

© Козько В.М., Бондаренко А.В., 2007  
УДК 616.34-008.87]:085

**В.М. Козько, А.В. Бондаренко**

## **МІКРОБІОЦЕНОТИЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ**

Харківський державний медичний університет



*«...події, які відбуваються в природі, підкоряються якомусь закону, що зв'яже їх набагато тісніше, ніж ми підозрюємо сьогодні, коли говоримо, що одна подія є причиною іншої»*

**А. Ейнштейн**

*Представлено сучасні уявлення про роль мікрофлори кишечника в патогенезі гострих кишкових інфекцій (ГКІ). Розглядаються питання специфічної корекції дисбактеріозу кишечника.*

*Доведено, що успіх лікування хворих на ГКІ залежить не стільки від дії етіотропних препаратів, скільки від своєчасного застосування засобів, спрямованих на зниження інтенсивності системних реакцій організму хазяїна та корекцію його мікробіоценозу.*

**Ключові слова:** гострі кишкові інфекції, дисбактеріоз, лікування.

Традиційні підходи до етіопатогенезу ГКІ, засновані на винятковій ролі клітин, тканин або органів людини, більше не здатні дати нових конструктивних ідей, що дозволять розробляти високоефективні методи профілактики і лікування. Будь-яке захворювання, по суті, є результатом порушеного гомеостазу. У зв'язку з цим мікрофлора господаря є його найважливішим чинником, і розглядати ГКІ поза зв'язком з мікробіоценозом кишечника украй неправильно. Це стає очевидним при чіткому розумінні того, що мікробіота травного каналу є первинною мішенню дії екзогенної флори та її чинників агресії.

Нормальна мікрофлора кишечника є відкритим біоценозом, високочутливою індикаторною системою, що реагує кількісними і якісними зрушеннями на зміну стану здоров'я організму. Відповідно до сучасних уявлень, представники нормальної мікрофлори присутні в організмі хазяїна у вигляді фіксованих до визначених рецепторів мікроколоній, укладених у мукополісахаридну біоплівку. Площа поверхні слизових оболонок тонкої та товстої кишок, що покриті великою кількістю мікроорганізмів, як рукавичкою, становить біля 400 м<sup>2</sup>. Біоплівка відіграє для організму господаря роль, яку за своєю важливістю можна порівняти з роллю плаценти для плоду. Подібно до того, як плацента регулює взаємодію плоду з організмом матері, біоплівка регулює взаємозв'язок людини з навколишнім середовищем. Мікробіоценози хазяїна є його інтегральною частиною, своєрідним еволюційно сформованим екстракорпоральним органом, що має важливе значення у фізіології людини [1].

Біоплівка є продуктом спільної діяльності макроорганізму і мікрофлори. Володіючи численними факторами специфічного і неспецифічного захисту, вона захищає слизову оболонку кишечника від адгезії і формування на її поверхні ко-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

лоній патогенних і умовно-патогенних (УП) мікроорганізмів. Цей феномен, що отримав назву резистентність колонізації, з урахуванням численних функцій мікрофлори є найбільш важливою ланкою в ланцюзі захисних реакцій макроорганізму при ГКІ.

Фактично, збудники ГКІ, які проходять кислотний бар'єр, отримують можливість достатньо вільного накопичення в просвіті тонкої кишки. Внаслідок порушень функціонального стану печінки, жовчовиділення, морфофункціональних розладів шлунку, підшлункової залози і кишок, секреторно-ферментативної діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які створюються при тонкокишкової фазі ГКІ, передусім спричиняють дисбактеріоз верхніх відділів ШКТ й активацію УП мікроорганізмів, що присутні в травному каналі за звичайних умов у відносно невеликих кількостях. Загальне число аеробів і анаеробів у верхніх відділах ШКТ зростає в десятки-сотні разів порівняно з нормою [2].

