

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА

М. В. ПАНЧИШИНА
С. Ф. ОЛЕЙНИК

БИБЛИОТЕКА
ПРАКТИЧЕСКОГО
ВРАЧА ТЕРАПИЯ

**БИБЛИОТЕКА
ПРАКТИЧЕСКОГО
ВРАЧА**

**М. В. ПАНЧИШИНА
С. Ф. ОЛЕЙНИК**

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА

**Второе, переработанное
и дополненное издание**

**КИЕВ
«ЗДОРОВ'Я»
1983**

Дисбактериоз кишечника/Панчишина М. В., Олейник С. Ф. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Здоров'я, 1983. — 120 с.

Изменение микрофлоры кишок при различных физиологических состояниях и заболеваниях встречается довольно часто. Проблема дисбактериоза стала особенно актуальной в связи с широким применением антибиотиков и других противобактериальных средств.

В книге на современном научном уровне освещены клиника, виды и фазы дисбактериоза. Рассмотрены особенности его течения при заболеваниях пищевого канала, атеросклерозе, злокачественных новообразованиях, инфекционных болезнях и др.

Большое внимание уделено вопросам диагностики и лечения дисбактериоза.

Для терапевтов, педиатров, инфекционистов и др.

Ил. 5. Табл. 4. Библиогр.: с. 112—116.

Рецензенты

докт. мед. наук Ф. Л. Вильшанская
докт. мед. наук Р. В. Эпштейн-Литвак
докт. мед. наук проф. А. П. Пелешук
канд. мед. наук В. В. Гебеш

ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ДЛЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Состав кишечной микрофлоры. В пищевом канале находится огромное количество микробов, исчисляющееся триллионами. Микроорганизмы, содержащиеся в желудке, относятся в основном к видам, хорошо переносящим кислую среду: сарцины, энтерококки, молочнокислые бактерии, иногда кишечные палочки. В тонкой кишке в небольших количествах определяются энтерококки, стрептококки и молочнокислые бактерии, реже — дрожжи. В верхнем отделе кишок микробов меньше, по мере удаления от желудка их становится больше.

Микрофлора толстой кишки относительно обильна и разнообразна, а качественный состав ее постоянен как у разных животных, так и у человека. В аэробных посевах содержимого толстой кишки преобладает кишечная палочка (*E. coli*), регистрируется также энтерококк (*Streptococcus faecalis*). Лактозонегативные кишечные палочки, стафилококки, протей, дрожжи составляют не более 10—15 % всей микрофлоры (Ф. Л. Вильшанская с соавт., 1964). Бесспорные и споровые анаэробные бактерии представлены молочнокислыми бациллами (*L. acidophilus*, *B. bifidum*), апатогенными микробами рода *Bacteroides*, представителями *Clostridium* (*Cl. putrificus* и др.).

В экспериментах на мышах и крысах установлено, что микрофлора пищевого канала может локализоваться не только в просвете органов пищевого канала, но и в прилегающей к эпителиальным клеткам слизи и самой оболочке (Dubos и соавт., 1969). Эти микроорганизмы составляют собственную микрофлору органа и играют важную роль в сохранении постоянства бактериальной флоры.

Мнения исследователей о количественных соотношениях различных видов микробов разноречивы. Л. Г. Перетц (1955), Ketyi, Barna (1964) считают, что в толстой кишке грудных детей основной является бесспорная анаэробная бифидумфлора, а с введением прикорма и у взрослых людей — кишечная палочка (*E. coli*). С. П. Марко (1967), Haenel (1965), Smith (1965) указывают на преобладание микробов рода *Bacteroides*. Haenel (1965) утверждает, что кишечная палочка сопутствует облигатной микрофлоре, так как выздоровление при дисбактериозе часто наступает при небольшом количестве коли-форм.

В наблюдениях Ф. Л. Вильшанской, Р. В. Эпштейн-Литвак (1967) анаэробная микрофлора преобладала лишь в первичных посевах фекалий, преимущественно обнаруживались грамотрицательные факультативные анаэробы. Бактерии из колоний, выросших первично в анаэробных условиях при посеве фекалий 150 человек, во второй генерации хорошо росли на обычных питательных средах в аэробных условиях и биохимически были сходны с *E. coli*.

