

Микроэкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции

**В.В. Бережной, С.А. Крамарев, В.Ю. Мартынюк, В.Д. ОТТ,
Е.Е. Шунько, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент**

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Украинский медицинский центр реабилитации детей с органичным поражением нервной системы МОЗ Украины

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Компания «О.Д. Пролисок»

Резюме. Приводятся всесторонние и убедительные аргументы в пользу назревшего перехода от традиционной борьбы и тактики на уничтожение микрофлоры к «мирному сосуществованию» и дружественному взаимодействию с целебной микрофлорой, для поддержания полноценного микроэкологического здоровья населения.

Ключевые слова: целебная микрофлора, микробная экология, эндоэкологическое здоровье, диагностика дисбиозов, бактериотерапия, бактериотерапевтические препараты (пробиотики), антибиотики, биологический дуализм.

Резкое увеличение в структуре детской заболеваемости инфекционной патологии различной этиологии и локализации требует большего внимания к вопросам микробной экологии.

Известно, что в норме первый контакт новорожденного с микрофлорой происходит интранатально при прохождении родовых путей матери. Поэтому количественные и качественные особенности генитального микробиоценоза роженицы являются одним из ключевых факторов, воздействующих на процесс формирования эндоэкологического здоровья ребенка.

В вагинальном биотопе здоровых беременных преобладают бактерии группы Дедерлейна, к которым относят лактобациллы и бифидобактерии [1, 2, 3]. Причем в предродовом периоде во влагалище и кишечнике отмечается значительное возрастание количества бифидофлоры, а на кожных покровах в области молочных желез появляются бифидогенные факторы. Таким образом одним из механизмов естественной физиологической подготовки женщины к родам является создание условий для благоприятного перехода плода из стерильных внутриутробных условий в новую среду, густо заселенную разнообразными микроорганизмами, большинство из которых для организма новорожденного являются высокопатогенными.

Чрезвычайно важную роль в обеспечении колонизационной резистентности организма ребенка играет естественное вскармливание. Содержащиеся в женском молоке бифидогенные факторы и иммунные компоненты (β-лактоза, аминокислоты, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, комплемент, лимфоциты и др.) способствуют селективной контаминации гастроинтестинального тракта и других биотопов младенца материнской защитной лактофлорой, в первую очередь бифидобактериями, лактобациллами, пропионовыми бактериями [3, 4, 5, 6, 7]. Эти три группы базовых аспорогенных сахаролитических анаэробов являются наиболее ценным компонентом нормального аутобиоценоза здорового человека любого возраста, а у грудного ребенка они составляют 95 - 99% всей микрофлоры.

Однако для становления нормальной микрофлоры даже у здоровых новорожденных требуется определенное время. Следует учитывать, что, помимо приобретения от матери физиологических защитных бактерий, ребенок контаминирован интранатально и постнатально значительным количеством условно-патогенных микроорганизмов. При несформировавшихся собственных системах специфической и неспецифической защиты любые микроорганизмы, то ли полученные от матери в родах, то ли попавшие из внешней среды, имеют потенциально равные условия для развития в биотопах новорожденного. Причем необходимо иметь в виду, что большинство представителей условно-патогенной микрофлоры, являясь в эволюционном отношении более молодой и совершенной генерацией микроорганизмов с высокими адаптационными возможностями, значительно эффективнее колонизирует организм ребенка, чем филогенетически более древние сахаролитические анаэробы. Поэтому в первые дни жизни в биотопах младенца доминирует условно-патогенная, преимущественно аэробная, микрофлора, среди которой основное место занимают энтерококки, стафилококки и энтеробактерии. Данный период жизни новорожденного, обозначаемый периодом транзитного дисбиоза, является наиболее опасным с микроэкологических позиций, поскольку в это время практически любой, даже самый слабовирусный условно-патогенный микроорганизм, может вызвать в организме незащищенного ребенка развитие инфекционного процесса. Кроме того, это период формирования в открытых биологических системах организма приэпителиальных биопленок, являющихся основным хранилищем индигенной микрофлоры. Микроорганизмы, прикрепившиеся к специфическим рецепторам на эпителии и включенные в биопленку получают значительные селективные преимущества по сравнению с полостной микрофлорой.

У здорового новорожденного, находящегося на естественном вскармливании «здоровая» материнская индигенная флора более активно адгезирует на эпителии, чем факультативные и транзитные микроорганизмы. Этому способствует наличие специфических рецепторов для прикрепления индигенных бактерий и их селективная пролиферация бифидогенными и иммунными факторами грудного молока.

Взаимодействие адгезина симбионтной бактериальной клетки с комплементарным рецептором эпителиоцита вызывает адекватную реакцию со стороны макроорганизма. Результатом совместной симбиотической деятельности клеток эпителии с физиологической микрофлорой является конструирование сложной специфической приэпителиальной структуры, получившей в микроэкологии название биопленки. Она представляет собой защитный слизистый барьер, состоящий из слоя слизи, молекул секреторного иммуноглобу-

лина А, микроколоний индигенных бактерий и их метаболитов. После появления сформировавшейся биопленки фаза транзитного дисбиоза у здорового ребенка постепенно трансформируется в нормобиоценоз с доминированием физиологичной микрофлоры.

Однако в современных условиях процесс становления нормобиоценозов у детей стал более длительным. Даже у практически здоровых детей к 6 - 7-му дню жизни в большом числе случаев концентрация индигенной микрофлоры, особенно в кишечном биотопе, значительно ниже нормы. Это способствует пролиферации условно-патогенной флоры и включению ее в состав биопленки. Следует отметить, что условно-патогенные микроорганизмы, закрепившиеся в биопленке, особенно за счет лиганд-рецепторных взаимодействий с эпителиальными клетками, чрезвычайно трудно элиминируют из приэпителиальной зоны. Поэтому особо важное значение имеет перинатальная профилактика бесконтрольного заселения биотопов новорожденного потенциальными патогенами, поскольку сформировавшиеся врожденные дисбиозы очень трудно поддаются коррекции и способствуют увеличению контингента детей, а затем и взрослых с хроническими инфекционными заболеваниями эндогенного характера в различных локусах организма.

В табл. 1 приведен состав нормального биоценоза толстой кишки у детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании и детей старшего возраста. В норме в составе кишечной микрофлоры детей любого возраста преобладает анаэробная ассоциация (95 - 99%), среди которой доминирует бифидофлора.

С момента выделения в 1900 г. французским микробиологом Тисье из кишечника грудного ребенка бифидобактерий [8], эта уникальная, наиболее дружественная человеку микрофлора не переставала быть объектом самого пристального внимания. Апатогенные бесспорные сахаролитические

облигатно-анаэробные молочнокислые бактерии рода *Bifidobacterium* выполняют значительную роль в поддержании колонизационной резистентности организма, улучшении процессов гидролиза и всасывания углеводов, протеинов и липидов, синтезе витаминов, нормализации минерального обмена, метаболизме желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов, регенерации слизистой оболочки кишечника, стимуляции иммунной системы и др. Однако необходимо принимать во внимание, что в пределах одного штамма или даже вида бифидобактерий невозможно сконцентрировать все перечисленные свойства, присущие данной группе лактофлоры. Поэтому в составе бифидной популяции, колонизирующей кишечный биоценоз здорового ребенка, всегда присутствуют представители нескольких видов. У здоровых детей грудного возраста чаще выделяются виды: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve* и *B. infantis*. У детей более старшего возраста и взрослых достаточно часто также встречаются бактерии вида *B. adolescentis* и других видов. При этом интересно отметить, что наиболее широко используемый для коррекции дисбиотических расстройств у детей вид *B. bifidum* является наиболее инертным в отношении ферментативной активности (табл. 2).

Вторая важная группа нормальной аутофлоры организма человека любого возраста, в том числе и детского - это молочнокислые бактерии рода *Lactobacillus*. Эти микроорганизмы также были обнаружены в кишечном содержимом грудного ребенка в то же самое время, что и бифидобактерии, но другим французским исследователем - Л. Моро [9].

Несмотря на то, что лактобациллы выделяются из фекалий в меньшей концентрации, чем бифидобактерии (107 - 1010/г), их общий популяционный уровень в микроэкосистеме человека не уступает бифидобактериям. Лактобациллы широко представлены в микробных популяциях, заселяющих все микроэкологические локусы пищеварительного канала, начиная от ротовой полости и завершая прямой кишкой. Кроме того, у здоровых женщин репродуктивного возраста лактобациллы доминируют в вагиналь-

Таблица 1
Состав нормальной микрофлоры кишечного биоценоза у детей различного возраста

Микроорганизмы	Количество клеток микроорганизмов в одном грамме содержимого толстой кишки	
	У детей грудного возраста	У детей старшего возраста
Анаэробная ассоциация, %	97 - 99	95 - 97
<i>Bifidobacterium</i>	10 ¹⁰ - 10 ¹²	10 ⁹ - 10 ¹²
<i>Lactobacillus</i>	10 ⁸ - 10 ¹⁰	10 ⁷ - 10 ¹⁰
<i>Propionibacterium</i>	10 ⁷ - 10 ¹⁰	10 ⁷ - 10 ¹⁰
Бактероиды (роды <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i>)	0 - 10 ⁷	10 ⁵ - 10 ¹⁰
<i>Peptostreptococcus</i>	0 - 10 ⁵	10 ⁵ - 10 ⁶
<i>Clostridium</i>	0	10 ² - 10 ⁵
<i>Eubacterium</i>	0 - 10 ⁶	10 ⁵ - 10 ⁷
Аэробная ассоциация, %	1 - 3	3 - 5
<i>Escherichia</i> :		
-лактозосбраживающие	10 ⁶ - 10 ⁸	10 ⁶ - 10 ⁸
-атипичные	0	не более 10 %
<i>Streptococcus</i> группы D (энтерококки)	10 ³ - 10 ⁷	10 ⁵ - 10 ⁷
<i>Staphylococcus</i>	не более 10 ³	10 ³ - 10 ⁵
<i>Proteus</i>	0	не более 10 ³
Дрожжи и дрожжеподобные грибы	10 - 10 ³	10 ² - 10 ⁴

Таблица 2
Ферментация углеводов различными видами бифидобактерий, наиболее часто встречающимися в кишечном нормобиоценозе человека

Углеводы	<i>B. bifidum</i>	<i>B. longum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>B. breve</i>	<i>B. adolescentis</i>
Глюкоза	+	+	+	+	+
Галактоза	+	+	+	+	+
Лактоза	+	+	+	+	+
Сахароза	-	+	+	+	+
Мальтоза	-	+	+	+	+
Мелици-Тоза	-	+	-	+(-)	+
Мелибиоза	+(-)	+	+	+	+
Трегалоза	-	-	-	+(-)	+(-)
Рамноза	-	+	-	-	-
Ксилоза	-	+(-)	+(-)	-	+
Крахмал	-	-	-	-	+
Маннит	-	-	-	+(-)	+(-)
Манноза	-	+(-)	+(-)	+	+(-)
Фруктоза	+	+	+	+	+
Арабиноза	-	+	-	-	+
Рибоза	-	+	+	+	+
Раффиноза	-	+	+	+	+
Целлобиоза	-	-	-	+(-)	+

ном биотопе. Поэтому новорожденный ребенок изначально в большей концентрации приобретает лактобациллы, чем бифидобактерии и именно лактобациллярная флора первой вступает в защиту открытых биологических систем ребенка от колонизации их патогенными микроорганизмами и подготавливает условия для заселения бифидобактерий.