У 100 % хворих на ГКІ вже в перші дні визначається дисбактеріоз кишечника того чи іншого ступеня. Нині під дисбактеріозом розуміють клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряду захворювань і клінічних ситуацій, який характеризується зміною якісного і/або кількісного складу нормофлори певного біотопу, а також транслокацією різних її представників у невластиві їм біотопи, з розвитком метаболічних та імунних порушень, що супроводжуються у частини пацієнтів клінічними симптомами.

Мікробіологічними критеріями діагнозу є: 1) наростання кількості УП мікроорганізмів (УПМ) одного або декількох видів у кишечнику при нормальній кількості біфідобактерій; 2) наростання кількості одного або декількох видів УПМ при помірному зниженні концентрації біфідобактерій (на 1-2 порядки); 3) зниження вмісту облигатних представників мікробіоценозу (біфідобактерій і/або лактобацил) без реєстрованого збільшення кількості сапрофітної або УП мікрофлори кишечника; 4) помірне або значне ( $<10^7$ ) зниження вмісту біфідобактерій, що поєднується з вираженими змінами в аеробній мікрофлорі – редукцією лактобацил, появою змінених форм кишкової палички, виявленням одного або декількох представників УПМ у високих титрах до  $10^7$ - $10^8$  колонієутворюючих одиниць (КУО)/г. У даний час прийнято розглядати наявність трьох ступенів дисбактеріозу кишечника: I ступінь – зниження кількісного вмісту біфідобактерій і/або лактобацил, знижен-

ня або підвищення кількості ешерихій на 1-2 порядки (логарифма Ig); II ступінь – зниження рівня популяції біфідо- і лактобактерій та підвищення вмісту гемолітичних ешерихій або інших УПМ до концентрації  $10^5$ - $10^7$  КУО/г або виявлення асоціацій УПМ у концентрації  $10^4$ - $10^5$  КУО/г; III ступінь – наростання асоціацій мікробів у концентрації  $10^6$ - $10^7$  КУО/г і вище [3].

Глибина дисбіотичних змін прямо корелює з тяжкістю захворювання. Імовірно, це пов'язано з масивністю інвазії патогенів, десквамацією пошкодженого епітелію і збільшенням популяційного рівня УПМ, а також наявністю фонових захворювань ШКТ.

У результаті порушення цілісності наявних на слизових оболонках біоплівки з індигенної флори, може відбуватись їх заміна на біоплівки, які складаються з патогенних і УП мікроорганізмів. Результатом трансформації біоплівки є формування локального інфекційного процесу, який у подальшому може перейти в генералізовану форму через транслокацію мікробів крізь стінку кишечника у кров'яне і лімфатичне русло з виникненням додаткових вогнищ ендо- й екзогенної інфекції та суперінфекції різноманітної локалізації.

Зміни нормальної мікрофлори обумовлюють і підсилюють характерні для ГКІ розлади ШКТ, призводять до порушень водно-електролітного обміну; процесів травлення; всмоктування поживних речовин, вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, азоту, вітамінів; регуляції газового складу кишечника, морфокінетичної дії; продукції ензимів, які беруть участь у метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот; продукції біологічно-активних сполук (вітамінів, антибіотиків, гормонів та ін.); пригнічення детоксикації екзогенних й ендогенних субстратів і метаболітів; імунної реактивності (зниження рівня лізоциму, секреторних імуноглобулінів, інтерферону та ін.); втрати здатності активації різних субстратів і ферментів у кишковому вмісті та участі в репарації пошкодженої слизової оболонки кишечника.

Найчастіше в цих умовах відбувається селективне розмноження високо резистентних до антибіотиків клонів як індигенних, так і екзогенних УПМ (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* і гриби роду *Candida*). Представники цих родів нерідко мають складні плазмиди резистентності, які включають гени, пов'язані із синтезом різноманітних факторів патогенності (адгезини, цитотоксини, ентеротоксини, антидефенсини, антилізоцимний фактор та

ін.). Деякі метаболіти, що секретуються УПМ у довкілля, будучи біологічно активними сполуками, інактивують механізми колонізаційної резистентності – утворення лізоциму, комплементу, імуноглобулінів та ін.

