



А. Э. Дорофеев, О. А. Рассохина, А. А. Дорофеева
Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Изменения микрофлоры при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника и способы их коррекции

Цель — изучить нарушения микробного пейзажа кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК), болезнью Крона (БК) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) и возможные методы их коррекции.

Материалы и методы. Обследованы 98 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК): 56 (57,1 %) с НЯК и 42 (42,9%) с БК. В качестве группы сравнения обследовано 96 пациентов с СРК. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольца. Изучали количественный и качественный состав облигатной и факультативной кишечной флоры.

Результаты. У всех больных ВЗК выявлены изменения в количестве и составе кишечной микрофлоры. На фоне снижения количества облигатных бактерий у больных НЯК повышались количество и доля представителей факультативной флоры, частота высеваемости клебсиелл, клостридий, стафилококка, энтеробактера, протей, грибов рода *Candida*. При БК также снижались частота высеваемости и доля представителей облигатной флоры, однако чаще высевался протей. У пациентов с СРК выявлены нарушения микробиоценоза кишечника, в основном за счет снижения доли облигатной лакто- и бифидофлоры и повышения уровня цитобактера и грибов рода *Candida*.

Выводы. Изменения кишечного микробиоценоза разной степени выраженности отмечены как у пациентов с ВЗК, так и с СРК, они могут быть скорректированы с помощью эффективного пробиотика «Спазмолака», содержащего штамм *Lactobacillus plantarum* 299v, за счет позитивного влияния на метаболизм, продукцию муцинов, колонизационную резистентность, а также оптимизации иммунного компонента протективной функции слизистого барьера кишечника.

Ключевые слова: микрофлора, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, методы коррекции, пробиотики.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), наряду с функциональной патологией, представляют серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему в связи с неконтролируемым ростом заболеваемости как в мире, так и в Украине в частности [1, 2]. Несмотря на прогресс в изучении патогенеза данных заболеваний, до сих пор остается открытым вопрос о влиянии изменений микрофлоры кишечника на развитие и прогрессирование воспалительного процесса при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона (БК). Состояние микробиоценоза толстой кишки может играть

определенную роль в феномене «висцеральной гиперчувствительности», наблюдаемом у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), при отсутствии значимых морфологических изменений со стороны кишечника [1, 5, 17].

Рост заболеваемости ВЗК в экономически развитых странах связывают с увеличением экологической нагрузки, нарушением характера и режима питания, употреблением рафинированных продуктов, высоким уровнем стресса у жителей мегаполисов. Низкая заболеваемость ВЗК отмечается в странах Азии, Японии, Южной Америке [1, 13]. В Украине показатели распространенности ВЗК отличаются в зависимости от региона. Так, в экологически неблагоприятных

областях с развитой промышленностью частота встречаемости НЯК и БК выше, чем в сельскохозяйственных регионах [4, 13]. В то же время географические отличия в распространенности ВЗК могут свидетельствовать о генетической детерминированности национальных и средовых нарушений микробиома кишечника, играющих ведущую роль в иммунной резистентности при ВЗК [1, 2, 17].

Микрофлора толстой кишки является одним из факторов, определяющих нормальное функционирование слизистого барьера кишечника [1, 2]. Нарушение бактериальной составляющей кишечного микробиома может привести к угнетению метаболической и секреторной активности клеток кишечного эпителия, снижению резистентности слизистых барьеров, изменению метаболизма колоноцитов, повлиять на местный иммунный ответ [5, 17]. Кишечная палочка и бифидобактерии выполняют витаминообразующую функцию, способствуют синтезу незаменимых аминокислот, принимающих непосредственное участие в процессах регенерации слизистой оболочки кишечника [11, 13]. При изменениях микробиоценоза кишечника эти функции микрофлоры нарушаются. Кроме того, при нарушении баланса между анаэробной и аэробной флорой изменяется энергообеспечение колоноцитов [1, 4]. При этом изменяется секреторная функция бокаловидных клеток, снижается синтез муцинов, изменяются их состав и свойства, нарушается соотношение между сульфатированными и несulfатированными гликозамингликанами, что приводит к нарушению защитных свойств слизи и поддерживает дисбактериоз [11]. Изменяется также белковая структура муцинов, что снижает регенерационные возможности слизистой оболочки. Таким образом, нарушения микробиоценоза толстого кишечника у больных ВЗК связаны с изменением трофики колоноцитов, нарушением секреторной функции бокаловидных клеток, процессов пролиферации, дифференцировки и регенерации клеток кишечного эпителия. Воспалительный процесс в кишечнике, вызванный патогенной флорой, ксенобиотиками или аллергенами, стимулирует клетки иммунной системы и поддерживает системный воспалительный процесс [6, 8, 10]. Подтверждением важной роли слизистого барьера кишечника является уменьшение активности заболевания у больных ВЗК после восстановления состава микробиоценоза кишечника и уменьшения кишечной проницаемости [4, 12].