Уже в процессе формирования защитных биопленок происходит более стабильное расселение отдельных компонентов нормофлоры по специфическим для них локусам. Бифидобактерии как наиболее строгие анаэробы колонизируют наиболее близкую к эпителию зону, где всегда поддерживается отрицательный окислительно-восстановительный потенциал (причем не только в толстой кишке, но и в других, более аэробных биотопах организма: в ротоглотке, влагалище, на кожных покровах). Лактобациллы, среди которых, помимо облигатных анаэробов, часто встречаются микроаэрофилы, колонизируют второй слой приэпителиальной зоны. При этом следует отметить, что очень часто и совершенно необоснованно лактобациллы относят к аэробному компоненту нормобиоценоза и рассматривают эту крайне полезную для хозяина микрофлору как факультативную (сопутствующую). Большинство бактерий рода *Lactobacillus* являются облигатными анаэробами или микроаэрофилами, они могут противостоять лишь небольшим концентрациям кислорода [10]. В зависимости от степени анаэробиза происходит и расселение лактобацилл по различным биотопам. В толстой кишке, являющейся наиболее анаэробным локусом микробиологической системы человека, обычно концентрируются наиболее анаэробные варианты рода *Lactobacillus*, а кислородотолерантные штаммы чаще заселяют проксимальные отделы желудочно-кишечного тракта, ротовую полость и вагинальный биотоп.

Спектр физиологических функций лактобациллярной популяции человеческой микробиоты чрезвычайно широк. Эти микроорганизмы отличаются высокими колонизационными свойствами, реализующимися за счет синтеза молочной кислоты, перекиси водорода, лизоцима, антибиотических компонентов, лактоцинов, подавляющих жизнедеятельность многих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, лактобациллы активно конкурируют с потенциальными патогенами за лимитируемые питательные субстраты и места адгезии на эпителии, а также стимулируют деятельность иммунной системы хозяина. В частности, в последние годы вызывает интерес способность отдельных высококислоторезистентных лактобацилл пролиферировать в желудке и конкурировать с *Helicobacter pylori*, способствуя элиминации данных микроорганизмов.

Кроме значительной роли в поддержании колонизационной резистентности организма, лактобациллы участвуют в пищеварительной, биосинтетической, детоксицирующей и других функциях нормофлоры человека. В частности, они, наряду с бифидобактериями, играют значительную роль в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, желчных кислот, холестерина, гормонов, оксалатов; способны деградировать отдельные токсины, канцерогены, аллергены; препятствуют всасыванию токсичных продуктов метаболизма, в первую очередь аммиака и отдельных аминокислот, предупреждая избыточное развитие гнилостных процессов в кишечнике, инактивируют вредные, в том числе канцерогенные ферменты и др.

Чем шире видовой состав лактобациллярной компоненты микробиоты, тем более широкий спектр физиологических функций она будет выполнять. Чаще всего из биотопов человека выделяется 6 видов лактобацилл: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. brevis* и *L. salivarius*. Все эти микроорганизмы имеют как межвидовые, так и внутривидовые различия по большинству свойств и видов активности.

Поэтому общая концентрация клеток *Lactobacillus* в определенном биотопе не является надежным показателем высокого физиологического потенциала данной популяции. Важное значение имеют ее биологические свойства, в частности антагонизм в отношении потенциальных патогенов и ферментативная активность.

При анализе индигенной «дружественной» аутофлоры человека следует отдельно остановиться на третьей группе сахаролитических апатогенных анаэробов - пропионовокислых бактериях. Несмотря на убедительные данные, свидетельствующие о постоянном присутствии пропионибактерий в различных биотопах человека [11, 12, 13, 14], исследований, посвященных физиологической значимости данной группы прокариот, как одного из наиболее важных компонентов индигенной микрофлоры, значительно меньше, чем исследований, посвященных лактобациллам и бифидобактериям. Возможно, это связано с тем, что, согласно современной классификации бактерий [40], к роду *Propionibacterium* отнесены два вида бактерий: *P. acnes* и *P. avidum*, которые в отдельных случаях могут вызывать воспалительные процессы. Однако эти микроорганизмы значительно отличаются от истинных пропионибактерий, как в отношении толерантности к кислороду, так и биологической активности. Наиболее ценными и всегда безвредными компонентами анаэробной популяции нормофлоры человека из пропионовокислых бактерий являются виды *P. freudenreichii* ssp. *shermanii* и *P. acidipropionici*. Полученные в настоящее время данные позволяют сделать заключение о важном вкладе многофункциональной биологической активности этих бактерий в суммарный физиологический потенциал нормоаутофлоры. Индигенные пропионибактерии активно участвуют в симбиотном пищеварении за счет ферментации широкого спектра углеводов. Накапливаемые при этом органические кислоты (преимущественно пропионовая и уксусная) препятствуют размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оздоравливают микробиосистему кишечника. Кроме того, пропионовокислые бактерии синтезируют широкий спектр других антибактериальных компонентов (пропионинов), активных в отношении энтеробактерий, гнилостных бактерий, грибов и других микроорганизмов. Особый интерес вызывает антивирусная активность отдельных пропионинов [15]. В то же время пропионовокислые бактерии значительно стимулируют рост бифидофлоры, многими исследованиями установлены антиоксидантные и антимутагенные свойства этих анаэробов. Привлекает внимание и их витаминсинтезирующая активность, особенно в отношении витамина B₁₂, по синтезу которого пропионибактерии считаются рекордсменами среди прокариот. Таким образом, есть все основания утверждать о значительной роли пропионовокислой популяции в функционировании микробиологической системы организма человека. В частности, показано, что при развитии дисбиотических расстройств у детей в первую очередь снижается уровень пропионовокислых бактерий, что влечет за собой угнетение бифидобактерий и лактобацилл [4]. И, напротив, при нормализации эубиоза сначала увеличивается количество пропионовокислых бактерий, а затем остальных анаэробных сахаролитиков.

Бифидобактерии, лактобациллы и пропионовокислые бактерии представляют собой главную (облигатную, индигенную, резидентную) микрофлору. Это наиболее дружественные бактериальные симбионты человека.

К группе индигенной микрофлоры обычно присоединяют и бактериоиды (роды *Bacteroides* и *Fusobacterium*), учитывая высокую концентрацию данных микроорганизмов в кишечном биотопе, особенно у взрослых и детей старшего возраста (до 10¹⁰ КОЕ/г). Однако бактериоиды - это условно-патогенные микроорганизмы и при нарушении физиологи-

ческого баланса между основными компонентами биоценоза могут приводить к многообразным инфекционно-септическим осложнениям.

К родам *Bacteroides* и *Fusobacterium*, наиболее часто встречающимся из бактериоидов в биотопах человека, относятся облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии, характеризующиеся многими полезными для организма человека свойствами. Они активно ферментируют многие углеводы и пептоны с накоплением органических кислот, метаболизируют липиды и протеины, участвуют в химических превращениях холестерина, желчных кислот, стероидных гормонов, стимулируют иммунную систему. Поселившись в открытых полостях человека, бактериоиды приобрели экологические ниши, наиболее полно соответствующие их питательным потребностям. Причем, являясь облигатными анаэробами, бактериоиды обнаруживаются не только в практически бескислородной толстой кишке, но также в ротовой полости, тонкой кишке, урогенитальном тракте женщин. То есть эволюционно сложились достаточно взаимовыгодные симбиотические отношения между организмом человека и бактериоидами. Но такой тип отношений сохраняется только в условиях эубиоза, в поддержании которого ключевую роль играют бифидобактерии, лактобациллы и пропионовокислые бактерии. Преобладание в биотопе указанных микроорганизмов, энергетический метаболизм которых преимущественно ограничивается анаэробной ферментацией углеводов с накоплением низкомолекулярных органических кислот, приводит к селективной пролиферации кислоторезистентных сахаролитических вариантов бактериоидов, ограничению бесконтрольного роста бактериоидной популяции и проявления ею агрессивных свойств.

Несмотря на обладание широким набором факторов вирулентности, стремление бактериоидов к расширению сферы обитания за пределы приэпителиальных биопленок сдерживается строгим анаэробизмом данной группы бактерий и невозможностью сохранять жизнеспособность в кислородсодержащих тканях и ситемах.

Однако в патофизиологических условиях бактериоиды способны реализовать свой чрезвычайно широкий вирулентный потенциал, к которому, в частности, относится синтез эндотоксина, коллагеназы, нейраминидазы, дезоксирибонуклеазы, гепариназы, фибринолизина, лейкоцидина, способные подавлять фагоцитоз и др.

Бактериоиды могут быть причиной гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации (аппендицита, перитонита, сепсиса, эндокардита, парапроктита, гангрены отдельных органов, раневой инфекции, воспалительных процессов полости рта, инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов, послеоперационных осложнений и др.).

Характерно, что в большинстве случаев бактериоиды преодолевают ограничения, связанные с анаэробизмом, вступая в симбионтные отношения с другой агрессивной микрофлорой, более толерантной к кислороду. Поэтому бактериоиды являются частыми участниками микст-инфекций, отличающихся быстрым развитием, остротой течения, трудностями диагностики и лечения. Однако при формировании предрасполагающих условий, приводящих к снижению кислорода и окислительно-восстановительного потенциала в тканях (некрозы, травмы, сужение сосудов), а также при хирургических вмешательствах, злокачественных новообразованиях, диабете, лейкозе, массивной антибиотикотерапии, применении иммунодепрессантов, кортикостероидов, бактериоиды могут выступать и в качестве самостоятельного этиологического фактора в развитии тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний.