В связи с тем что не менее 90 % микроорганизмов выделяются из кишок в мертвом состоянии, некоторые авторы рекомендуют параллельно с посевом испражнений исследовать пейзаж кишечной микрофлоры и бактериоскопически. В мазках определяется не более 10—20 % грамположительных палочек, что совпадает с результатами бактериологического исследования (Р. В. Эпштейн-Литвак, 1967).

Разноречивость данных о превалировании аэробной или анаэробной микрофлоры обусловлена применением неадекватных методик для выращивания этих микробов. Слабый рост кишечной палочки, высеянной на плотную среду (содержащую кроме того ингибиторы ее размножения), нельзя сравнить с интенсивным размножением анаэробов в среде Блаурокка. При посеве фекалий на эту среду рост кишечных палочек во много раз превышает их рост на чашках с плотной средой (Ф. Л. Вильшанская и соавт., 1969). Спор по поводу превалирования тех или иных микроорганизмов в кишках не имеет существенного значения еще и потому, что в жизнедеятельности макроорганизма отводится роль не отдельным видам, а ассоциациям — симбиозу разных микробов. Поэтому следует говорить о превалировании тех или других микробных ассоциаций.

Количественный и качественный состав микрофлоры кишок в значительной мере определяется возрастом и характером питания человека. Микробы в меконии обнаруживаются бактериоскопически со второй половины 1-х суток жизни. Сначала появляется кокковая флора. Количество бактерий в это время еще крайне мало. С конца 1-х суток жизни и в течение 2-х суток в меконии преобладают крупные грамположительные палочки, вначале без спор, а затем с ясно видимыми спорами, а с 3-х суток — бифидумбактерии. В небольшом количестве определяются и кишечные палочки.

В первые дни жизни в меконии выявляется протей. К 6-му дню его высеваемость падает до 10—15 %, а на 7-й день он уже не выделяется. Нормальная микрофлора устанавливается в кишечнике с 5—6-го дня жизни, это совпадает с появлением стула, типичного для грудного ребенка. По

мнению Э. П. Козловой (1978), критериями нормы микрофлоры кишок новорожденных детей следует считать стабильное преобладание бифидумбактерий к 8—9-м суткам жизни, удельный вес которых должен составлять 85—90 % от общего числа высеваемых микробов.

Флора кишок у детей в возрасте 1—5,5 мес, находящихся на грудном вскармливании, представлена в основном бифидумбактериями, однако высеваются и кишечные палочки. Анаэробные гнилостные микробы в этот период не обнаруживаются.

При грудном вскармливании ребенка в 5—6 мес с однократным прикормом состав микрофлоры его кишок не изменяется. У детей в возрасте 9—11 мес при одно-двухразовом питании грудным молоком с преобладанием в рационе прикорма увеличивается содержание кишечных палочек, уменьшается количество бифидумбактерий. У детей этого возраста, не получающих грудного молока, кишечные палочки составляют 65—95 % микробов, выявляется энтерококк и крупные грамположительные палочки. Общее количество микробов у них несколько больше, чем у детей, получавших грудное молоко и прикорм.

Для сохранения бифидумфлоры имеет значение количество получаемого ребенком женского молока: если оно составляет не менее $\frac{1}{3}$ общего суточного рациона, то в кишках преобладает этот вид бактерий.

Ф. Л. Вильшанская с соавторами (1969) изучила микрофлору кала у группы здоровых военнослужащих 20—22 лет, которые не принимали антибиотиков и одинаково питались. Так как посеы проводились на большой набор питательных сред, элективных для разных микробов, полученные данные могут быть приняты за норму для людей указанного возраста (табл. 1).

Частота выявления и количественное содержание микробов фекалий здоровых взрослых людей, по данным разных авторов, представлены в монографии В. Г. Петровской и О. П. Марко (1976).