Рівень токсичних речовин, які утворюються в кишечнику в процесі мікробного метаболізму та розщеплення неперетравлених у тонкій кишці харчових речовин (аміни, феноли, органічні кислоти та ін.), у цих умовах значно підвищується. До 90 % від них складають ендотоксини факультативно анаеробних грамнегативних бактерій, які пошкоджують клітинні мембрани, порушують іонний транспорт, спричиняють фрагментацію нуклеїнових кислот, індують утворення продуктів вільнорадикального окислення, ініціюють апоптоз та ін. Інтенсивність проникнення ендотоксинів у системний кровообіг корелює зі ступенем порушення колонізаційної резистентності кишечника. Все це призводить до зниження детоксикаційної здатності печінки, підсилення симптомів інтоксикації (до розвитку інфекційно-токсичного шоку і ДВЗ-синдрому), пригнічення регенерації слизової оболонки кишечника, гальмування перистальтики і подовження клінічної картини основного захворювання. Тому дезінтоксикаційна терапія має бути складовою частиною комплексного лікування хворих на ГКІ, а ентеросорбція може бути альтернативою антибактерійної терапії. Під час ентеросорбції поглинаються і виводяться з організму бактерійні екзо- й ендотоксини, мікробні клітини, імунні комплекси, біологічно активні речовини і метаболіти різної молекулярної маси, що надходять у травний канал ззовні, дифундують у кишечник із крові і виділяються в просвіт кишечника з травними соками. Зв'язування газів дає можливість усунути або зменшити метеоризм і поліпшити кровопостачання кишечника в процесі ентеросорбції [4].

Недавно доведена роль протеолітичних ферментів у розвитку гіпоксії, гальмування продукції лізоциму, дистрофії слизової оболонки кишечника. Джерелом збільшення протеаз при дисбіотичних порушеннях є УП бактерії (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, гемолітичні варіанти *E. coli*, ентерококи й епідермальні стафілококи, бактерії родин *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, гриби роду *Candida*) і пошкодження слизової оболонки зі звільненням лізосомних ферментів [5, 6].

Дисбактеріоз та імунні порушення ускладнюють процес одужання й елімінацію збудника з організму хворого. У багатьох випадках сформо-

вані в гострому періоді ГКІ мікроекологічні порушення продовжують виявлятися протягом декількох місяців або навіть років, сприяючи розвитку хронічної патології травної системи (хронічні гастрити, гепатохолецистити, холецистопанкреатити, ентероколіти, лактозна недостатність, синдром подразнення кишечника, спастичний, псевдомембранозний і неспецифічний виразковий коліти, хронічна діарея та ін.) та екстраінтестинальної патології (менінгіт, остеомієліт, септичний артрит, аортит, ендокардит, пієлонефрит, пневмонія, структурні пошкодження біліарної і сечовидільної систем).

Не виключено, що фактори, які сприяють цьому, пов'язані з тактикою лікування. У більшості випадків ГКІ етіотропна терапія не тільки не ефективна, але й протипоказана, тому що збільшує тривалість гострого періоду, сповільнює нормалізацію функціональної діяльності травного каналу, подовжує термін санації організму від патогенів (частіше формуючи бактеріоносійство) і час зворотного розвитку основних клінічних ознак хвороби (інтоксикації та діареї). Антибактерійні препарати значно пригнічують не тільки патогенну мікробну флору, але й ріст нормальної мікрофлори. У результаті розмножуються мікроби, що потрапили ззовні, або ендогенні види, які є стійкішими до лікарських препаратів (стафілокок, протей, ентерокок, дріжджові гриби, синьогнійна паличка та ін.) [7].

Спосіб призначення антибіотика особливої ролі не відіграє. При прийомі всередину крім впливу на мікроорганізми відбувається місцева дія антибіотика безпосередньо на слизову оболонку тонкої кишки. При парентеральному введенні антибіотики впливають на мікробіоценоз кишечника, виділяючись зі слиною, жовчю, секретами тонкої і товстої кишок. Застосування антимікробних препаратів (поліміксин-М, інтетрикс, ерсефурил й ін.), що не всмоктуються з кишечника, також не гарантує збереження еубіозу [8].