Таким образом, несмотря на эволюционно сформировавшиеся симбионтные отношения между организмом человека и бактериоидами, данные взаимодействия являются более

сложными и напряженными, чем с апатогенными сахаролитическими грамположительными анаэробами (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*). Обладая широким спектром агрессивных свойств, бактериоиды постоянно стремятся к увеличению своей популяции и расширению сферы ее обитания и только благодаря совместной деятельности макроорганизма и наиболее дружественных ему симбионтов (что является наиболее важным звеном функционирования системы антиинфекционной резистентности организма) сдерживается активизация бактериоидов, их бесконтрольный рост и реализация вирулентных свойств. То есть макроорганизм в процессе эволюции выработал механизм поддержания дружественных взаимовыгодных отношений не только с сапрофитами, но и с условно-патогенными микроорганизмами. Однако данный симбиоз переходит во взаимную агрессию при развитии дисбиотических нарушений.

Факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора толстокишечного биоценоза в основном представлена факультативно-аэробными бактериями видов *Escherichia coli* и *Streptococcus faecium*. В норме концентрация этих бактерий не превышает 5%. Это условно-патогенные микроорганизмы, которые в физиологических условиях так же, как и бактериоиды, проявляют целый ряд полезных для макроорганизма свойств, в частности обладают иммуногенными свойствами, принимают участие в синтезе биологически активных веществ, антимикробных метаболитов, в допереваривании пищи, в печеночно-кишечной рециркуляции желчных кислот и др. [18].

Однако как эшерихии, так и энтерококки при увеличении их популяционного уровня способны вызывать тяжелые инфекционные осложнения, являющиеся уже на протяжении многих лет одной из основных проблем клиники. Обычно это происходит при снижении колонизационной резистентности макроорганизма из-за уменьшения концентрации сахаролитических анаэробных симбионтов и недостаточности иммунной защиты. В таких условиях обычно увеличивается уровень аэробной популяции биоценоза и ее агрессивные свойства, позволяющие данной микрофлоре преодолеть барьер приэпителиального слоя и способствовать транслокации ее клеток во внутреннюю среду организма. Чаще всего транслокация энтерококков и эшерихий имеет место при массивной антибиотико-, химио-, гормональной и иммунодепрессивной терапии, подавляющей индигенную флору и способствующей селективной пролиферации популяций *E. coli* и *S. faecium* с высокой лекарственной резистентностью.

Что касается индивидуальных особенностей данной микрофлоры, то необходимо отметить, что грамотрицательные энтеробактерии вида *E. coli* обычно содержатся в фекалиях в концентрации $10^6 - 10^8$ КОЕ/г, что составляет около 1% от общей бактериальной биомассы, локализованной в толстой кишке. При этом в норме не менее 90% эшерихиозной популяции представляет собой лактозоположительные варианты, сбраживающие углеводы с образованием органических кислот (молочной, уксусной, муравьиной, пировиноградной).

В значительной степени направленность ферментативной деятельности эшерихий на сбраживание углеводов обусловлена влиянием на их метаболизм индигенных сахаролитических анаэробов. Последние с одной стороны контролируют популяционный уровень эшерихий, с другой - создают в экосистеме биологические условия, вынуждающие эшерихии направлять свой метаболический потенциал на ферментацию углеводов.

Вместе с тем, грань, разделяющая симбионтные и патогенные воздействия эшерихий на организм хозяина, очень тонкая и это связано с уникальным фенотипическим полиморфизмом *E. coli*. В нормальной популяции эшерихий

могут одновременно встречаться клоны мутуалистов, функционирующих в кишечном биотопе на основе взаимовыгодного симбиоза с организмом хозяина; комменсалы, получающие выгоду от взаимодействия с хозяином, но в определенных условиях способны вызывать патологические процессы (потенциальные патогены); паразиты (истинные патогены) и «случайные» симбионты (транзиторная кишечная палочка) [19]. Соотношение между отдельными кластерами эшерихий зависит от микрoэкологической ситуации в кишечнике. При дисбиотических расстройствах, сопровождающихся снижением концентрации и активности защитной индигенной микрофлоры, в популяции эшерихий могут произойти изменения, способствующие увеличению клонов потенциальных патогенов. Характерно, что данные изменения обычно происходят на фоне увеличения общей концентрации клеток эшерихиозной популяции. Поэтому коррекция дисбиозов с помощью *coli*-содержащих препаратов нецелесообразна, поскольку достаточно часто является причиной развития эндогенных эшерихиозов, которые у иммунодепрессивных больных легко переходят в генерализованные формы.

Необходимо учитывать наличие у *E. coli* чрезвычайно широкого набора факторов патогенности (эндотоксины; экзотоксины; цитотоксины; факторы адгезии, колонизации и инвазии; антилизозимная и антикомплементарная активности; способность подавлять фагоцитоз; гистоповреждающие ферменты и метаболиты; гемолизис; резистентность к лекарственным препаратам, способность клеток к L-трансформации и др.), многие из которых кодируются плазмидами и могут легко передаваться близкородственным особям, преобразуя нормальную *coli*-популяцию в агрессивную по отношению к хозяину.

Таким образом, фенотипический полиморфизм популяций *E. coli*, удивительная пластичность структурного и энергетического метаболизма этих бактерий, позволяющая им быстро адаптироваться в новых условиях жизни, высокая природная резистентность к лекарственным препаратам и способность ее увеличивать путем приобретения плазмид от других резистентных бактерий, заставляет с большим вниманием относиться к увеличению популяции эшерихий в кишечном биотопе, что наблюдается при ослаблении защитного анаэробно-сахаролитического звена в кишечном биоценозе и развитии иммунодефицитных состояний. Для оценки опасности увеличения эшерихиозных популяций в организме человека достаточно учесть данные, свидетельствующие, что при большинстве инфекционно-воспалительных заболеваниях терапевтического, акушерско-гинекологического, хирургического профиля вид *E. coli* (самостоятельно или в ассоциации с другими возбудителями) играет роль ведущего этиологического фактора [20]. По имеющимся данным практически не существует органа или системы, в которых эшерихии не могли бы спровоцировать инфекционный процесс.

Поэтому часто практикуемая, особенно в педиатрии, тактика, направленная на первоочередное восстановление при дисбиозах нормальной эшерихиозной популяции путем перорального введения *coli*-содержащих бакпрепаратов, является не только необоснованной, но и опасной. Аэробный компонент кишечного биоценоза всегда восстанавливается самостоятельно после количественной и качественной нормализации индигенной сахаролитической анаэробной флоры.

Заслуживает внимания и вторая группа факультативных кишечных бактерий, относящихся к энтерококкам вида *S. faecium*. Эти микроорганизмы являются постоянными обитателями не только кишечника, но также ротовой полости и урогенитального тракта практически здоровых людей. Еще до недавнего времени энтерококки рассматривались как симбионты человека, способные оказывать положительное влия-

ние на состояние макроорганизма. Этим обусловлено и появление достаточно широкого ассортимента пробиотиков, содержащих энтерококки (бифиформ, линэкс, окарин, стрептосан и др.). Однако, в последнее время энтерококки рассматривают как возбудителей различных инфекционных патологий с прогрессирующей резистентностью к большинству современных антибактериальных препаратов. По имеющимся данным энтерококки могут служить этиологическим фактором развития инфекций крови, почек и мочевыводящей системы, брюшной полости, органов половой системы, эндокардиума, мягких тканей, уха, параназальных синусов, глаз, легких, тканей периодонта, желчевыводящих путей, послеоперационных и послеродовых гнойных осложнений [17, 21].

Как и эшерихии, энтерококки хорошо приспособлены к развитию в биотопах человека и, кроме того, обладают широким спектром факторов агрессии, позволяющим им в определенных условиях мигрировать во внутреннюю среду организма, вызывая у иммунодефицитных больных бактериемию, сепсис и септикопиемию. По имеющимся данным этиологическим фактором до 10% неонатальных инфекций, почти половина из которых завершается летальным исходом, являются энтерококки [22, 23, 24]. Они также являются возбудителями 5 - 10% гинекологических инфекций [25]. При этом все чаще высказывается мнение, что роль энтерококков в развитии гнойно-воспалительных процессов является недооцененной. Особые опасения вызывает высокая природная резистентность энтерококков ко многим антибиотикам и быстрое приобретение ими плазмидных генов, значительно увеличивающих мультирезистентность. В настоящее время практически не существует антибактериальных препаратов, к которым бы энтерококки, особенно *S. faecium*, не проявляли бы резистентность. Напротив, под воздействием отдельных антибиотиков этот микроорганизм может повышать способность к подавлению фагоцитоза и защите от иммуноглобулинов, а также трансформировать в резистентные L-формы, что позволяет энтерококкам длительное время персистировать в организме хозяина [21, 26].

Энтерококки во многих случаях являются участниками анаэробно-аэробных микст-инфекций и часто выступают в качестве копатогена с *E. coli* [25, 27].

Из приведенных данных следует вывод, что, что феномен «биологического дуализма», проявляемого энтерококками в отношении воздействия на организм хозяина, заставляет более осторожно подходить к необходимости искусственной колонизации пищеварительного тракта человека, особенно с нарушениями в иммунной системе, энтерококками, концентрация которых в норме не должна превышать 1%.

Третья группа микрофлоры, встречающейся в биотопах человека - это транзиторные (остаточные, аллохтонные) микроорганизмы. В частности, в кишечном биотопе транзиторная микрофлора, в основном, представлена условными патогенами родов: *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Candida* и др., а также случайными микроорганизмами. По имеющимся данным из кишечника людей уже выделено более 400 видов микроорганизмов [28]. Но при этом следует учитывать, что пищеварительный тракт человека является открытой биологической системой, в которую постоянно попадает огромное количество разнообразных микроорганизмов, особенно с пищей. Многие из этих микроорганизмов в живом состоянии попадают в кишечник, пополняя полостную микрофлору, однако в здоровом организме они не имеют клинического значения и не играют заметной роли в функционировании микрoэкологической системы. Общая концентрация данной группы микробов не превышает 0,01%, а их пребывание в ки-

щечнике, в основном, является кратковременным. Часть транзитных микроорганизмов удаляется из кишечника с фекалиями, а остальные преимущественно лизируются. Высвобождающиеся при разрушении клеток компоненты оказывают небольшое антигенное раздражение на локальную иммунную систему, вторая часть лизированной биомассы используется в качестве субстрата другими кишечными микроорганизмами или макроорганизмом.