Нарушения в составе микробиоценоза кишечника наблюдаются также при СРК. О важном

значении изменений баланса между представителями микрофлоры кишечника в индукции СРК свидетельствует выделение в классификации СРК особой формы — постинфекционного СРК [1, 3]. Дискутабельным остается вопрос о первичности микробиотических изменений толстого кишечника, приводящих к развитию СРК. С одной стороны, дисбиоз, индуцированный кишечной инфекцией, является триггерным фактором развития СРК. Стойкие нейроиммунные повреждения, возникающие при этом, могут приводить к формированию сенсомоторных дисфункций, обуславливающих симптомы СРК. С другой стороны, значимые нарушения кишечной микрофлоры зачастую возникают на фоне СРК. Изменение вегетативного статуса, висцеральной чувствительности, моторики толстого кишечника в сочетании с изменением состава химуса, лабильностью иммунных систем при СРК способствуют нарушениям в количественном и качественном составе кишечной флоры и изменению ее метаболизма. Кишечный дисбиоз в свою очередь приводит к нарушению метаболизма биогенных аминов, влияющих на перистальтику, секрецию, болевую импульсацию, что усугубляет симптомы СРК [13, 14]. Гиперпродукция серотонина и гистамина бактериями толстого кишечника вызывает образование избыточного количества токсических веществ, усиление моторной активности, изменение вегетативного тонуса, что способствует дальнейшему прогрессированию СРК [13]. Следовательно, дисбиоз кишечника способствует развитию и поддержанию моторно-эвакуаторной дисфункции, свойственной СРК, а кишечная дисфункция является предрасполагающим фактором возникновения кишечного дисбиоза.

Цель исследования — оценить особенности микробного пейзажа кишечника, проанализировать качественный и количественный состав кишечной флоры у больных ВЗК и СРК и возможные методы их коррекции.

Материалы и методы

Обследовано 98 пациентов с ВЗК, из них 56 (57,1%) больных НЯК и 42 (42,9%) — болезнью Крона. В качестве группы сравнения обследовано 96 пациентов с СРК. Диагноз НЯК и БК устанавливали согласно Монреальской классификации, СРК — согласно Римским критериям III [1, 4, 14]. В качестве контрольной группы обследованы 32 практически здоровых добровольца.

Для оценки изменений кишечного микробиоценоза изучали состав облигатной и факультативной кишечной флоры. Забор кала в стериль-

ную посуду проводили утром и в течение 60 мин образцы доставляли в микробиологическую лабораторию. Определяли количество бифидобактерий, лактобацилл и кишечной палочки, ферментативные свойства последней, изучали количественный и качественный состав факультативной флоры (стафилококки и их ферментативные свойства, стрепто- и энтерококки, клостридии, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитобактер, грибы рода *Candida*). Также изучали частоту высеваемости отдельных бактерий.

Полученные результаты обработаны статистическими методами.

Результаты и обсуждение

У всех больных ВЗК выявлены изменения в количестве и составе кишечной микрофлоры (таблица). Как у больных НЯК, так и БК, патогенные микроорганизмы не определялись, а представители облигатной флоры (бифидобак-

терии, лактобациллы и кишечная палочка) высеивались почти у всех пациентов, однако их количество было значительно снижено. У пациентов с БК частота высеваемости *E. coli* была ниже, чем у здоровых лиц, — 33 случая. Ее общее количество и содержание кишечной палочки со слабо выраженными ферментативными свойствами было низким за счет увеличения доли гемолизующей *E. coli* до 50%. У больных НЯК отмечено только снижение количества кишечной палочки. Энтерококки были выделены у 37 пациентов с НЯК ($p < 0,05$), а у пациентов с БК установлено снижение количества энтерококков при 100% высеваемости.