Антибіотики широкого спектру дії, а особливо тетрациклін, можуть змінювати нормальну флору травного каналу до такої міри, що це призводить до посиленого розмноження патогенних бактерій. Призначення антибактерійних препаратів індукує зростання вивільнення ендотоксину при масованому лізисі бактерій. Антибіотики можуть сповільнювати репаративні процеси слизової оболонки, порушувати функцію травного тракту, змінювати частоту дефекації, збільшувати кількість неперетравленої їжі, впливаючи на всмоктування пожив-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

них речовин. Так, левоміцетин гальмує нормалізацію дефекації, знижує активність кишкових дисахаридаз, пригнічує в клітинах кишечника синтез білків, необхідних для транспортування харчових продуктів, погіршує їх засвоєння.

Визнано зв'язок між використанням антибіотиків (лінкоміцину, кліндаміцину, ампіциліну, амоксициліну, цефалоспоринов та ін.) і розвитком коліту. Основна причина виникнення антибіотикозалежного коліту та псевдомембранозного коліту – інфекція, спричинена *Clostridium difficile*.

При використанні хіміотерапевтичних засобів завжди необхідно враховувати можливість розвитку побічної дії, токсичних ефектів, алергічних реакцій, у тому числі зумовлених сенсibiliзацією макроорганізму штамми мікробів, що стали стійкими до даних препаратів. Доводиться враховувати можливість індивідуальної гіперчутливості до різних антимікробних засобів.

Виходячи з отриманих результатів, ми вважаємо, що антибіотикотерапію необхідно застосовувати лише при розвитку ускладнень, загостренні супутніх захворювань, у хворих з імунодефіцитом, а також при генералізованих формах інфекцій.

Препаратами вибору повинні бути пероральні хіміопрепарати, що добре всмоктуються, проникаючи всередину клітини, і парентеральні форми. Враховуючи високий рівень резистентності випробуваних штамів шигел і сальмонел до ампіциліну, ампіцилін/сульбактаму, гентаміцину, ко-тримоксазолу і тетрацикліну, вище перелічені антибіотики не слід використовувати для емпіричної терапії ГКІ. У схему емпіричної терапії тяжких форм ГКІ бактерійної етіології можуть бути включені фторхінолони та цефалоспоринов III покоління [9].

Однак, в останні роки в ряді регіонів вже сформувалися стійкі до цефалоспоринов, макролідів і фторхінолонів внутрішньолікарняні штами сальмонел, псевдомонад, клебсієл та інших грамнегативних бактерій. Разом з якнайкращою клінічною ефективністю фторхінолонових препаратів при ГКІ, останні значно поглиблюють порушення якісного складу і рівня популяції основних представників нормальної мікрофлори.

Зростаюча загроза інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів, наявність небажаних реакцій при застосуванні антимікробних препаратів, суперінфекція, зв'язана з ерадикацією нормальної мікрофлори антибактерійними засобами, і можливість індукції антибіотиками деяких факторів вірулентності в ентеропатогенів (наприклад, індукція фторхіноло-

нами фагу, відповідального за продукцію шигельозного токсину), змушують ретельно зважувати всі за і проти при вирішенні питання призначення антимікробної терапії [10].

Одним з важливих моментів у терапії ГКІ повинно бути проведення заходів щодо захисту слизової оболонки кишечника від укорінення УПМ і ефективне відновлення мікробіоценозу [11]. В даний час «золотим стандартом» у корекції дисбактеріозів є застосування препаратів пробіотиків (живі/вбиті мікроорганізми або речовини мікробного походження, які при природному застосуванні сприятливо впливають на фізіологічні, біохімічні та імунологічні реакції організму хазяїна через стабілізацію та оптимізацію його мікроекологічної системи). Пробіотики на основі компонентів мікробних клітин або метаболітів втручаються в метаболічну активність відповідних органів і тканин або безпосередньо, або ж опосередковано через регуляцію функціонування біоплівки на слизових оболонках.