Условно-патогенные клоны транзитной микрофлоры могут представлять опасность для здоровья человека только на фоне дисбиотических расстройств, особенно сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. В таких случаях концентрация транзитных потенциальных патогенов может резко возрастать, что позволит им реализовать свой вирулентный потенциал. В наибольшей степени развитию такой ситуации способствует массивная антибактериальная терапия, в результате которой подавляется защитная индигенная флора и на этом фоне начинают пролиферировать антибиотикорезистентные патогены, как в монокультуре, так и в ассоциациях.

Таким образом, сложная многокомпонентная и полифункциональная микроэкологическая система здорового человека, сформировавшаяся эволюционно в процессе длительной адаптации жизни человека в мире микробов, трансформировалась в специфическую уникальную микробосодержащую кооперативную систему, способную не только осуществлять удивительно широкий спектр защитных, пищеварительных, биосинтетических, обменных, детоксицирующих и других полезных для человека функций, но и самостоятельно поддерживать наиболее благоприятный баланс между отдельными компонентами нормобиоценоза, обеспечивая стабильность его состава и свойств.

К сожалению, эволюция медицинской науки не всегда учитывала необходимость поддержания дружественного симбиоза человека с его микрофлорой. Большинство методов современной медицины (антибактериальная, гормональная, иммунодепрессивная, лучевая и химиотерапия, многие прокинетики, желчегонные, обволакивающие средства и др.) оказывают отрицательное воздействие на количественные и качественные характеристики приэпителиальных биопленок, в частности за счет ингибирования наиболее ценного сахаролитически-анаэробного компонента и увеличения популяционного уровня и агрессивных свойств условно-патогенной флоры.

Количественные и качественные изменения эндомикроэкологии макроорганизма принято называть дисбиозом. В последние десятилетия данная проблема стала одной из наиболее актуальных, особенно в педиатрии. К сожалению, улучшению микроэкологического здоровья детского населения, а, следовательно, и всей человеческой популяции в целом в большой степени препятствуют затянувшиеся многолетние дискуссии, касающиеся как микробиологической трактовки самого термина «дисбиоз» (в связи с чем он не может быть отнесен к нозологической форме и верифицироваться в качестве клинического диагноза), так и значимости микрофлоры человека в поддержании его здоровья. В связи с этим дисбиоз большинством клиницистов рассматривается как исключительно вторичное, сопутствующее заболевание, являющееся ответом микроэкосистем человека на определенную патологию. Единственное, что уже никак нельзя отрицать, так это то, что практически любое патологическое изменение в организме ребенка или взрослого сопровождается нарушениями в эндомикроэкологии.

Вместе с тем, признавая микробиологическую сущность термина «дисбиоз», достаточно трудно согласиться с тем, что данное патологическое состояние имеет только вторичную природу. Более детальный анализ описанной выше специфи-

ки становления нормофлоры и формирования приэпителиальных биопленок у новорожденных детей, ставит под сомнение подобные представления.

Если учесть влияние материнского фактора в колонизации новорожденного первыми микроорганизмами, играющими значительную роль в формировании качественного состава приэпителиальных биопленок, то несложно оценить риск развития у детей врожденных (первичных) дисбиозов. Ведь условно-патогенные микроорганизмы, включенные в состав сформировавшихся биопленок, очень сложно элиминировать из их состава без применения эффективных антибактериальных препаратов, которые, в свою очередь, будут углублять дисбиотические расстройства, и способствовать заселению биотопа ребенка условно-патогенной флорой с повышенной агрессивностью.

С другой стороны, количество беременных с вагинальными и кишечными дисбиозами, инфекционно-воспалительными патологиями в органах половой системы и экстрагенитальных органах не проявляет тенденции к снижению, а экзозоологическая ситуация в родах на современном этапе далеко не всегда является безупречной.

Поэтому анализ условий формирования первичных микробиоценозов у детей приводит к неутешительному выводу о неуклонном росте детской популяции с дефектными биопленками, заселенными атипичной микрофлорой, «недостаточно дружественной» по отношению к макроорганизму-хозяину.

Таким образом, характер взаимоотношения организма ребенка с его аутофлорой уже с самого начала его становления не отвечает понятию взаимовыгодного (мутуалистического) симбиоза, формирующегося в норме. То есть с первых дней жизни ребенок является носителем условно-патогенной флоры, которая при любых благоприятных условиях активизируется, вызывая инфекционные процессы различной тяжести. Традиционно применяемая в таких случаях этиотропная терапия приводит к росту агрессивности условно-патогенной аутофлоры и хронизации заболеваний.

Важно также учитывать, что условно-патогенная флора, особенно грамотрицательные бактерии, обладают более высокой иммуногенностью в отношении детского организма, чем физиологичные грамположительные анаэробные сахаролитики. Кроме того, многие условно-патогенные микроорганизмы обладают высокой гистидиндекарбоксилазной активностью, что способствует накоплению в биотопах высоких концентраций гистамина, играющего значительную роль в патогенезе аллергических состояний. Поэтому к формирующимся дисбиозам обычно присоединяются иммунодефициты и аллергии. Таким образом увеличивается контингент детского населения, а затем и взрослого, с врожденными дисбиозами и непосредственно связанной с ними пониженной колонизационной резистентностью организма. Этим объясняется и увеличение группы «часто болеющих детей», у которых микроэкологический дисбаланс, сопровождающийся персистенцией потенциальных патогенов в различных биотопах, периодически приводит к обострению хронических эндогенных инфекций а также к развитию суперинфекций, эндогенно-экзогенных микст-инфекций, особенно вирусно-бактериальной этиологии и др.

Несмотря на разногласия в оценке клинической значимости дисбиозов, по мере эволюции представлений, касающихся эндомикроэкологии человека, данное патологическое состояние все чаще рассматривается как инфекционно-аллергическое заболевание, поскольку возникает в результате патогенного воздействия микроорганизмов на макроорганизм и часто сопровождается сенсибилизацией организма и развитием аллергических проявлений, являющихся следствием угнетения иммунобиологических сил организма [29, 30, 31, 32].

Большинство дискуссий в отношении проблемы дисбиоза обусловлены трудностями, связанными с разграничением патологического процесса, причиной которого являются изменения в аутофлоре, и инфекционного заболевания, отвечающего классическим представлениям о механизме воздействия микроорганизма на макроорганизм. Предложенные еще на начальных этапах развития клинической микробиологии постулаты Генле-Коха еще до настоящего времени широко используются для диагностики инфекционного заболевания. Согласно этому учению, ведущая роль в формировании инфекционной патологии принадлежит патогенному микроорганизму и поэтому выделение его из организма больного в чистой культуре и в высоких титрах позволяет диагностировать определенное заболевание, лечение которого должно преимущественно заключаться в этиотропном воздействии на возбудителя антимикробными препаратами, к которым данный инфекционный агент проявляет чувствительность [17].

Однако в современных условиях патогенез инфекционного заболевания рассматривается как совокупность процессов взаимодействия хозяина и паразита. Поэтому лечебная тактика должна предусматривать как эрадикационную терапию, так и усиление защитных механизмов больного. Одним из эффективных естественных факторов противoinфекционной защиты макроорганизма, как известно, является нормальная микрофлора. При поддержании высокой функциональной активности приэпителиальных биопленок, являющихся продуктом кооперативной деятельности макроорганизма и аутофлоры, патогенный микроорганизм на пути во внутреннюю среду организма в первую очередь сталкивается с наиболее трудно преодолимым для него препятствием. Таким образом, нормобиоценоз активно препятствует развитию инфекционных процессов и даже при условии проникновения в биотоп возбудителя, он не способен достичь сайтов адгезии на эпителии из-за экранирования их защитной микрофлорой и вынужден элиминировать из организма. Но при нарушении микроразнообразия баланса могут быть созданы условия для активации вирулентности условно-патогенной эндогенной флоры, которая способна явиться этиологическим фактором развития аутоинфекции, а также открыть путь для проникновения в организм экзогенных патогенов.

Вышеизложенное позволяет отнести дисбиозы к группе эндогенных инфекционных заболеваний смешанной этиологии, поскольку они первоначально возникают в биотопах, естественно заселенных многовидовой микробной популяцией. Поэтому этиологическим фактором в развитии дисбиозов обычно служат ассоциации микроорганизмов.

В последние годы широко обсуждается роль микроразнообразия в этиопатогенезе неинфекционных патологий у детей. При этом дисбиоз рассматривается как токсико-инфекционное заболевание, сопровождающееся формированием в организме резервуара условно-патогенных микроорганизмов, оказывающих на организм ребенка токсико-дисметаболическое воздействие. Интоксикация организма в сочетании с нарушением обменных процессов приводит к усложнению многих хронических неинфекционных патологий, в частности эндокринной, неврологической, нейромышечной и др. природы.

Пожалуй, наиболее сложным вопросом в проблеме дисбиоза является их диагностика. Особенно это касается дисбиоза толстой кишки, которая является основным резервуаром аутофлоры в организме (около 60% всей микрофлоры) и играет ключевую роль в поддержании или нарушении общей микроразнообразной системы.

Предложенный еще в 70-х годах прошлого столетия метод микробиологической диагностики дисбиозов [33] и до настоящего времени остается ключевым в выявлении микро-

экологических нарушений. Несмотря на многочисленные недостатки данного метода (трудоемкость; недостаточная чувствительность; преимущественное определение просветной микрофлоры, содержащей много транзитных (случайных) микроорганизмов; недооценка погрешностей результатов из-за различных рационов питания больных и др.), он пока является наиболее доступным и информативным. Следует принимать во внимание, что большая часть просветных микроорганизмов представляет собой микрофлору биопленки, попадающую в полость кишки за счет постоянного смывания верхних слоев эпителия вместе с содержащимися на нем микроорганизмами аутофлоры. Поэтому погрешность, связанная с определением транзитной микрофлоры, в норме не должна быть значительной. Заметное искажение результатов возможно только в исключительных случаях, в частности при использовании непосредственно перед проведением анализа продуктов питания, содержащих много микрофлоры (кисломолочные продукты, квашенные овощи и фрукты и др.), а также приеме бактериальных препаратов в лечебно-профилактических целях. Очевидно, диагностика дисбиоза должна предусматривать исключение применения пациентом микробосодержащих продуктов и препаратов перед проведением анализа.