Содержание кишечных палочек в 1 г испражнений у взрослых и детей резко колеблется; по данным Ф. В. Вильшанской и соавторов (1969), — составляет меньше 1 млн. у 1,7 % взрослых людей, 1—100 млн. — у 29,3 %, 101—300 млн. — у 43,1 %, 301—1000 млн. — у 20,7 %, больше 1 млрд. — у 5,2 %. Эти же авторы обнаруживали *B. bifidum* в фекалиях в разведении 10^{-7} у 3,9 % обследованных, 10^{-8} — у 4,7 %, 10^{-9} — у 13,4 %, 10^{-10} — у 0,8 %, 10^{-11} — у 69,3 %. При разведении 10^{-6} *B. bifidum* не определялись у 7,9 % лиц. Бактериоскопически микрофлора кишок была

Таблица 1. Количественный и качественный состав микрофлоры кишок у лиц 20—22 лет

Микроорганизм	Частота обнаружения, %	Количество	
		среднее число (млн/г)	по предельному разведению
Эшерихии			
Негемолизирующие	98,4	260—600*	—
Слабоферментирующие	1,5	21	—
Лактозоотрицательные	5,1	24,9	—
Аэробные			
Негемолизирующий стафилококк	2,2	417	—
Гемолизирующий стафилококк	1,5	90	—
Энтерококк	19,7	634	—
Сарцины	1,5	2	—
Грибы <i>Candida</i>	3	—	10 ⁻⁶
Споровая гемолизирующая палочка	2,2	30	—
Протей	—	—	10 ⁻⁶
Анаэробные			
Беспоровые грамотрицательные палочки	96,8	927,0	—
<i>B. bifidum</i>	92,1	—	10 ⁻¹¹
<i>Clostridia</i>	3,2	262	—
Споровые грамотрицательные и грамположительные палочки	20,5	—	10 ⁻¹¹
Стрептобактерии	22	—	10 ⁻¹¹
Стрептококк	11,0	—	10 ⁻¹¹
Стафилококк	0,9	—	10 ⁻¹¹

* При использовании среды Блаурокка кишечная палочка и *B. bifidum* встречались в высоких разведениях фекалий (10⁻¹¹).

представлена следующими видами: грамотрицательные палочки — от 80 до 100 %, грамположительные — от 10 до 40 %, кокковые формы — от 10 до 40 %, стрептобактерии и дрожжевые клетки — не более 5 %.

Эшерихии со сниженными ферментативными свойствами, гемолизирующие палочковидные и кокковые формы, лактозоотрицательные и грибы рода *Candida* в аэробной микрофлоре кишок у здоровых людей составляют не более 10—15 %. С возрастом увеличивается общее количество микробов за счет роста кишечной палочки до 74 % и уменьшается содержание бифидумбактерий и бактериоидов до 9,5 %.

Антагонизм и синергизм микроорганизмов. В кишках, как и в любой другой нестерильной полости организма, создаются микробные ассоциации с различными типами соотношений: индифферентных, синергических и антагонистических. Наиболее изучены антагонистические свойства микробов. Антагонизм симбионтов к патогенной флоре повышает устойчивость человека к кишечным инфекциям. Антагонистическими качествами по отношению к разным патогенным штаммам обладают и эшерихии, и лактобактерии. Антагонизм первых направлен в основном на бактерии дизентерийной группы, энтеропатогенные *E. coli* и сальмонеллы.

Formal с соавторами (1961) в эксперименте на морских свинках изучали значение отдельных видов нормальной микрофлоры в патогенезе дизентерийной инфекции и отметили, что все безмикробные животные (гнотобионты), получившие до заражения *E. coli*, выжили, тогда как контрольные погибли. В аналогичном опыте лактобациллы не предотвращали гибели свинок от заражения.

Подавление нормальной микрофлоры кишок антибиотиками широкого спектра действия снижает устойчивость животных к заражению сальмонеллами и шигеллами. Введение таким животным штаммов *E. coli* предохраняет их от заражения шигеллами.

Среди представителей нормальной микрофлоры кишок крыс существуют микроорганизмы (отдельные виды или сообщества), обладающие антагонистическими свойствами по отношению к холерному вибриону (О. В. Бароян и соавт., 1978).