Снижение количества облигатной флоры приводило к уменьшению колонизационной резистентности и увеличению количества факультативных бактерий. Энтеробактер у больных НЯК и БК высеивался достоверно чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$), при этом его количество

Таблица. Состав микрофлоры кишечника у больных ВЗК, СРК и здоровых лиц

Микроорганизм	Показатель	Здоровые лица	СРК	НЯК	БК
Escherichia coli	Частота, %	100,0	100,0	100,0	78,9*#
	Количество, lg КОЕ/г	7,82 ± 0,24	6,55 ± 0,41	6,75 ± 0,61	3,84 ± 0,50*#
Bifidobacterium	Частота, %	100,0	100,0	100,0	100,0
	Количество, lg КОЕ/г	8,72 ± 0,25	6,03 ± 0,53*	7,29 ± 0,71*	8,41 ± 0,69
Lactobacillus	Частота, %	100,0	100,0	96,4	93
	Количество, lg КОЕ/г	6,60 ± 0,14	4,68 ± 0,47*	5,77 ± 0,51*	5,79 ± 0,57
Enterococcus	Частота, %	100,0	100,0	66,1*	100,0#
	Количество, lg КОЕ/г	6,37 ± 0,33	6,98 ± 0,53	7,33 ± 0,63	5,30 ± 0,51
Enterobacter	Частота, %	12,5	29,2*	41,1*	59,5*#
	Количество, lg КОЕ/г	1,11 ± 0,32	1,92 ± 0,12	2,82 ± 0,21*	3,97 ± 0,28*
Staphylococcus	Частота, %	15,6	41,6*	52,0*	21,4*#
	Количество, lg КОЕ/г	2,08 ± 0,30	2,05 ± 0,35	4,41 ± 0,43	2,21 ± 0,18
Klebsiella	Частота, %	9,4	31,3*	42,9*	26,2*#
	Количество, lg КОЕ/г	0,51 ± 0,74	0,99 ± 0,27	3,46 ± 0,32*	3,05 ± 0,61*
Proteus	Частота, %	18,8	15,5	37,5*	47,6*
	Количество, lg КОЕ/г	0,4 ± 0,12	0,55 ± 0,15	2,52 ± 0,25*	2,43 ± 0,27
Citobacter	Частота, %	28,1	21,9	50,0*	—
	Количество, lg КОЕ/г	1,43 ± 0,21	2,66 ± 0,30*	3,12 ± 0,22*	—
Candida	Частота, %	12,5	29,2*	32,1*	23,8*
	Количество, lg КОЕ/г	2,06 ± 0,41	3,36 ± 0,41	3,50 ± 0,35	4,28 ± 0,45*

Примечание. * Различия относительно контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Различия относительно группы больных НЯК статистически значимы ($p < 0,05$).

также достоверно превышало показатель контрольной группы. Частота встречаемости стафилококков у больных НЯК была выше, чем у здоровых лиц, однако их количество достоверно не отличалось, при этом чаще высевались *S. epidermidis*, *S. aureus*. У пациентов с БК частота встречаемости стафилококков была значительно ниже, чем у больных НЯК ($p < 0,03$), однако превышала нормальные показатели ($p < 0,01$). Клебсиеллы высевались достоверно чаще у больных НЯК. При этом у больных БК количество клебсиелл достоверно превышало норму ($p < 0,05$). Частота высеваемости протей у больных НЯК была в 2 раза, а у больных БК — в 2,5 раза выше, чем у здоровых лиц. Количество протей значительно превышало норму ($p < 0,001$). У пациентов с БК количество протей также превышало допустимые значения. У пациентов с НЯК и БК чаще высевался *P. mirabilis*. Цитобактер не высевался у пациентов с БК и был выявлен только у больных НЯК ($p < 0,05$), его количество достоверно превышало нормальные показатели ($p < 0,05$). Грибы рода *Candida* у больных НЯК высевались чаще, чем у здоровых лиц и больных БК ($p < 0,05$), однако их количество при БК несколько превышало нормальные показатели.