По нашему мнению основная причина трудностей в диагностике дисбиозов заключается не столько в несовершенстве метода бактериологических исследований фекалий, сколько в оценке полученных результатов. Традиционно лечащий врач при анализе нормофлоры обращает внимание на концентрацию бифидобактерий, лактобацилл и *lac*⁺- вариантов кишечной палочки. Однако во многих случаях популяционный уровень этих микроорганизмов может соответствовать общепринятым нормам, но при этом сопровождаться увеличением популяций отдельных условных патогенов, а также появлением симптомов дисфункций пищеварительного тракта или других отклонений от гомеостаза. В таких случаях нужно помнить, что дисбиотические расстройства затрагивают не столько количественную характеристику нормобиоценоза, сколько качественную. Появление в кишечнике увеличенных популяций условно-патогенной флоры, особенно аэробной, свидетельствует об ослаблении активности и, в первую очередь, защитных свойств индигенного анаэробного компонента нормофлоры. В такой ситуации и тактика лечения должна быть направлена не только на элиминацию инфекционных микроорганизмов. Особое внимание следует уделить восстановлению защитных свойств анаэробной сахаролитической микробиоты.

Унифицированная классификация дисбиозов в настоящее время отсутствует. Наиболее часто в педиатрических клиниках используется микробиологическая классификация дисбиозов, предложенная И.Б. Куваевой и Л.С. Ладодо (табл. 3) и клиническая классификация А.Ф. Билибина (табл. 4).

Рассматривая проблему дисбиозов, следует особо остановиться на современных методах восстановления микроразнообразия микробиоты.

Несмотря на расширение разнообразных предложений, касающихся восстановления нормофлоры, наиболее признанными средствами поддержания и коррекции эндомикробиоты человека являются пробиотики.

С тех пор, как И.И. Мечников предложил использовать специальные молочнокислые бактерии для оздоровления микрофлоры кишечника, прошло уже около 100 лет, однако идея ученого не утратила своей актуальности и в настоящее время. Работы И.И. Мечникова положили начало развитию нового направления в медицине, получившего название бактериотерапии. Особый интерес к бактериотерапевтическим методам лечения возник после вступления медицины в эру антибиотиков, когда чрезмерное увлечение клиницистов иде-

ей уничтожения инфекционных патологий, привело не только к обострению проблемы инфекций за счет увеличения агрессивных свойств патогенной и условно-патогенной микрофлоры, но и заставило с большим вниманием относиться к значимости нормоаутофлоры человека и необходимости ее сохранения.

В Украине бактериотерапевтические препараты (первоначально под названием «зубиотики») появились в начале 70-х годов прошлого столетия. Это были одно-, двухштаммовые препараты, содержащие лиофилизированную биомассу клеток *coli*-бактерий, бифидобактерий и лактоацилл и часто применяемые еще и в настоящее время для коррекции дисбиозов: колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин, бификол.

В последние годы ассортимент пробиотиков заметно расширился, в основном за счет препаратов зарубежного изготовления. С одной стороны это обеспечивает все более возрастающие потребности клиники в антидисбиозных препаратах, но с другой стороны, активная реклама пробиотиков при отсутствии достаточной информации об особенностях

их состава и фармакологических свойств вызывает опасность ошибок при назначении препаратов и появления нежелательных побочных эффектов. Особо настораживает увеличение количества пробиотиков, содержащих в своем составе нетипичные для нормофлоры человека или условно-патогенные микроорганизмы (спороносные аэробные бактерии, дрожжи, энтерококки, аэрококки, эшерихии и др.).

Следует учитывать, что пробиотикотерапия является методом искусственного заселения биотопов человека специальной микрофлорой. Поэтому введение в организм, особенно больного ребенка и на фоне иммунодефицита, атипичной или потенциально патогенной флоры может приводить к непредсказуемым инфекционным осложнениям. Здесь необходимо отметить, что основная причина широкого клинического применения пробиотикотерапии, особенно в педиатрии, заключается не только в ее антидисбиозной эффективности, но и в признании данного метода, как одного из наиболее безвредных в современной медицине. Вместе с тем, препараты, содержащие атипичные или условно-патогенные микроорганизмы, не могут быть отнесе-

Таблица 3

Микробиологическая классификация дисбиоза толстой кишки

I ст. - латентная фаза	II ст. - пусковая фаза	У детей старшего возраста	III ст. - фаза растормаживания и агрессии микробных ассоциаций
Количество клеток бифидобактерий и лактоацилл снижается на 1-2 порядка. Популяция полноценных эшерихий снижается до 80%. Отмечается размножение отдельных условно-патогенных микробов до 10^3 /г. Анаэробы продолжают превалировать над аэробами. Дисфункции кишечника в большинстве случаев не выявляются.	Выраженный дефицит защитной флоры. Заметно снижается концентрация полноценных эшерихий. Появляются в значительных концентрациях (10^4 - 10^5 /г) условно-патогенные микроорганизмы. Функциональные расстройства пищеварения выражены неочетливо.	Резкое нарастание концентрации микроорганизмов с признаками агрессии выявляются до 10^5 - 10^6 /г и выше ассоциаций условно-патогенной микрофлоры. Полноценные эшерихии замещаются условно-патогенными энтеробактериями. Отмечаются расстройства моторной, всасывающей и ферментовыделительной функций кишечника.	Наблюдается глубокий дисбаланс количественного и качественного состава биоценоза, что сопровождается накоплением энтеротоксинов, цитотоксинов и других факторов эндогенной интоксикации. Наряду с высокой концентрацией клеток потенциальных патогенов, находящихся в ассоциациях, возможно выявление безусловных патогенов возбудителей острых кишечных инфекций. Выявляются серьезные функциональные расстройства пищеварительной системы и нарушение нутритивного статуса

Таблица 4

Клиническая классификация дисбиозов

Степень дисбиоза	Клиническая форма	Характеристика дисбиотических изменений
I	Латентная (субклиническая, компенсированная)	Протекает компенсированно. Незначительные изменения в составе кишечной микрофлоры не сопровождаются видимым патологическим процессом.
II	Местная (локальная)	Протекает субкомпенсированно. Бактериологически выявляется снижение концентрации сахаролитических анаэробных симбионтов и увеличение популяционного уровня условно-патогенных микроорганизмов. Имеют место локальные воспалительные процессы.
III	Декомпенсированная (распространенная, генерализованная)	Процесс протекает на фоне значительного снижения общей резистентности организма, что может приводить к бактериемии, генерализации процесса, поражению различных паренхиматозных органов с формированием метастатических воспалительных очагов и развитию интоксикации.

ны к достаточно безопасным. Поэтому состав многих современных пробиотиков должен настораживать врача-педиатра и нацеливать на осторожное их применение. Особенно это касается больных с иммунными нарушениями, поскольку в ослабленном организме даже самый слабовирусный микроорганизм способен вызвать серьезные побочные эффекты инфекционного характера.

Несмотря на то, что в состав пробиотиков вводят авирулентные штаммы энтерококков, эшерихий, аэрококков, аэробных бацилл, дрожжей и других представителей факультативной или случайной для нормомикроэкосистем человека флоры, необходимо помнить о подчинении жизни микроорганизмов общобиологическим законам, главным из которых является стремление любого микроорганизма сохранить свою популяцию, а также оптимизировать и расширить сферу ее обитания. Попадая в пищеварительный тракт, плотно заселенный микрофлорой, в том числе близкородственной, экзогенный авирулентный микроорганизм, особенно аэробный, способен достаточно быстро приобретать плазмидные признаки агрессии от других потенциальных патогенов своего или филогенетически близкого вида и пополнять популяцию дисбиозной флоры. Очевидно с этим связано и ограничение в последние годы применения *colI*-содержащих пробиотиков (колибактерин, бификол и др.), поскольку при этом зачастую отмечается увеличение популяции гемолитических вариантов кишечной палочки и наблюдается угнетение иммунной системы [34].

Учитывая накопленные знания в области биологии нормофлоры человека, несложно придти к заключению, что пробиотикотерапия будет оказывать наиболее высокий антидисбиозный эффект без опасности развития побочных реакций лишь в том случае, когда будет направлена на восстановление и усиление наиболее физиологичной для организма человека группы анаэробных сахаролитических бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*, составляющих, как уже отмечалось ранее, 90 - 99% всей аутофлоры здорового человека и никогда не вызывающей отрицательные эффекты. Все остальные микроорганизмы, несмотря на их удивительное многообразие, являются сопутствующей или случайной микрофлорой, восстановление которой происходит самостоятельно после нормализации состава и активности индигенной флоры, в том числе ее саморегулирующей функции. Поэтому искусственное увеличение уровня аэробного компонента аутофлоры вопреки эволюционно сформировавшимся межпопуляционным микробным соотношениям является не только нецелесообразным, но и опасным, поскольку приведет к углублению дисбиотических расстройств и может явиться причиной инфекционных осложнений.

Таким образом, об абсолютной безопасности пробиотикотерапии можно утверждать лишь в том случае, когда используемый бактериотерапевтический препарат включает только наиболее дружелюбную для человека микрофлору, к которой относятся аспорогенные анаэробные сахаролитики из родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*.

Если проанализировать 30-летнюю эволюцию достижений в области создания пробиотиков, то уже можно выделить 6 поколений этих препаратов (табл. 5).

Среди пробиотиков первых пяти поколений в течение длительного времени наибольшей популярностью пользовались созданные одними из первых бифидумбактерин и лактобактерин. Несмотря на недостаточно высокую эффективность из-за многоштабного состава, эти пробиотики являются совершенно безвредными для организма ребенка. Пробиотики, содержащие атипичную для человека флору (*Bacillus*, *Aerococcus*, *Saccharomyces* и др.), а также условно-патогенные бактерии (*E. coli*, *S. faecium*), несмотря на актив-

ную рекламу, с большей осторожностью используются в педиатрии.

Не нашли пока широкого применения и синбиотики, содержащие помимо пробиотической флоры, пребиотики и биологически активные нутриенты. Очевидно это связано с низкой концентрацией в препаратах как живых клеток, так и добавок, что является причиной их недостаточной эффективности.

Особого внимания заслуживают мультипробиотики. Эти бактериотерапевтические средства последнего поколения созданы в Украине и уже получили высокую оценку клиницистов различной специализации.