Антагонистические свойства лактобацилл и *B. bifidum* *in vitro* более выражены по отношению к стафилококкам, протею, *Cl. perfringens*, энтеропатогенным *E. coli*. Особенностью антагонистической активности бифидумбактерий является то, что она не зависит от времени выделения штамма. Степень антагонистической активности у всех штаммов бифидумбактерий примерно одинакова в отличие от кишечной палочки, различные штаммы которой имеют разный антагонистический коли-индекс.

Антагонистические свойства микробов связаны с их способностью продуцировать вещества антибиотического характера — колицины (бактериоцины) — и скоростью размножения. Колицины представляют собой белково-липидо-углеводный комплекс. От антибиотиков колицины отличаются узким спектром антибактериального действия. Они специфически подавляют жизнедеятельность бактерий того же или филогенетически родственного вида. В бактери-

альной популяции колицины продуцируются только отдельными клетками, которые при этом погибают. Остальные клетки являются иммунными к действию гомологического колицина и сохраняют способность к его образованию в течение бесконечного ряда поколений. Синтез колицинов большинством клеток популяции можно индуцировать различными физико-химическими воздействиями (Ben-Gurion, 1965; Devoret и соавт., 1965).

Способность некоторых бактерий продуцировать колицины обеспечивает им определенные селективные преимущества. Обладая такими свойствами, патогенные энтеробактерии, например, могут подавлять нормальную микрофлору и беспрепятственно распространяться в кишках животного. Считают, что стабильность и в некоторой степени полноценность микрофлоры кишок обуславливаются наличием в ней определенного количества колициногенных штаммов. Бактериоциногенность нормальной микрофлоры представляет интерес как один из факторов, поддерживающих резистентность макроорганизма к бактериальным инфекциям (Д. Г. Кудлай, В. Г. Лиходед, 1966).

Частота обнаружения колициногенных штаммов у энтеробактерий колеблется в широких пределах. Fredericq (1960) указывает, что среди многочисленных исследованных штаммов кишечной палочки около 25 % обладали способностью подавлять рост индикаторного штамма. Д. Г. Кудлай и В. Г. Лиходед сообщают, что из 1440 штаммов кишечной палочки 444 были колициногенными (30,8 %). И. В. Голубева, В. Г. Лиходед, Д. Г. Кудлай (1963, 1964) колициногенность у патогенных кишечных палочек обнаруживают чаще (33 %), но особенно часто (63 %) при эпидемических вспышках колиэнтеритов. У штаммов, выделенных от здоровых детей ясельного возраста, она встречается только в 9,2 % случаев.

Особенный интерес представляют синергические взаимоотношения разных видов микробов, в частности *V. bifidum* и *E. coli*. Kludas (1958) отметил, что *V. bifidum* можно культивировать не только в среде сложного состава при условиях анаэробнозиса, но и в простой среде (вода и 1 % муки) при наличии живой культуры *E. coli*. По мнению автора, для размножения *V. bifidum* в кишках необходимо присутствие живых клеток кишечной палочки. Seeliger, Werner (1962) в пробах испражнений от взрослых наблюдали колонии, из которых вырастали одновременно бифидумбактерии и *E. coli*.

Синергические взаимоотношения между микробами кишок изучены еще недостаточно. В настоящее время самыми

активными в антагонистическом, биохимическом и ферментативном отношении являются эшерихии, бифидо- и лактобактерии.

Участие в обмене веществ. Значение нормальной микрофлоры в жизнедеятельности организма является предметом многочисленных дискуссий. Данные гнотобиологии показывают, что нет однозначного ответа на этот вопрос. Известно, что цыплята, в кишках которых нет микробов, растут быстрее и достигают большей массы, чем обычные. Наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни самцов в стерильных условиях, а самок — в обычных (Gordon, 1968). Безмикробные животные нуждаются в меньшем количестве аскорбиновой кислоты и в большем — витаминов группы В.

✓ Кишечные бактерии участвуют в обмене холина, желчных и жирных кислот. Так, доказано, что они превращают холин в тетраметиламин. Недостаточное количество холина в диете может обусловить цирроз печени у крыс (Gustafsson и соавт., 1962).