В наш час виділяють 6 груп пробіотиків [12]:

I. Монокомпонентні (препарати, що містять монокультури живих мікроорганізмів – представників нормальної мікрофлори кишечника): *E. coli* колибактерин (*E. coli* M17), мутафлор, колифлорал; лактобактерії – лактобактерин (*L. plantarum* 8RA-3), нормофлор (*L. acidophilus*), гастрофарм (*L. bulgaricus* LB-51), лактинекс (*L. acidophilus* + *L. bulgaricus*), біобактон сухий (*L. acidophilus* 12); біфідумбактерії – біфідумактерин (*B. bifidum* 1, 791), ліобіфідус, біфідин сухий (*B. adolescentis* MC-42); ентерококи – біофлорин (*Enterococcus faecium* 68).

II. Антагоністи, які самоелімінуються (препарати конкурентної дії): що містять *B. cereus*, *B. subtilis* бактисубтил (*B. cereus*), флонівін (*Bacillus* spp.), споробактерин (*B. subtilis* 534), біоспорин (*B. subtilis* 3 + *B. licheniformis* 31), бактиспорин (*B. subtilis* 3H); *Saccharomyces boulardii* – парентерол, ентерол; аерококи – А і М-бактерин, аеробакт.

III. Полікомпонентні (препарати, що містять комплекс живих мікроорганізмів): біфіформ (*B. longum* + *E. faecium*), біфіцид (*B. adolescentis* B1 + *L. acidophilus* AT-41), біфікол (*B. bifidum* 1 + *E. coli* M-17), примадофілус (*Bifidobacterium* sp. + *Lactobacterium* sp.), біфілонг (*B. bifidum* + *B. longum*), лінекс (*B. infantis* v. *liberatorum* + *L. acidophilus* + *E. faecium* SF-68), ацилакт (3 штами *L. acidophilus* 100АШ, NK1, K3III24), ацидофілюс (*L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *S. thermophilus*), лактинекс (*L. acidophilus* + *L. bulgaricus*), лацидофіл (*L. rhamnosus* R52 + *L. acidophilus* R11).

IV. Комбіновані (препарати, що містять крім мікроорганізмів інші сполуки, які впливають на функції клітин органів і тканин людини): біфідум-бактерин-форте і пробіфор (*B. bifidum*, іммобілізовані на кісточковому активованому вугіллі), аципол (*L. acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12 + *Kefir grevis*), кіпацид (*L. acidophilus* + комплексний імуноглобуліновий препарат), нутролін-В (*L. sporogenes* + тіаміну мононітрат + рибофлавін + нікотинамід), біфіліз (*B. bifidum* + лізоцим), біфілакт (*B. bifidum* + *Lactobacillus sp.* + лізоцим), кальцидум (*B. bifidum* + кальцій), карболевур і карбофажил (*Saccharomyces cerevisiae* + кремнійорганічний сорбент), дарсимбіонтен-паское (*L. acidophilus*, *B. bifidum* + лактоза), біофлор (*E. coli* M-17, культивована на середовищі з екстрактами сої, овочів і прополісу).

V. Метаболітні (препарати мікробного походження, що містять субстанції, які при оральному введенні стимулюють зростання і розмноження індигенної флори): хілак-форте.

VI. Рекомбінантні (препарати, що містять генноінженерні штами мікроорганізмів із заданими характеристиками): субалін.

Корекцію мікрофлори проводять поетапно. Логічно обґрунтовано починати корекцію з елімінації патогенної і УП мікрофлори, для чого використовують пробіотики конкурентної дії (тривалість курсу – 5-7 днів). Допустиме поєднання їх з антибактерійними засобами [13]. У разі неповного зникнення клінічних симптомів та неповної нормалізації показників мікрофлори кишечника (за даними контрольного мікробіологічного дослідження фекалій) проводять другий курс корекції з використанням антагоністів, які самоелімінуються, зі зміною препарату [14].