Основным отличием мультипробиотиков группы «Симбитер» от бактериотерапевтических средств предыдущих поколений является приближение их состава и свойств к индигенной части естественных микробиоценозов открытых биологических систем человека, которые, как известно, отличаются поликомпонентностью, широким спектром биологических активностей и взаимовыгодными (мутуалистическими) межпопуляционными отношениями. С помощью специальных методов из биотопов здоровых людей, в том числе детей различного возраста, изолировались биологически активные штаммы физиологичной нормофлоры, в первую очередь различные виды бифидобактерий, лактобацилл и пропионовых кислотных бактерий, а на их основе конструировались поликомпонентные симбиозы, функционирующие как единый многоклеточный организм, жизнеспособность и стабильность которого поддерживается взаимовыгодными метаболическими и энергетическими механизмами регуляции.

Необходимо отметить, что разработка метода конструирования пробиотиков в виде прочных мутуалистических мультисимбиозов является значительным прогрессом в области совершенствования средств бактериотерапии. При получении других комбинированных пробиотиков отдельные монокультуры просто смешиваются в определенных соотношениях при соблюдении единственного условия - отсутствия антагонизма между отдельными компонентами. Такие комбинации штаммов, выращенные в стандартных лабораторных условиях, являются не правилом, а исключением из жизни микроорганизмов. Попадая в биотопы человека с жесткими условиями конкуренции с другой, хорошо адаптированной микрофлорой, они или погибают, преобразуясь в пищевой субстрат для других микроорганизмов, либо значительно снижают свою активность.

Только в виде взаимовыгодных микробных консорциумов, в которых партнеры-симбионты, суммируя свою функциональную активность, поддерживают жизнь всего сообщества в целом, как единого организма, пробиотическая микрофлора способна заселять оптимальные для нее экологические ниши, вытесняя из них случайную микрофлору.

Мультипробиотики группы «Симбитер» состоят из 14 - 25 штаммов лечебных бактерий с различным механизмом биологических активностей, концентрирующихся в препаратах, с синергизмом наиболее важных из них.

В частности вызывает интерес высокая антагонистическая активность симбитера в отношении широкого круга патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Candida*, *Jersinia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Campylobacter* и др.). При этом препарат не оказывает ингибирующего воздействия на представителей индигенной микрофлоры.

Одним из наиболее важных свойств мультипробиотика является способность адгезировать на эпителиальных клетках человека, что свидетельствует о возможности данной микрофлоры включаться в состав защитных биопленок и усиливать их функциональную активность.

Характеристика пробиотиков различных поколений

Поколение	Пробиотики	Состав	Количество штаммов	Концентрация клеток, КОЕ/дозе
I	Пробиотики на основе монокультур облигатной или факультативной нормофлоры кишечника:			
	Бифидумбактерин	<i>B. bifidum</i>	1	10 ⁹
	Колибактерин	<i>E. coli</i>	1	10 ⁹
	Лактобактерин	<i>L. fermentum</i> или <i>L. plantarum</i>	1	10 ⁸
II	2-4-х компонентные пробиотики на основе облигатной или факультативной нормофлоры кишечника:			
	Бификол	<i>B. bifidum</i> , <i>E. coli</i>	2	10 ⁸
	Бифиформ	<i>B. longum</i> , <i>S. faecium</i>	2	10 ⁷
	Линэкс	<i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>S. faecium</i>	3	10 ⁷
Капсулы йогурта	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i>	4	10 ⁹	
III	Пробиотики на основе нетипичных для нормофлоры микроорганизмов:			
	Бактисубтил (Флонивин БС)	<i>B. cereus</i>	1	10 ⁹
	Биоспорин	<i>B. subtilis</i> , <i>B. licheniformis</i>	2	10 ⁹
	Энтерол-250 А-бактерин (Аэробакт)	<i>Saccharomyces boulardi</i> <i>Aerococcus viridans</i>	1 1	10 ⁷ 10 ⁸
IV	Синбиотики (комбинация пробиотиков и пребиотиков:			
	Витабаланс-3000	<i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i>	2	10 ⁸
	Экстралакт	<i>L. acidophilus</i>	1	10 ⁸
Бифилакт-экстра	<i>B. bifidum</i>	1	10 ⁸	
V	Препараты на основе рекомбинантных генноинженерных штаммов:			
	Субалин	<i>B. subtilis</i>	1	10 ⁹
VI	Мультипробиотики:			
	Симбитер	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Lactococcus</i>	14	10 ⁹
	Симбитер концентр. Симбитер-2	- « - - « -	14 25	10 ¹³ 10 ¹²

Поскольку в состав симбиота отобраны бактерии, резистентные к желудочному соку, пищеварительными ферментам, желчи, лизоциму, фенолу, они обладают преимуществами по сравнению с другой микрофлорой, попадающей в организм *per os*, при прохождении через проксимальные отделы пищеварительного тракта. Вместе с тем, разработаны и успешно используются методы ректального и интравагинального применения симбиота.

Большую ценность представляет витаминизирующая способность симбиота. Известно, что дисбиозы, как правило, сопровождаются гипо- и авитаминозами за счет снижения витаминизирующей активности нормофлоры, потребления значительной части витаминов дисбиотическими микроорганизмами и нарушения процессов всасывания. Бактерии симбиота являются активными продуцентами витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, К и др.

Кроме того, многокомпонентная симбиотическая ассоциация содержит широкий набор ферментов, метаболизирующих белки, липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты и другие компоненты пищи и участвует за счет этого в пищеварительной функции аутомикрофлоры макроорганизма. Продуцируемые бактериями симбиота экзополисахариды, усиливают адгезивные свойства клеток и повышают иммуностимулирующее свойство препарата.

Природная антибиотикорезистентность бактерий мультипробиотика и неспособность передавать это свойство другим микроорганизмам позволяет его применять в период антибактериальной терапии.

Мультипробиотики группы симбиот производятся в «живой» форме (без лиофилизации, требующей 8 - 10-часовой реактивации клеток). Поэтому он начинает проявлять свое действие сразу же после введения в организм. Благодаря многофункциональности мультипробиотиков, отпадает необходимость назначения больным сразу нескольких бактериотерапевтических средств с более ограниченными составом и спектром биологических активностей.

Важной особенностью симбиота является возможность его применения в качестве заквасочного материала для приготовления в домашних условиях лечебно-профилактического кисломолочного продукта «Симбивит». Это обусловлено способностью клеток симбиота активно размножаться в молоке и преобразовывать его в кисломолочный продукт с приятными вкусовыми качествами и сметанообразной консистенцией. В продукте концентрируется до 2 - 3 млрд/мл активных пробиотических клеток, а также продуктов их метаболизма (витамины, полисахариды, органические кислоты, аминокислоты, энзимы и др.). Высокая эффективность бактериотерапии симбивитом подтверждена клинически [35, 36, 37, 38].

В настоящее время мультипробиотики группы «Симбивит» уже признаны как универсальные препараты для профилактики и устранения дисбиозов различной степени тяжести у детей и взрослых всех возрастов. Препараты обладают антидиарейными свойствами, восстанавливают моторную функцию кишечника при запорах, уменьшают явление метеоризма. Включение симбиота в комплексную терапию больных с инфекционными патологиями различной этиологии и локализации, аллергиями, ферментопатиями, воспалительными заболеваниями кишечника, анемиями, иммунодефицитами, способствует повышению эффективности лечения и более быстрому клиническому выздоровлению. Мультипробиотики эффективно применяют в неонатологии для направленного формирования нормофлоры у новорожденных, особенно из группы риска; в акушерско-гинекологической практике для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний и нормализации дисбиотических расстройств, особенно у беременных; в хирургии

- с целью предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений и др.

Создание группы мультипробиотиков Симбивит предусматривало обеспечение медицины препаратами, способствующими формированию, поддержанию и нормализации здоровой эндоэкологии на всех этапах онтогенеза человека, охватывая проблемы поддержания микробиологического здоровья женщины, направленного формирования физиологичной микрофлоры у новорожденных и сохранения нормобиоценоза на протяжении всей последующей жизни.

Появление нового поколения пробиотических препаратов снимает многие дискуссионные вопросы в проблеме пробиотикотерапии. В частности, это касается дозировки препаратов, возможности появления побочных эффектов, особенно у детей грудного и раннего возраста. Следует отметить, что данные вопросы возникли главным образом из-за расширения использования в педиатрии пробиотиков, содержащих в своем составе условно-патогенные или атипичные для нормофлоры человека микроорганизмы, а также наличия в составе многих препаратов отдельных компонентов сред культивирования или биологически активных добавок, которые могут вызывать аллергические реакции или другие отрицательные эффекты у детей, особенно с ослабленной иммунологической реактивностью организма.

Как уже отмечалось, бактериальную основу симбиота составляют наиболее физиологичные для организма человека любого возраста бактерии, не способные оказывать отрицательные воздействия независимо от дозы. Кроме того, в препараты не вводятся никакие дополнительные ингредиенты. В них содержится только биомасса клеток пробиотических бактерий и их физиологически ценные метаболиты (витамины, полисахариды, органические кислоты и др.).

Незначительные и кратковременные аллергические проявления могут в отдельных случаях наблюдаться только у детей первого года жизни при колонизации их биотопов большим количеством грамотрицательной флоры, массивное разрушение клеток которой при воздействии пробиотика приводит к высвобождению липополисахарида, что индуцирует неадекватные, но быстропроходящие иммунные реакции, не требующие отмены препарата.

При восстановлении эндоэкологии очень важно различать специфику пробиотикотерапии и лечения другими медикаментозными средствами, в первую очередь антимикробными препаратами. Любое высокоактивное антимикробное средство предназначено для тотального или в определенной степени селективного уничтожения микрофлоры. Его эффективность проявляется достаточно быстро, а отрицательные реакции, которые вызываются большинством современных антибиотиков, могут наступить значительно позже и даже во многих случаях рассматриваться как самостоятельное заболевание. В отличие от этого, основной задачей пробиотикотерапии является не уничтожение микрофлоры, а приведение в норму оптимальных, физиологичных для макроорганизма межпопуляционных соотношений с восстановлением инфраструктуры расселения микроорганизмов по специфичным для них экологическим нишам, то есть возвращение макроорганизму здоровых микробиоценозов и их функциональной активности.

Поэтому рациональное сочетание антибиотико- и пробиотикотерапии сможет нивелировать многие современные проблемы, связанные с частыми рецидивами болезни, побочными эффектами медикаментозной терапии и др.

Профилактический прием мультипробиотиков имеет большое значение не только при назначении антибактериальной терапии, но также при приеме гормональных, иммунодепрессивных, слабительных, обволакивающих и других

дисбиозных средств. Пробиотикопрофилактика особо показана часто болеющим детям, беременным женщинам, новорожденным и др.