У безмикробных, а также у обычных крыс, получающих химиотерапевтические препараты, наблюдается замедленное выделение желчных кислот. Между тем известно, что свободные желчные кислоты, образующиеся бактериями из связанных желчных кислот, могут стимулировать миграцию клеток слизистой оболочки кишок (Ranken и соавт., 1969).

В опытах на безмикробных крысах установлено, что превращение билирубина в уробилин осуществляют неидентифицированные бактерии, подобные клостридиям, а также определенный штамм кишечной палочки (Gustafsson и соавт., 1962).

Кишечная микрофлора влияет на обмен мочевой кислоты. Ее уровень у гнотобионтов приблизительно в 2 раза выше, чем у обычных животных (Colle, Wiseman, 1969). Поскольку в тканях человека и антропоидов отсутствует фермент уриказы (С. Северин, 1961), можно предполагать, что уриколитическая активность кишечной микрофлоры для человека имеет большее значение, чем для большинства животных, располагающих этим ферментом (Gustafsson и соавт., 1962).

Микрофлора кишок оказывает влияние на всасывание воды из них. Безмикробное состояние вызывает значительные морфологические изменения в стенке кишок, особенно в ее слизистой оболочке.

У стерильных животных наблюдаются сгущение крови, гидropения, полидипсия, увеличение размеров слепой кишки (Gordon, 1968).

Levenson с соавторами (1968) предполагают, что нормальная кишечная микрофлора влияет на газообмен, вызывая активацию функции щитовидной железы и усиленное обновление клеток слизистой оболочки кишок.

С помощью микрофлоры в толстой кишке инактивируются такие ферменты, как энтерокиназа и щелочная фосфатаза. Наиболее интенсивное разрушение энтерокиназы *in vitro* вызывают молочнокислые и кишечные палочки (Г. К. Шлыгин, 1967). Нормальная микрофлора участвует в ферментной переработке пищевых веществ и, в частности, в синтезе аминокислот. Seifert и соавторы (1969) показали возможность синтеза фенилаланина в кишках крыс.

Kruijswijk (1968), Bergerson, Hipsley (1970) обнаружили, что у папуасов Новой Гвинеи, питающихся бататом, богатым углеводами и очень бедным белком, постоянный отрицательный азотистый баланс. В среднем разница достигала 2 г азота, что составляет 10—15 г белка — $\frac{1}{3}$ ежедневного необходимого количества белка. Обследованные были здоровы и мускулисты. Объяснение, по мнению ученых, следует искать в жизнедеятельности кишечной флоры (например, клебсиелл, эшерихий, клостридий), которая фиксирует азот воздуха и способствует синтезу белка.

✓ Кишечная микрофлора, обладающая даже минимальной витаминообразующей способностью, может обеспечить синтез необходимого для организма количества витаминов. Потребность в биотине и фолиевой кислоте полностью покрывается за счет синтеза их кишечными бактериями (В. С. Гостев, 1954). Заражение стерильных цыплят чистой культурой кишечной палочки повышало вдвое снабжение организма фолиевой кислотой (Miller, Liskey, 1963). Развитие анемий при язвенных колитах и спру С. М. Рысс (1966) связывает с нарушением биосинтеза витамина В₁₂ и фолиевой кислоты вследствие дисбактериоза кишок. Н. И. Ворошилова, Ф. Л. Вильшанская и соавторы (1975) показали возможность синтеза витамина В₆ *E. coli* M-17 даже на синтетической среде.

✓ У безмикробных крыс, содержащихся на диете, дефицитной в отношении витамина К, понижается уровень протромбина, появляются кровоизлияния. При заражении их кишечной палочкой признаки К-авитаминоза исчезают. У обычных животных, находящихся на той же диете, скорость свертывания крови не изменяется (Gustafsson, 1962; Wostnapp и соавт., 1963).

✓ Известно, что значительное количество никотиновой кислоты синтезируется бактериями толстой кишки. Этот синтез тормозится при приеме сульфаниламидных препара-

тов, поэтому в таких случаях целесообразно назначать никотиновую кислоту.