Надалі необхідне відновлення нормобіоценозу кишечника – тобто заміщення і стабілізація зростання кількості біфідо- і лактобактерій. З цією метою застосовують полікомпонентні або комбіновані пробіотики [15]. Недоцільно призначення цих пробіотиків одночасно з антибактерійними засобами (фторхінолонами, цефалоспоринами, тетрацикліном та ін.) у зв'язку з пригнічувальною дією останніх, навіть у разі внутрішньовенного введення, на бактерії, які входять до складу пробіотиків (*Bifidobacteriae*, *Lactobacilli*, *Enterococci* і *Bacillus cereus*). Вибір препарату для корекції мікрофлори визначається у кожному конкретному випадку індивідуально, залежно від характеру і прояву дисбактеріозу. При низькому рівні біфідобактерій корекцію порушень мікрофлори починають з пре-

парату, що містить біфідобактерії, при високому рівні біфідобактерій і різко зниженому вмісті лактобактерій – з препарату, що містить лактобактерії (тривалість курсу не менше 2 тиж.). При необхідності для закріплення отриманого клінічного ефекту і за відсутності повної нормалізації мікрофлори після закінчення курсу лікування призначають підтримуючу дозу препарату протягом одного місяця [16].

Досить ефективними для профілактики і лікування діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків, є призначення ентеролу або лацідофілу. Останній також показаний при інтолерантності до лактози [17].

Однак, незважаючи на досить широке використання, в загальному пробіотики не виправдали покладених на них надій через ряд суттєвих недоліків, що обмежують їх ефективність: специфічно обмежена антагоністична активність використовуваних у виробництві штамів; вузький спектр дисбіотичної корекції препаратів; залежність від кількості життєздатних мікробних клітин, які містяться в препараті; нестандартність відносної частки мікроорганізмів препарату в міжмікробних взаємодіях; поліфакторність впливу екзо- й ендогенних чинників на долю різних співчленів пробіотику; залежність ефекту від адгезивної спроможності мікроорганізмів.

Але, в першу чергу, недоліки зумовлені принциповими обмеженнями, зв'язаними зі швидкою елімінацією штамів, що вводяться в агресивне середовище. Штами бакпрепаратів здатні фіксуватися лише на суворо визначених рецепторах слизових оболонок, конкуруючи у боротьбі за сайти адгезії. В даний час не відомий жоден мікроорганізм або комбінація мікроорганізмів, включених до складу пробіотичного препарату, які мали б таку ж широку специфічність та багатофункціональність, що і звичайна нормальна мікрофлора, й могли б перешкоджати колонізації патогенів.

У деяких препаратів, виготовлених на основі лактобацил, міститься лактоза, і тому їхнє введення може призвести до ще більшого порушення абсорбції. Крім того, препарати на основі лактобацил і біфідобактерій протипоказані при інтолерантності лактози, тому що можуть викликати надмірний ріст грампозитивних бактерій, що призведе до збільшення метаболічного D-лактат-ацидозу в результаті вуглеводного обміну бактерій. Можливий перенос плазмід резистентності від бактерій пробіотиків до патогенної й УП флори. Відзначалися поодинокі випадки виникнення ендокарди-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ту, менінгіту, пневмонії і сепсису при введенні лактобацил. Описані випадки виникнення бактеріємії в результаті введення *B. subtilis* у звичайних дозуваннях.