Хотелось бы отдельно остановиться на вопросе, касающемся назначения пробиотиков в зависимости от результатов бактериологического исследования фекалий. Среди многих практических врачей сложилось ошибочное мнение (очевидно из-за необходимости этиологической расшифровки инфекционных патологий при назначении антибиотикотерапии), что в каждом индивидуальном случае нужно обязательно назначать только тот пробиотик, который содержит микроорганизмы, недостающие в биотопе, исходя из результатов микробиологических анализов. Поэтому при недостатке бифидобактерий, как правило, назначается прием бифидумбактерина, а при дефиците лактобацилл - лактобактерина и т.д. Характерно, что во многих случаях при этом регистрируется улучшение бактериологических показателей, что убеждает лечащего врача в правомерности выбранной им тактики восстановления нормобиоценоза. Однако получаемые при этом положительные результаты преимущественно носят временный и обманчивый характер, ограниченный периодом приема пробиотика и возможностью высева из фекалий его клеток, которые в основном пополняют спектр просветной транзитной микрофлоры и быстро элиминируются из кишечника. Необходимо иметь в виду, что снижение концентрации хотя бы одного компонента защитной сахаролитической флоры свидетельствует о нарушении состава и свойств ее популяции в целом, поскольку все группы индигенных бактерий функционируют на основе взаимовыгодных симбиотических связей как между собой, так и с макроорганизмом. Бактериологические посева могут регистрировать снижение концентрации клеток одной группы микроорганизмов, но не учитывают неизбежное при этом ослабление активности других видов, которое в дальнейшем обязательно приведет к общему уменьшению популяций всех физиологических бактерий и разрушению их симбиоза. Проблема заключается еще и в том, что пробиотическая микрофлора, особенно содержащаяся в моно- или в двух-, трехкомпонентных препаратах, доходит до толстокишечного биотопа в ослабленном состоянии и включение ее в состав биопленки за счет вытеснения и замещения других, более активных микроорганизмов, практически невозможно.

Вместе с тем, наиболее важная функция эффективных пробиотиков заключается не в заместительной терапии, а в формировании в биотопе биологических условий, способствующих восстановлению собственной индигенной флоры каждого отдельного индивидуума. Этот процесс протекает в несколько этапов. Вначале осуществляется санация пищеварительного тракта от активной полостной потенциально патогенной микрофлоры, ее метаболитов и ферментов за счет накопления в биотопе ингибиторов роста, конкуренции за лимитируемые пищевые ингредиенты, изменения физико-химических параметров среды (рН, редокс-потенциала и др.), активации иммунной системы и т.д. Следствием данных изменений в просвете кишок является постепенное ослабление и тех патогенов, которые включились в состав приэпителиальной биопленки. Одновременно активизируются пристеночные индигенные физиологические бактерии, приобретающие при этом селективные преимущества и активно включающиеся в конкуренцию с вредной микрофлорой, вытесняя ее из состава биопленки. И только после этого поступающая (при продолжении курса пробиотикотерапии) в уже частично оздоровленный кишечник пробиотическая флора способна себе расчистить путь к биопленке, но очевидно редко образует с эпителием прочные лиганд-рецепторные связи. Это скорее всего может происходить только при массивном отмирании индигенной флоры вследствие антибио-

тикотерапии или других мощных дисбиозных воздействий на нормофлору, что приводит к освобождению рецепторов на эпителии. Тогда активная антибиотикорезистентная пробиотическая флора может включиться в состав аутобиоценоза и выполнять его функции. В других ситуациях биологически активные клетки мультипробиотика после оздоровления среды кишечника могут прикрепляться к крайнему слою приэпителиальной биопленки за счет неспецифической адгезии, образуя дополнительный защитный слой, который, с одной стороны обеспечивает длительное функционирование пробиотической флоры в макроорганизме, а с другой стороны - усиливает родственную микрофлору аутобиоценоза за счет поддержания стабильности ее состава и свойств.

Поэтому введение в состав мультипробиотиков последнего поколения всех основных групп физиологической аутофлоры человека в виде многовидового симбиоза способствует не только расширению спектра пробиотических активностей препарата, но и более эффективному восстановлению состава и функций поликомпонентного ауто-симбиоза макроорганизма.

В связи с вышеизложенным, нельзя не остановиться еще на одном дискуссионном вопросе, обусловленном ошибочностью представлений отдельных практиков и ученых, связывающих развитие толстокишечного кандидомикоза с приемом кислотосинтезирующих пробиотиков. Важность данного вопроса усиливается достаточно широким распространением кишечных микозов, трудностью их лечения, особенно у иммунодефицитных больных и высоким риском генерализации процесса. В этой связи следует отметить, что, во-первых, несмотря на достаточно высокую килоторезистентность дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в анаэробных условиях толстой кишки эти микроорганизмы не способны использовать органические кислоты, синтезируемые сахаролитической анаэробной флорой, в качестве питательного субстрата, поскольку в такой ситуации они сами обеспечивают свою жизнедеятельность за счет сбраживания углеводов и синтеза органических кислот, а оптимальным значением рН для их развития является 7,0 - 7,4.

Во-вторых, сахаролитические анаэробы (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*) являются активными конкурентами *Candida*, поскольку для их энергетического метаболизма необходимы одни и те же питательные субстраты (преимущественно сахара).

В-третьих, многие штаммы лактобацилл, бифидобактерий и пропионовокислых бактерий синтезируют антикандидозные метаболиты.

В-четвертых, выявление при микробиологических исследованиях фекалий дрожжеподобных грибов в концентрации до 10^4 КОЕ/г без выраженных клинических симптомов еще не является показателем развития кандидомикоза, поскольку в кишечнике может содержаться большое количество транзитных дрожжей, поступающих с пищевыми продуктами.

Нужно обратить внимание также на тот факт, что до 99% толстокишечного биоценоза здорового ребенка составляют сахаролитические анаэробы, основным продуктом метаболизма которых являются органические кислоты, подкисляющие среду кишечника. Это является одним из наиболее важных факторов, способствующих ограничению роста многих условно-патогенных микроорганизмов; инактивации вредных, в том числе канцерогенных ферментов; предупреждению всасывания токсичных метаболитов, в частности аммиака и при этом, нужно заметить, не отмечается избыточный рост дрожжеподобных грибов. Данная микрофлора, обладая по сравнению со многими бактериальными патогенами более высокой килоторезистентностью, медленнее элиминируется из кишечника, однако после полного восстановления состава и функций нормобиоценоза концентрация дрожжей не превышает нормы.

Исходя из изложенных фактов, следует вывод, что, поскольку кандидомикоз является одним из проявлений дисбиоза, основная тактика его лечения должна в первую очередь основываться на восстановлении состава и конкурентных свойств доминантной нормофлоры кишечника. Пробиотикотерапия может сочетаться с приемом антимикотических препаратов, а при анализе результатов лечения нужно учитывать наличие в рационе больного дрожжесодержащих или дрожжестимулирующих продуктов питания.

Рассматривая проблему коррекции дисбиозов, следует затронуть еще один широко обсуждаемый в последние годы подход к восстановлению нормофлоры. Это применение пребиотиков, представляющих собой ростстимулирующие (бифидогенные) вещества, способные селективно увеличивать в кишечнике популяционные уровни физиологичных бактерий, в первую очередь бифидофлоры.

R. Gibson, предложивший термин «пребиотики», считает, что к этой группе следует относить вещества, не гидролизующиеся и не абсорбируемые в верхних отделах пищеварительного тракта; они должны являться селективным субстратом одного или нескольких видов полезной микрофлоры кишечника за счет стимуляции их роста и/или метаболической активности, вследствие чего улучшать состав кишечной микрофлоры, а следовательно и здоровье хозяина [39].

Наиболее популярными пребиотиками являются фруктоолигосахариды, в первую очередь, лактулоза (дуфулак, нормазе, портолак и др.).

Поскольку пищеварительная система человека не синтезирует собственные ферменты, способствующие гидролизу и абсорбции фруктоолигосахаридов, эти вещества в нативном виде поступают в кишечные локусы, заселенные микрофлорой и ферментируются отдельными ее видами. Ранее предполагалось, что ферменты, метаболизирующие лактулозу и другие фруктоолигосахариды содержатся только в клетках бифидобактерий, но позже было установлено наличие таких энзимов у лактобацилл, энтерококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Очевидно, что такие ферменты могут синтезировать и многие другие сахаролитические микроорганизмы. В частности, если учесть данные об увеличении при приеме лактулозы концентрации масляной кислоты (наряду с молочной, уксусной и пропионовой), то можно сделать вывод, что лактулоза активизирует рост бактерий рода *Clostridium*. По всей вероятности основной эффект при применении лактулозы и других фруктоолигосахаридов заключается не столько в увеличении популяции бифидобактерий и других полезных сахаролитиков, как в увеличении кислотосинтезирующей способности большинства имеющихся в кишечнике углеводсбраживающих микроорганизмов за счет обеспечения их дополнительным источником углеводов. В результате происходящего при этом закисления среды кишечника наблюдается обусловленное этим его частичное оздоровление.

Однако, учитывая способность лактулозы и других пребиотиков увеличивать в кишечном биотопе популяции не только полезных бактерий, но и отдельных потенциальных патогенов, к ее применению в виде монотерапии очевидно нужно подходить достаточно осторожно, несмотря на большое количество данных о положительных эффектах пребиотиков. При применении лактулозы необходимо учитывать роль данного углевода, как осмотического слабительного, что ограничивает его применение при диареях, особенно связанных с синдромом избыточной колонизации тонкой кишки, поскольку прием лактулозы будет способствовать усложнению данного патологического состояния за счет активации заселившей проксимальный отдел кишечника

углеводсбраживающей микрофлоры и всех связанных с этим последствий.

На наш взгляд более рациональным является применение лактулозы и других пребиотиков в сочетании с пробиотическими препаратами. Это позволит предупредить возможные отрицательные эффекты лактулозы за счет дополнительного увеличения популяций индигенной физиологичной микрофлоры пробиотическими микроорганизмами.

То же самое следует отметить и в отношении других средств, достаточно широко используемых в настоящее время в терапии больных с дисбиозами: энтеросорбентов, регуляторов моторики, ферментных препаратов, иммуностимуляторов и др. Включение в комплекс лечебных мероприятий наряду с использованием этих препаратов активных мультипробиотиков будет способствовать повышению эффективности лечения и снижению частоты рецидивов болезни.

