторов заболеваний органов пищеварения // Педиатрия. – 1998. – №3. – С.97–98.
63. Филлин В.А., Салмова В.С., Вартапетова Е.Е. Современные аспекты этиологии и патогенеза неспецифического язвенного колита // Педиатрия. – 2000. – №6. – С.95–99.
64. Фурзікова Т.М. Вплив макроорганізму та хімотерапевтичних препаратів на біологічні властивості біоспорину та субаліну: Автореф. дис. ... канд. біолог. наук. – К., 2001. – 20 с.
65. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуная система и заболевания желудочно-кишечного тракта // Вестн. Рос. АМН. – 1997. – №11. – С.13–17.
66. Хамагаева И.С. Теоретическое обоснование и разработка технологии кисломолочных продуктов на основе использования Я-галактозидазы и бифидобактерий: Автореф. дис. ... докт. техн. наук. – М., 1989. – 34 с.
67. Хамагаева И.С., Тумунова С.Б. Сухой концентрат бифидобактерий // Молочная промышленность. – 1995. – №8. – С.11.
68. Харченко Н.В., Черненко В.В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника: Метод. рекоменд. – К., 2000. – 27 с.
69. Харченко Н.В., Черненко В.В., Янковский Д.С., Дымонт Г.С. Роль кишечной микрофлоры в развитии гастроэнтерологических заболеваний // Ж. практ. лікаря. – 2003. – №2.
70. Харченко Н.В., Черненко В.В., Янковский Д.С., Дымонт Г.С. Применение мультипробиотика «Симбитер концентрированный» в лечении больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Здоровье женщины. – 2003. – №2 (14). – С.1–7.
71. Ходосевич Е.Г. Коррекция изменений микрофлоры толстой кишки у больных с хроническими заболеваниями печени // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 1997. – №2. – С.78–80.
72. Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Микрофлора слизистой оболочки ulcerозной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 2001. – №5. – С.12–15.
73. Шахмарданов М.З. Нарушения микрофлоры кишечника и функциональное состояние лимфоцитов у больных шигеллезом // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 1999. – №1. – С.35–38.
74. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора человека и некоторые вопросы микробиологической токсикологии // Антибиотики и мед. биотехнология. – 1987. – Т.XXXI, №3. – 165–170.
75. Шендеров Б.А. Микробиологические аспекты канцерогенеза // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – Т.35, №3. – С.165–170.
76. Шендеров Б.А. Роль анаэробных неспорообразующих бактерий в поддержании здоровья человека // Вестн. Рос. АМН. – 1996. – №2. – 8–11.
77. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 1998. – №1. – С.61–65.
78. Шунько Е.Е., Ханес Г.С., Лакша О.Т. Перинатальный сепсис: эпидемиология, патофизиология, диагностика, клиника, интенсивная терапия, профилактика (Уч.-метод. пособие). К.: Рутения, 2001. – 64 с.
79. Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымонт Г.С. Новый взгляд на формирование эндомикробиологического статуса у новорожденных детей // Ж. практ. лікаря. – 2003. – №1. – С.54–61.
80. Шунько Е.Е., Тищенко В.А., Ролдхуина Л.Г., Янковський Д.С., Димонт Г.С. Застосування пробіотика «Симбітер» для профілактики та корекції мікробіоценозу у новонароджених: Метод. рекомендації. – К., 2001. – 20 с.
81. Яковлев С. Современный взгляд на применение антибиотиков в стационаре // Врач. – 2001. – №6. – С.10–13.
82. Boyce J.M., Opal S.M., Chow J.W. et al. Outbreak of multidrug-resistant enterococcus faecium with transferable van B class vancomycin resistance // J. Clin. Microbiol. – 1994. – V.32. – P.1148–1153.
83. Dan M., Heshkovits A., Mirsky L., Gutman R. Increase in the isolation rate of enterococci from urine since the introduction of fluoroquinolones // Int. J. Infect. Dis. – 1997. – 2(2). – P.110–112.
84. Edmond M.B., Ober J.F., Weibaum D.L. et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium bacteremia: Risk factor for infection // Clin. Infect. Dis. – 1995. – V.20. – P.1126–1133.
85. Hall M.A., Cole C.B., Smith S.L. et al. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy // Arch. Dis. Child. – 1990. – V.65. – P.185–188.
86. Huebner J., Quaa A., Krueger W.A. et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of antibodies to a capsular polysaccharide shared among vancomycin-sensitive and resistant enterococci // Infect. Immun. – 2000. – V.68. – P.4631–4636.
87. Miedema C.J., Kerkhof M., Arend J.P. et al. Risk factors for colonization with enterococci in a neonatal intensive care unit // Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2000. – V.6. – P.53.
88. Modler H.W., McKellar R.C., Yaguchi M. Bifidobacteria and bifidogenic factors // Can. Inst. Food Sci. Technol. – 1990. – V.23. – P.29–41.
89. Neut C., Lesieur V., Beerens H. et al. Changes in the composition of Infant Faecal Flora during weaning // Microecol. Therapy. – 1985. – V.15. – P.23–25.
90. Periti P. Pharmacodynamic betalactams classification // J. Antimicrob. – 1999. – 44. – P.61.
91. Roberts A.K., Harzer G., Drazer B.S., Hill M.J. The effect of diet on the Bacterial Flora of the infant gut // Microecol. Therapy. – 1984. – V.14. – P.15–18.