Одним з перспективних напрямків розробки нових біопрепаратів є створення рекомбінантних пробіотиків (на основі мікроорганізмів із заданими властивостями, отриманими методами генної інженерії, що несуть клоновані гени, здатні контролювати синтез інтерферону, протективних антигенів, мікроцинів і т.д.; на основі консорціумів мікроорганізмів і бактерійних метаболітів та аутоіндукторів «відчуття кворуму») та синбіотиків (препаратів, що містять монокультури або комплекс мікроорганізмів + субстанції, які стимулюють їх приживлення, ріст і розмноження). До числа останніх входять: біовестин-лакто (*B. bifidum* + *B. adolescentis* + *L. plantarum* + біфідогенні чинники), мальтодофілюс (*B. bifidum* + *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + мальтодекстрин), біфідо-бак (комплекс лакто- і біфідобактерій + комплекс фруктоолігосахаридів з топінамбура), ламінолакт (*Enterococcus faecium* L-3 + амінокислоти + пектини + морська капуста) [18]. Найбільш ефективними серед них визнані рідкі концентрати лакто- і біфідобактерій: «Еуфлорин-Л» і «Еуфлорин-В». Переваги цих пробіотиків у тому, що вони містять відразу два активні чинники: корисні бактерії у фізіологічно активному стані (тому починають працювати з перших хвилин попадання на слизову оболонку), а також біологічні речовини природного походження: органічні кислоти, амінокислоти, включаючи незамінні; низькомолекулярні білки (пептиди); власні антибіотикоподібні речовини (включаючи ацидофілін); вітаміни С, Е, РР, Н, групи В і мікроелементи: К, Са, Na, Fe, Zn, Mg, Cu; лактазу і лізоцим. Цей унікальний біокомплекс, за рахунок створення в кишечнику слабкокислої середовища і великої кількості власних антимікробних речовин швидко пригнічує агресивну гнильну та газоутворюючу мікрофлору, і створює оптимальні умови для росту власних корисних бактерій. Крім того, «Еуфлорини» активно включаються в процеси обміну та травлення, що важливо для забезпечення життєдіяльності організму в умовах дефіциту власної мікрофлори.

Вважається, що загальний вплив на мікрофлору з метою створення умов, несприятливих для УП та патогенних мікроорганізмів і сприятливих для домінування нормофлори, є більш науково виправданим у зв'язку з неточністю отриманих даних про стан кишкового біоценозу. В наш

час перевага надається препаратам на основі низькомолекулярних метаболітів нормальної мікрофлори, у т.ч. летючих жирних кислот – хілак-форте (стерильний концентрат продуктів метаболізму *L. acidophilus* і *L. helveticus*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, амінокислоти і коротколанцюгові летючі жирні кислоти, молочна, фосфорна і лимонна кислоти, лактоза). Хілак-форте не можна приймати в один день з антацидними препаратами і адсорбентами, оскільки антациди нейтралізують, а адсорбенти – знижують біодоступність кислот, які входять до складу препарату. Не призначають його одночасно з препаратами, що містять лактобактерії.

До стимуляторів нормофлори відносять кальцію пантотенат, інгібітор протеолітичних ферментів – параамінометилбензойну кислоту (ПАМБА, амбен), пектини, олігосахариди, інулін, лактитол, лізоцим, лактулозу (дюфалак, нормазе, порталу, лізалак, лактусан, лактувіт, біофлоракс) [19]. Ці речовини представляють групу пребіотиків – інгредієнтів продуктів харчування немікробного походження, які не перетравлюються в кишечнику та здатні при оральному призначенні позитивно впливати на організм через селективну стимуляцію росту або метаболічної активності нормальної мікрофлори. Ці препарати можуть застосовуватися на будь-якому етапі лікування в поєднанні із засобами, спрямованими на елімінацію УПМ, зокрема з антибіотиками. За винятком індивідуальної гіперчутливості, вони майже не мають протипоказань до призначення. Лізоцим, що впливає на здатність згущувати кров, і ПАМБА не показані при тромбозах, а лактулоза – при галактоземії, у великих дозах – при цукровому діабеті.

Таким чином, в наш час відсутні медикаментозні засоби, які б давали достатньо повний позитивний клініко-лабораторний ефект. Призначення антибактерійних препаратів продовжується в силу сформованих традицій та поглядів. Мотиви їх призначення більшою мірою психологічні (страх залишити хворого без етіотропних засобів) і не мають адекватного патогенетичного обґрунтування. Це обумовлює необхідність активної розробки нових тактичних підходів до терапії ГКІ. Відтак, зараз проходить становлення і клінічне випробування концепція про те, що успіх лікування хворих на ГКІ залежить не стільки від дії етіотропних препаратів, скільки від своєчасного застосування засобів, спрямованих на зниження інтенсивності системних реакцій організму хазяїна та реакцію його мікробіоценозу.