Таким образом, на фоне снижения количества облигатных бактерий у больных НЯК повышается количество и доля представителей факультативной флоры, что приводит к нарушению колонизационной резистентности. Повышается частота высеваемости клебсиелл, клостридий, стафилококка, энтеробактера, протей, грибов рода *Candida*. При БК снижается частота высеваемости и доля облигатной флоры. У пациентов с БК реже, чем при НЯК, отмечается наличие стафилококков и клебсиеллы, однако чаще — наличие протей. Это может приводить к нарушениям метаболизма клеток кишечного эпителия, изменять синтез слизи и всасывание, поддерживать воспаление и способствовать развитию более распространенного процесса в толстом кишечнике. Качественные изменения микрофлоры при ВЗК могут стать причиной формирования рефрактерных к медикаментозной терапии клинических типов ВЗК.

У пациентов с СРК отмечено некоторое снижение доли бифидо- и лактобактерий по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). При этом отмечено повышение высеваемости энтеробактера, стафилококков и клебсиеллы, однако доля данных микроорганизмов значительно не отличалась от нормальных уровней. Мы проанализировали не только количественные, но и качественные изменения облигатных бактерий, пре-

жде всего модификации видового состава кишечной палочки. У 29 (30,2%) больных СРК высевалась *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами, а у 34 (35,4%) — гемолизирующие штаммы кишечной палочки, что достоверно превышало норму ($p < 0,01$). Количество *E. coli* с измененными ферментативными свойствами у больных СРК достоверно превышало показатель нормы. Подтипы СРК практически не оказывали влияния на частоту модификации ферментативных свойств кишечной палочки. Только у больных с запорами *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами высевалась несколько чаще, а у пациентов с диареей — гемолизирующие штаммы кишечной палочки. Встречаемость *Citobacter* достоверно не отличалась от нормы, однако его доля была повышена ($p < 0,05$). Количество грибов рода *Candida* у больных СРК было увеличенным по сравнению со здоровыми. Таким образом, у пациентов с СРК имели место нарушения микробиоценоза кишечника, в основном за счет снижения доли облигатной лакто- и бифидофлоры, повышения уровня цитобактера и грибов рода *Candida*, что может быть обусловлено как недостатками пищевого рациона, так и зачастую «бесконтрольным» приемом антибактериальных препаратов.

Изменение состава кишечной флоры наблюдали у всех обследованных больных, что свидетельствует о значимой роли кишечного дисбиоза в развитии и прогрессировании как ВЗК, так и СРК. При НЯК и БК это может способствовать более тяжелому течению и развитию рефрактерных к лечению типов ВЗК.

Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника при данных заболеваниях представляется патогенетически обоснованной. С этой целью используют препараты, содержащие пробиотические культуры микроорганизмов. В их состав входят бактерии, идентичные штаммам, колонизирующим желудочно-кишечный тракт. *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. acidophilus* и *L. salivarius* широко распространены в слизистой оболочке человека на всем протяжении желудочно-кишечного тракта [13, 17]. *L. paracasei* и *L. rhamnosus*, как правило, присутствуют в молочных продуктах, в то время как *L. plantarum* — в ферментированных пищевых продуктах растительного происхождения. Штамм *L. plantarum* 299v содержится в слизистой оболочке кишечника человека. Он способствует снижению транслокации патогенной флоры, улучшению иммунологического статуса слизистой оболочки [2, 18]. Пробиотические препараты могут быть альтернативой антибактериаль-

ных препаратов при лечении и профилактике нарушений микробного состава толстого кишечника при СРК, кишечных инфекций, а также ВЗК [4, 13, 17]. Пробиотический препарат «Спазмолак», содержащий живые лактобактерии штамма *Lactobacillus plantarum* 299v, ингибирует прилипание патогенной кишечной палочки к колоноцитам. *Lactobacillus plantarum* 299v ингибирует рост таких бактерий, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [7, 18]. Инкубация *L. plantarum* 299v в кишечнике способствует повышению колонизационной резистентности за счет улучшения продукции и свойств муцинов, продуцируемых слизистой оболочкой толстой кишки [6, 12]. Исходя из данных, полученных в исследованиях, проведенных в последнее время, можно предположить, что способность пробиотических препаратов ингибировать прилипание патогенных штаммов кишечной палочки к эпителиальным клеткам кишечника опосредована их способностью повышать экспрессию кишечных муцинов [11]. Применение «Спазмолака» предотвращает повышение проницаемости клеток, вызванное кишечной палочкой, способствует уменьшению всасывания токсинов, продуцируемых кишечными патогенами, снижает системный воспалительный ответ, что имеет важное значение при ВЗК [7, 8, 10].