Актиномицеты и микобактерии, обладающие соответствующими ферментами, способны превращать стероиды и холестерин (А. А. Имшенецкий и соавт., 1966). Микробы могут использовать последний в качестве питательного вещества, трансформировать его в различные соединения. Из кишечных форм *E. coli* наиболее активно превращает стероиды. Она способна восстанавливать холестерин (Cargini, Galli, 1962), превращать андростенолон, прогестерон, кортизол и др. (Shirasaka, 1961; Schubert и соавт., 1962), а также желчные кислоты (Hayashi, 1960, Portmann и соавт., 1960).

Мы исследовали химическое превращение холестерина эшерихиями. Использовали синтетическую селективную среду для кишечных палочек Богопольского с добавлением спиртового раствора холестерина, коллоидный раствор холестерина, приготовленный по методу Петерса, яичный бульон Безредки, желчный бульон. Полученные данные были неопределенными, что мы связываем с очень малым количеством стероидов в клетках эшерихий. По Schubert и соавторам (1953), эшерихии содержат 0,0004 % стероидов, в том числе и холестерин.

Необходимо было избрать среду, которая содержала бы растворенный холестерин в достаточных количествах. Таким требованиям отвечала плазма крови, полученная от доноров. В ней обнаруживались все необходимые для роста бактерий вещества, а концентрация холестерина составляла 2,8—4,53 ммоль/л. Уже первые посеы кишечной палочки показали, что разные ее штаммы могут увеличивать или уменьшать уровень холестерина плазмы (С. Ф. Олейник, М. В. Панчишина, 1972).

В литературе мы не нашли сведений о возможности синтеза холестерина эшерихиями, и с помощью хроматографии в тонком слое проверили состав липидов тех эшерихий, которые увеличивали содержание холестерина при росте на плазме доноров. Экстракт липидов микробов, приготовленный по Фольчу, после упаривания нанесли на пластинку с силикагелем ЛС5/40М размером 12×6 см. Разделение липидов проводили в системе петролейный эфир — диэтиловый эфир в соотношении 4:1 в течение 15 мин. Свидетелями служили очищенный перекристаллизованный холестерин и сквален, R_f которого соответствует таковому в эфирах холестерина. На хроматограмме было получено 6 фракций, ни одна из них по R_f не соответствовала холестерину или его эфирам. Хлороформенный экстракт

из силикагеля каждой фракции не давал характерной для холестерина голубовато-зеленой окраски с реактивом Либмана — Бурхарда.

Доказательством возможности синтеза холестерина эшерихиями послужили опыты с меченым ацетатом натрия (М. В. Панчишина, 1977, 1979). Его добавляли в плазму, где выращивались холестеринсинтезирующие штаммы эшерихий. Через 48 ч проводили экстракцию липидов тем же методом, полученный экстракт разделяли на три части. После упаривания определяли общий и свободный холестерин, а третью часть хроматографировали. В каждой фракции липидов (вместе с силикагелем) проверяли радиоактивность подсчетом импульсов на 4П-счетчике аппарата «Проток». Радиоактивная метка выявлялась в I, II, III и IV фракциях: I фракция соответствовала фосфолипидам, II — свободному холестерину, III — дилицеридам и IV — трилицеридам. Хотя максимальными показатели ее были в I и III фракциях, включение в свободный холестерин было также значительным (698—1200 импульсов в 1 мин на 1 мл плазмы против 20—386 импульсов в контроле).

Следовательно, повышение содержания холестерина в питательной среде (установленное биохимическими методами) обусловлено синтезом его эшерихиями. Об этом свидетельствует включение радиоактивной метки в свободный холестерин. Выращивание эшерихий в плазме сопровождается также эстерификацией холестерина, причем состав эфиров холестерина среды зависит от свойств штамма эшерихий (холестеринпревращающих либо холестеринсинтезирующих). В настоящее время мы располагаем исследованиями холестеринпревращающей способности более 2500 штаммов кишечной палочки. Одни штаммы эшерихий разрушали до 45 % холестерина питательной среды, а другие синтезировали до 30 %.