Література

1. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта (диагностика, профилактика и терапия) / В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова, Н.И. Бевз. – М., 1997. – 70 с.
2. Бондаренко А.В. Мікроекологічні порушення кишкового тракту у хворих на гострі кишкові інфекції // *Врачебная практика*. – 1998. – № 6. – С. 39-45.
3. Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003).
4. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.
5. Горская Е.М., Бондаренко В.М., Изачик Н.А. и др. Протеолитическая активность содержимого толстой кишки в норме и при микрoэкологическxх нарушениях // *Журн. микробиол.* – 1995. – № 5 – С. 116-120.
6. Бондаренко А.В. Стан мікрофлори кишечника і протеолітична активність супернатантів фекалій хворих на сальмонельоз та гострий шигельоз // *Інфекційні хвороби*. – 1999. – № 3. – С. 28-32.
7. Бондаренко А.В. Микробная флора толстого кишечника у больных острыми сальмонеллезами и шигеллезами под влиянием антибактериальной терапии // 3-й международный медицинский конгресс студентов и молодых ученых: Тез. докл. – Тернополь, 1999. – С. 10-11.
8. Бондаренко А.В. Опыт применения кишечного антисептика интетрикса при остром сальмонеллезе и шигеллезе (невозможность коррекции микрoэкологическxх нарушений кишечника) // *Медицина сегодня и завтра*. – 1997. – № 2. – С. 29-31.
9. Бондаренко В.М., Бондаренко А.В., Гречко В.А. и др. Чувствительность микрофлоры пищеварительного тракта больных сальмонеллезом и острым шигеллезом к антимикробным препаратам // *Провизор*. – 1999. – № 5. – С. 37.
10. Потиевский Э.Г., Бондаренко В.М. Концепция экологического подхода к терапии кишечных инфекций // *Журн. микробиол.* – 1997. – № 2. – С. 98-101.
11. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Етіотропна і патогенетична терапія дисбактеріозів: сучасні аспекти // *Інфекційні хвороби*. – 1997. – № 3. – С. 47-49.
12. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики // *Лікування та діагностика*. – 2001. – № 2. – С. 21-27.
13. Пат. 34854 А Україна МКІ А61К 31/00, А61К 47/00. Спосіб лікування хворих на гострі бактеріальні діареї / В.М. Козько, М.І. Краснов, А.В. Бондаренко та ін. – № 99074007; Заявл. 13.07.1999; Опубл. 15.03.2001, Бюл. № 2.

14. Козько В.М., Краснов М.И., Бондаренко А.В. и др. Клиническая эффективность *Saccharomycetes boulardii* в комплексной терапии сальмонеллезной инфекции // *Лекарства человеку*. – 2001. – Т. XV, № 1-2. – С. 280-284.
15. Пат. 12745 А Україна МКІ А61К31/00. Спосіб лікування хворих на гострий шигельоз / В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко та ін. – № 200509266; Заявл. 03.10.2005; Опубл. 15.02.2006, Бюл. № 2.
16. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Препараты пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // *Фарматека*. – 2003. – № 7. – С. 56-63.
17. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Vulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea // *BMJ*. – 2002. – V. 324. – P. 1361-1366.
18. Грачева Н.М., Бондаренко В.М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника // *Инфекционные болезни*. – 2004. – Т. 2, № 2. – С. 53-58.
19. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А. Микрoэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов // *Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2003. – № 4 (приложение № 20). – С. 66-76.

MICROBIOCENOTIC ASPECTS OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V.M. Kozko, A.V. Bondarenko

*SUMMARY. The recent conceptions on intestinal microflora role in pathogenesis of acute intestinal infections (All) are presented. The questions of specific correction of intestinal disbacteriosis are reviewed.*

*It was proved that the success of treatment of patient with All depends not only on the effect of etiotropic medicines but on the timely application of remedies directed on the lowering of intensity of system reactions of the host organism and correction of its microbiocenosis.*

**Key words:** acute intestinal infections, disbacteriosis, treatment.