Исследования показали, что «Спазмолак» также является эффективным средством при лечении ВЗК. Его способность ингибировать рост *E. coli* предположительно является основным механизмом воздействия [7, 8, 12]. *Lactobacillus plantarum* 299v демонстрирует благоприятную иммуномодулирующую активность вследствие увеличения синтеза интерлейкина-10 и секреции в макрофагах и Т-клетках, способствуя снижению секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α) [4, 5]. Кроме того, было исследовано воздействие пробиотика на функции иммунитета. В сыворотке крови были измерены уровни иммуноглобулинов А и М и специфических антител к кишечной палочке. У пациентов, которые получали *L. plantarum* 299v и *E. coli*, через 1 нед после колонизации установлены более низкие значения содержания *E. coli* в тонком кишечнике по сравнению с группой пациентов, которым колонизировали только *E. coli*. У пациентов, которым проводили колонизацию *L. plantarum* 299v и *E. coli*, отмечены значительно более высокий общий уровень IgА в сыворотке крови и незначительно повышенный уровень антигенов IgМ и IgА к *E. coli* по сравнению с пациента-

ми, которым колонизировали только *E. coli*. Результаты свидетельствуют о том, что *L. plantarum* 299v конкурирует с *E. coli* в отношении колонизации кишечника и может оказывать воздействие не только на местный (кишечный), но и на системный иммунитет, что имеет важное значение для больных НЯК и БК [16, 18]. При ВЗК отмечается неэффективность регенерационных процессов в слизистой оболочке толстого кишечника, медленное заживление, ухудшение состояния метаболизма слизистой оболочки. Продемонстрировано, что пероральное применение молочнокислых бактерий является эффективным для стимулирования регенерационных процессов, снижения воспаления в слизистой оболочке толстого кишечника [9, 15]. Кроме того, в ходе клинического исследования было показано, что применение «Спазмолака» уменьшает выраженность повреждения и воспаления в кишечнике после наружной лучевой терапии и способствует более быстрому заживлению толстой кишки [16].

Исследования эффективности применения «Спазмолака» при СРК показали, что его использование может привести к снижению до 95 % частоты и выраженности симптомов, наблюдаемых у пациентов, страдающих СРК [14, 15]. При этом у половины пациентов отмечено полное исчезновение симптомов. Высокая эффективность препарата продемонстрирована при СРК с преобладанием диареи. К. Niedzelin и соавт. (2001) оценили эффективность «Спазмолака» по сравнению с плацебо в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании у 40 пациентов, страдающих СРК [14]. Пациенты получали либо препарат в суточной дозе 20 млрд КОЕ (n = 20), либо плацебо (n = 20) в течение 4 нед. В конце исследования все пациенты, получавшие «Спазмолак», сообщили об исчезновении болевого синдрома, являющегося ведущим в клинической картине СРК. В группе плацебо у 16 пациентов болевой синдром сохранился. Присутствуя в организме человека, *L. plantarum* 299v может повышать концентрацию карбоновых кислот в фекалиях и снижать вздутие живота у пациентов с СРК [19].

Испытания *in vitro* показали устойчивость *L. plantarum* 299v к кислотности желудочного сока и желчным солям, то есть они прошли два критических этапа выживания микроорганизмов.

Фармакокинетика препарата и способность *L. plantarum* 299v достигать и колонизировать толстый кишечник человека были изучены в рандомизированном двойном слепом исследовании при участии здоровых взрослых добровольцев.