Порушення мікробної екології людини: причини та наслідки, способи відновлення фізіологічної норми

В. В. Бережний, Д. С. Янковський, С. О. Крамарев,
О. Є. Шунько, Г. С. Димонт

Резюме. Широке та не завжди обґрунтоване використання у клінічній практиці імунологічної та гормональної терапії, й зокрема, нерациональне застосування антибактеріальних препаратів порушує нормальні механізми взаємовідносин мікроорганізму з його аутофлорою, й відтак призводить до розбалансування всього мікробіоценозу та збільшення випадків мікроекологічних дисбіотичних розладів.

Не можна також недооцінювати роль порушень у мікробній екосистемі людини в етіопатогенезі багатьох захворювань. При обмеженні лікувальної практики лише базисною терапією основного захворювання, відновити порушений нормобіоз у більшості випадків не вдається, що проявляється у більш тяжкому перебігу захворювання та його рецидивах, оскільки при майже будь-якому захворюванні виявляються патологічні зміни у мікро екологічному статусі хворого. Нормалізація та оптимізація мікробної екосистеми та підвищення ефективності лікувальних схем неможливі без поповнення арсеналу бактеріотерапевтичних препаратів новими високоактивними пробіотиками.

Ключові слова: антибіотикотерапія, імунологічна терапія, гормональна терапія, мікробіоценоз, дисбіоз, пробіотики, мультипробиотики, "Симбітер", бактеріотерапія.

Human Microbial Ecology Disorders: Causes And Effects, Ways of Physiological Norm Restoration

V. V. Berezhnoy, D. S. Yankovsky, S. A. Kramarev,
Ye. Ye. Shunko, G. S. Dyment

Summary. An ample, and not always reasonable, use of immune and hormone therapies in practical clinical treatment, and particularly unreasonable use of antibacterial medications ruptures regular mechanisms of interrelations between a micro organism and its autoflora thus provoking an imbalance in the whole microbiocenosis and increasing micro-ecological dysbiotic disorder rates.

One should also never underestimate the role of human microecosystem disorders in etiopathogenesis of many diseases. In the majority of cases, practical treatment reduction to only basic therapy of the main disease fails to restore the normobiosis to its normal state as practically any disease leads to some pathological changes in microecological status of a patient. It will not be possible to bring to normal and optimise microbial ecosystem, and to increase efficiency of treatment schemes without increasing the arsenal of bacterial therapeutic medications with new highly active probiotics.

Key words: antibiotic therapy, immune therapy, hormone therapy, microbiocenosis, dysbiosis, probiotics, multiprobiotics, Symbiter, bacterial therapy.