Необходимо также уделить некоторое внимание терминологии, используемой в настоящее время для обозначения различных антидисбиозных средств. Согласно еще недавно общепризнанному определению (Fuller R., 1989), пробиотики - это препараты из живых микроорганизмов, оказывающие при введении в организм хозяина благотворный эффект за счет коррекции кишечной микрофлоры. В последние годы предпринимаются многочисленные попытки объединить под термином «пробиотики» не только препараты из живых микроорганизмов, но также биотерапевтические средства на основе убитой микрофлоры, структурных компонентов ее клеток или метаболитов, продукты микробного или иного происхождения, стимулирующие рост и активность нормофлоры человека, а также продукты функционального питания. По-нашему мнению использование такого толкования термина «пробиотики» может внести больше путаницы, чем упорядочения, поскольку многие из указанных средств антидисбиозной терапии заметно различаются по механизму своего действия на эндомикроэкологию человека. С учетом современного уровня знаний в данной области очевидно целесообразно в отдельную группу выделить бактериотерапевтические препараты на основе живых клеток целебной микрофлоры, оставив за ними термин «пробиотики».

В заключение хочется отметить, что вопросы эндомикроэкологии человека остаются на сегодняшний день в равной степени как актуальными, так и дискуссионными. Однако никто уже не может отрицать значимости микробных популяций, заселивших открытые биологические системы человека и оказывающих огромное влияние на его здоровье. Эволюция аутофлоры человека отчетливо прослеживается в процессе онто- и филогенеза и от степени физиологичности ее формирования в послеродовом периоде в значительной мере зависит здоровье ребенка, как в период новорожденности, так и в дальнейшей жизни.

Многовековая борьба с микроорганизмами не привела к желаемым результатам. Инфекционные патологии на современном этапе занимают второе место в мире по числу летальных исходов. Возрастают агрессивные свойства условно-патогенных микроорганизмов, ранее рассматриваемых в качестве симбионтов человека. Данная ситуация призывает к пересмотру традиционной стратегии и тактики классической медицины, направленной на уничтожение микрофлоры и сконцентрировать больше внимания на восстановлении дружественных взаимоотношений с полезными микроорганизмами, об оздоравливающем воздействии которых уже накоплено огромное количество убедительных данных, а современная наука и клиника располагает достаточными возможностями для возвращения нации микроэкологического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гинекол. - 1995. - № 6. - С. 13-16.
2. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. Учебное пособие. - М., 1999. - 79 с.
3. Шабалов Н.П. Неонатология. - С.-Пб., 1997.
4. Сидорчук И.И. Антагонистическая активность пропионовокислой палочки Шермана и эффективность ее использования в лечении дисбактериозов // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - К., 1991. - 36 с.
5. Бережной В.В., Унич Н.К., Орлюк И.Б. и др. Кишечный дисбактериоз у детей // Перинатол. та педіатр. - 1999. - № 1. - С. 25-30.
6. Бережний В.В., Уніч Н.К., Орлюк І.Б. та ін. Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей. Методичні рекомендації. - К., 2000. - 35 с.
7. Гончарова Г.И., Семенова Л.П., Лянная А.М. и др. Бифидофлора человека, ее нормализующие и защитные функции // Антибиотики и мед. биотехнол. - 1987. - Т. XXXII. - № 3. - С. 179-183.
8. Tissier H. Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique du nourisson. - These de Paris, 1900.
9. Mogo L. Ueber den Bacillus acidophilus n.spec // Jahrb. F. Kinderheilk. - 1900.
10. Квасников Е.И., Нестеренко О.А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. - М.: Наука, 1975. - 389 с.
11. Воробьева Л.И., Ходжаев Е.Ю., Пономарева Г.М. Внеклеточный белок пропионовокислых бактерий ингибирует индуцируемые мутации у штаммов Salmonella typhimurium // Микробиол. - 2001. - Т. 70. - № 1. - С. 39-44.
12. Vorobjeva L.I., Cherdinceva T.A., Abilev S.K., Vorobjeva N.V. Antimutagenicity of propionic acid bacteria // Mutat. Res. - 1991. - V. 251. - P. 233-239.
13. Perez-Chaia A, Zirate G., Oliver G. The probiotic properties of propionibacteria // Lait. - 1999. - V. 79. - P. 175-185.
14. Патент Франции 2741510. А 23 1/29, А 61 К 35/74. Состав усвояемой диеты, способный улучшать биологический баланс бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта. - 30.05.1997.
15. Воробьева Л.И. Пропионовокислые бактерии. - М., 1999. - 300 с.
16. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. Дисбактериозы - актуальная проблема медицины // Вестн. Рос. АМН. - 1997. - № 3. - С. 4-7.
17. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. - С.-Пб., 1998. - 580 с.
18. Румянцев В.Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктол. - 1999. - Т. 9. - № 3. - С. 61-63.
19. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема // Эпидемиол. и инф. бол. - 2000. - № 4. - С. 49-52.
20. Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Журлов О.С., Чертков К.Л. Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей при бактериальной транслокации после иммобилизационного стресса // Журн. микроб., эпидемиол. и иммунол. - 2000. - № 1. - С. 37-41.
21. Бухарин О.В., Билимова С.И., Чертков К.Л. Механизмы выживания энтерококков в организме хозяина // Журн. микробиол. - 2002. - № 3. - С. 100-106.
22. Дехнич А.В., Кречикова А.И., Туркова Л.И., Страчунский Л.С. Энтерококковое носительство и антибиотикорезистентность в отделении выхаживания недоношенных новорожденных // Клинич. микробиол. и антимикробная химиотер. - 2001. - Т. 3. - № 1. - С. 28-38.
23. Зубов Л.А., Богданов Ю.М. Современные проблемы антибиотикорезистентности в педиатрической клинике // Антибиотики и химиотерапия. - 1998. - Т. 43, № 4. - С. 43-49.
24. Milles R.S., Hoskins L.C. // Gastroenterology. - 1981. - V. 81. - № 4. - P. 759-764.
25. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Омельяновский В.В., Мгелиашвили М.В. Принципы выбора антибиотика для лечения гнойно-септических заболеваний в оперативной гинекологии // Акуш. и гинекол. - 2001. - № 3. - С. 6-9.
26. Huebner J., Quaas 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. - 68. - P. 4631-4636.
27. Bergan T. // Herborn. Univ. Seminar Monogr. - 1993. - V. 3. - P. 2025.
28. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. - М., 1998. - Т. 1-3.
29. Смоленская А.З. Дисбактериозы - инфекционные процессы смешанной этиологии // Антибиот. и мед. биотехнол. - 1987. - № 3. - С. 186-190.
30. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Пути совершенствования этиопатогенетической терапии дисбактериозов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1998. - № 5. - С. 96-101.
31. Грачева Н.М. Дисбактериозы и суперинфекции, причины их возникновения, диагностика, лечение // Леч. врач. - 1998. - № 1. - С. 18-21.
32. Грачева Н.М. Клинические особенности различных форм дисбактериозов // Леч. врач. - 1999. - № 2-3. - С. 17-21.
33. Эйнштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника / Метод. рекомендации. - М., 1977.
34. Грачева Н.М., Чупринина Р.М., Мацулевич Т.В. и др. Дифференцированное применение биологических бактериальных препаратов (пробиотиков) при острых кишечных инфекциях вирусно-бактериальной природы в современных условиях / Пособие для врачей. - М., 1999.
35. Отт В.Д., Лисяна Т.А., Мисник В.П. и др. Использование симбионтных бактериальных препаратов («Симбитер») и кисломолочного продукта «Симбивит» в лечебно-профилактическом питании детей с дисбактериозами и желудочно-кишечными заболеваниями // Тр. научно-практ. конф. «Организация питания здоровых и больных детей раннего возраста». - К., 2000. - С. 74-75.
36. Коваленко Г.Б. Эффективность комплексной диетологической и пробиотикотерапии («Симбитер») у детей с важными формами алергодерматозов // Тр. 11-ї конф. Асоціації дитячих лікарів України. - К., 1998. - С. 102-104.
37. Отт В.Д., Мисник В.П., Коваленко Г.Б. и др. Эффективность новых средств диетологической и бактериотерапии детей с хронической диареей и кишечным дисбактериозом // Тр. междунар. конф. - С.-Пб., 1996. - С. 90-91.
38. Шунько Е.Е., Тищенко В.А., Ралдухина Л.Г. та ін. Застосування пробіотика Симбітер для профілактики та корекції порушень мікробіоценозу у новонароджених / методичні рекомендації. - К., 2001. - 20с.
39. Gibson G.R., Roberfroid M.B. // J. Nutr. - 1995. - V. 125. - P. 1401-1412.
40. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology - Baltimore, 1986.
41. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Гуцуляк Р.В. и др. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: метод. реком. - К., 2001. - 28 с.
42. Мартинюк В.Ю., Козачук В.Г., Майструк О.А., Сохно Т.О., Наменко Н.В. Досвід застосування пробіотика «Симбітер» при корекції біоценозу у дітей з церебральним паралічем / Соціальна педіатрія. - К., 2001. - Вип. № 1. - С. 395-398.

Мікроекологічні порушення в дітей та сучасні можливості підвищення ефективності їхньої корекції

В.В. Бережний, С. О. Крамарев, О. Є. Шунько, В. Ю. Мартинюк, Д. С. Янковський, Г. С. Димент

Резюме. Наводяться всебічні та переконливі аргументи на користь назрілого переходу від традиційної боротьби та тактики, спрямованих на знищення мікрофлори, до «мирного співіснування» та дружній взаємодії з цілющою мікрофлорою для підтримання повноцінного мікроекологічного здоров'я населення.

Ключові слова: цілюща мікрофлора, мікробна екологія, ендомікроекологічне здоров'я, діагностика дисбіозів, бактеріотерапія, бактеріотерапевтичні препарати (пробиотики), антибіотики, біологічний дуалізм.

Micro-environmental damage in children and modern capacities of increase efficiency of their correction

V. V. Berezhnoi, S. A. Kramarev, E. E. Shunko, V. Yu. Martyniuk, D. S. Jankovskiy, G. S. Dyment

Summary. Multifaceted and convincing arguments in favour of a long-awaited transition from traditional struggle and tactics of micro-flora destruction towards «peaceful coexistence» and friendly cooperation with healing microflora for the support of fully-fledged micro-environmental public health.

Key words: healing microflora, microbial ecology, endomicro-environmental health, diagnostics of dysbioses, bacterial therapy, bacterial therapeutic medications (probiotics), antibiotics, biological dualism.