Первая группа, состоящая из 26 лиц, получала препарат, содержащий штамм *L. plantarum* 299v, в течение 21 дня, вторая группа, состоящая из 22 участников, — плацебо. Штамм обнаруживали в стуле пациентов первой группы в течение всего периода лечения и на протяжении 8 дней после окончания лечения у 5 из 26 пациентов. Это свидетельствует об эффективной колонизации толстого кишечника. В плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании 22 участника принимали ферментированный овсяный напиток, обогащенный *L. plantarum* 299v, или плацебо, в течение 4 нед. *L. plantarum* 299v значительно увеличил количество молочнокислых бактерий в фекальной флоре в течение 1 нед [9]. В ходе исследования был сделан вывод о том, что этот штамм бактерий обладает высокой устойчивостью к желудочной кислоте. Оба штамма *L. plantarum*, которые содержатся в кишечнике человека, — 299 и 299v оказались эффективными колонизаторами кишечника человека в экспериментальных условиях. Эти штаммы и 17 других штаммов *L. plantarum* были протестированы на способность прилипать к клеткам толстого кишечника человека HT-29. Штаммы *L. plantarum* 299 и 299v и девять других штаммов, в том числе все 6 штаммов, принадлежащих к той же генетической подгруппе, что и *L. plantarum* 299 и 299v,

прилипали к клеткам HT-29 таким образом, что метил- α -D-маннозид мог их ингибировать [2, 9]. Штаммы *L. plantarum* 299 и 299v прилипали к только что изолированным энтероцитам ободочной и подвздошной кишки человека, однако метил- α -D-маннозид существенно не ингибировал связывание. Несмотря на то, что все штаммы *L. plantarum* в данном исследовании продемонстрировали прилипание к слизистой оболочке кишечника, только штаммы 299 и 299v обладали устойчивостью к ингибированию данной адгезии и, следовательно, являлись более эффективными [6, 8]. Таким образом, для *L. plantarum* была установлена маннозо-специфическая адгезия, являющаяся высокоспецифичной в процессе колонизации кишечника.

Выводы

Изменения кишечного микробиоценоза разной степени выраженности наблюдаются как у пациентов с ВЗК, так и с СРК и могут быть скорректированы с помощью эффективного пробиотика «Спазмолак», содержащего штамм *L. plantarum*, за счет положительного влияния на метаболизм, продукцию муцинов, колонизационную резистентность, а также оптимизации иммунного компонента протективной функции слизистого барьера кишечника.

Список литературы

1. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника. — Горловка: Ліхтар, 2010. — 532 с.
2. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника: Рук-во по диагностике и лечению. — СПб: Спецлит-ра, 2007. — 238 с.
3. Bazzocchi G. et al. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome // Dig. Liver Dis. — 2002. — Vol. 34, N 2. — P. S48—S53.
4. Cummings J.H. et al. Intestinal bacteria and ulcerative colitis // Curr. Iss. Intest. Microbiol. — 2003. — Vol. 4, N 1. — P. 9—20.
5. Garcia Rodriguez C. Toll-like receptor 4 dependent pathways as sensors of endogenous «danger» signals. New evidences and potential therapeutic targets // Immunologia. — 2007. — Vol. 26, N 4. — P. 210—215.
6. Guidelines for the Evaluation of probiotics in food: Joint FAO/WHO Working Group meeting. — London; Ontario, Canada, 2002. — 101 p.
7. Hopkins M.J. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with Clostridium difficile infection // J. Med. Microbiol. — 2002. — Vol. 51, N 5. — P. 448—454.
8. Kagnoff M.F. Defending against enteric infections // Gut. Ecology. — 2002. — P. 156—159.
9. Kalliomaki M. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2003. — Vol. 361, N 9372. — P. 1869—1871.
10. MacDonald T. The host response to the normal intestinal flora: Summary and observations // Gut. Ecology. — 2002. — P. 66—69.
11. Mack D.R. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 827—833.
12. Mack D.R. et al. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression // Am. J. Physiol. — 2009. — Vol. 276, N 4. — P. G941—G950.
13. Marteau P. et al. Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88, suppl. 1. — P. S51—S57.
14. Niedzelin K. et al. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299v in patients with irritable bowel syndrome // Eur. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 1—5.
15. Nobaek S. et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 295, N 5. — P. 1231—1238.
16. Reid G. et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 37, N 2. — P. 105—118.
17. Samart P., Venkatraman J., Ducrotte P. Evaluation of Lactobacillus plantarum 299v Efficacy in IBS: Results of a randomized placebo-controlled trial in 200 patients. T2030-Poster Session: Prebiotics and probiotics in the intestine: activities and function // Digestive Disease Week 2010. — New Orleans, 2010. — 34 p.
18. Vedantam G. et al. Antibiotics and anaerobes of gut origin // Curr. Opin. Microbiol. — 2003. — Vol. 6, N 5. — P. 457—461.
19. Wullt M. et al. Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent Clostridium difficile associated diarrhoea: a double-blind, placebo controlled trial // Scand. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 35. — P. 365—367.

А. Е. Дорофеев, О. О. Рассохіна, А. А. Дорофеева

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Зміни мікрофлори при запальних та функціональних захворюваннях кишечника та шляхи їх корекції

Мета — вивчити зміни мікробного пейзажу кишечника у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК), хворобу Крона (ХК) та синдром подразненого кишечника (СПК) і можливі шляхи їх корекції.

Матеріали та методи. Обстежено 98 пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК): 56 (57,1 %) з НВК і 42 (42,9 %) з ХК. Як групи порівняння обстежено 96 пацієнтів із СПК. Контрольна група була представлена 32 практично здоровими добровольцями. Вивчали кількісний та якісний склад облигатної та факультативної кишкової флори.

Результати. У всіх хворих на ЗЗК виявлено зміни кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори. На тлі зниження кількості облигатних бактерій у хворих на НВК підвищувалися кількість та частка представників факультативної флори, частота висівання клебсієл, кластрідій, стафілококу, ентеробактера, протея, грибів роду *Candida*. При ХК також знижувалися частота висівання та частка представників облигатної флори, але частіше висівався протей. У хворих на СПК виявлено порушення мікробіоценозу кишечника, переважно за рахунок зниження частки облигатної лакто- і біфідофлори та підвищення рівня цитобактера і грибів роду *Candida*.

Висновки. Зміни мікробіоценозу кишечника різного ступеня вираженості відзначено як у пацієнтів із ЗЗК, так і з СПК, вони можуть бути скориговані за допомогою ефективного пробіотику «Спазмолак», який містить штам *Lactobacillus plantarum* 299v, унаслідок позитивного впливу на метаболізм, продукцію муцинів, колонізаційну резистентність, а також оптимізації імунного компонента протективної функції слизового бар'єра кишечника.

Ключові слова: мікрофлора, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, синдром подразненого кишечника, методи корекції, пробіотики.

A. E. Dorofeyev, O. A. Rassokhina, A. A. Dorofeyeva

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Changes of microflora at inflammatory and functional bowel diseases and methods of their correction

Objective — to study the changes in intestinal microbial landscape in patients with non-specific ulcerative colitis (NUC), Crohn's disease (CD) and irritable bowel syndrome (IBS), and define possible methods of their correction.

Materials and methods. The investigation involved 98 patients with inflammatory bowel diseases (IBD): 56 (57.1 %) subjects with UC and 42 (42.9 %) patients with CD. The comparison group included 96 patients with IBS. Control group consisted of 32 healthy volunteers. The qualitative and quantitative composition of the obligate and facultative intestinal flora has been investigated.

Results. The changes in qualitative and quantitative composition of intestinal microflora have been established in all patients with IBD. Against the background of reduction of obligate bacteria in patients with NUC, the quantity and fraction of the representatives of facultative have been increased, as well as the seeding rate of *Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Proteus* and *Candida*. In patients with CD, the seeding rate and fraction of the obligate flora were decreased; however *Proteus* was seeded most frequently. In patients with IBS the disturbances of microbiota have been revealed, mainly due to the decreased level of *Lacto* and *Bifidobacteria*, and increased levels of *Citobacter* and *Candida*.

Conclusions. The intestinal microbiome changes of different intensity were revealed in both patients with IBD and IBS; they can be corrected with the use of probiotic "Spazmolac", containing *Lactobacillus plantarum* 299v, which action is based on the positive effects on metabolism, mucin production, colonization resistance, as well as optimization of the immune component of protective function of colon mucus barrier.

Key words: microflora, non-specific ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, methods of correction, probiotic.

Контактна інформація

Дорофеев Андрей Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри внутрішньої медицини №2 ДНМУ
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (62) 345-78-47

Стаття надійшла до редакції 20 січня 2014 р.