Представляло интерес изучить, как сказывается состояние коолифлоры кишок на уровне холестерина крови. По данным Danielsson и соавторов (1963), содержание холестерина в сыворотке крови у безмикробных крыс на 10—40 % выше, чем у контрольных. У безмикробных животных, получавших пищу, содержащую 0,5 % холестерина, этот показатель также был выше, чем у обычных. Чтобы выяснить влияние микрофлоры кишок на уровень холестерина крови, мы исследовали холестеринпревращающие свойства кишечной палочки и содержание холестерина в крови у практически здоровых людей старше 40 лет (211 человек, изучено 850 штаммов кишечной палочки). Уровень холестерина крови у них колебался от 3,43 до 9,88 ммоль/л (по Ил-

ка в модификации Блащицина, 1970). Среди штаммов кишечных палочек были холестеринсинтезирующие (у 143 человек) и холестеринпревращающие (у 68).

У 30 человек содержание холестерина составляло $8,45 \pm 0,09$ ммоль/л (гиперхолестеринемия). Холестеринсинтезирующей активностью обладали 40 штаммов кишечной палочки, холестеринразрушающей—100 штаммов, выделенных у 8 человек этой группы. В среднем количество холестерина уменьшалось на 11 % и составляло 89 % от исходного.

Из 32 человек с содержанием холестерина 4,16 ммоль/л и ниже ($m = (4,06 \pm 0,04)$ ммоль/л) холестеринпревращающая активность эшерихий выявлена у 10 (50 штаммов), у остальных кишечные палочки (110 штаммов) вызвали увеличение количества холестерина питательной среды. Средний показатель холестеринпревращающей активности был равен 107 % (содержание холестерина повысилось на 7 %). Кишечные палочки, выделенные от 30 людей с нормальным содержанием холестерина крови ($5,72—6,24$ ммоль/л), не обладали заметной холестеринпревращающей активностью, средний показатель составлял 100 %, т. е. количество холестерина питательной среды после выращивания в ней микробов не изменялось.

У людей с высоким уровнем холестерина в крови холестеринпревращающая способность коолифлоры повышалась (рис. 1). Гипохолестеринемия сочеталась с холестеринсинтезирующей активностью микробов (показатель ее увеличивался). Взаимосвязь между этими явлениями носила отрицательный коррелятивный характер. Однако достоверность ее удалось доказать только у людей, подвергавшихся смене пищевого режима ($r=0,61$; $t=5,8$).

Мы проследили изменения уровня холестерина крови и холестеринпревращающих свойств эшерихий у четырех групп людей, находившихся на разных по содержанию основных пищевых веществ режимах.

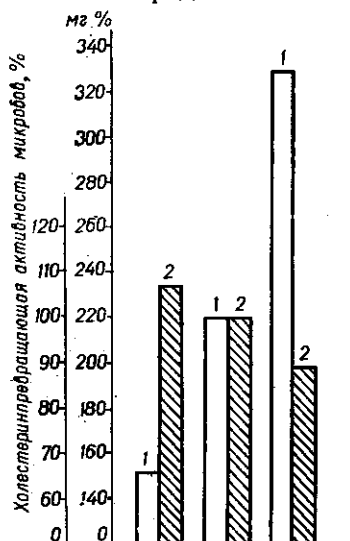


Рис. 1. Взаимосвязь уровня холестерина крови (I) и холестеринпревращающих свойств эшерихий (II) у практически здоровых людей с разным исходным уровнем холестерина.

Наиболее резкое влияние на уровень холестерина крови оказала углеводная диета, вызвав заметную гиперхолестеринемию. Однако одного включения холестеринпревращающей активности эшерихий было недостаточно для регуляции уровня холестерина крови. При высокожировой и белковой диетах повышение уровня холестерина крови в первые 2 нед было меньшим. Увеличение холестеринпревращающей активности кишечных палочек приводило к снижению уровня холестерина крови к концу наблюдений.

Некоторые микроорганизмы содержат декарбоксилазы аминокислот, которые образуют ряд биологически активных аминов (гистамин, тирамин, агмаптин, путресцин, кадаверин и др.). Это дает основание предполагать, что аминная интоксикация играет роль в патогенезе процессов, вызываемых определенными возбудителями. Е. М. Губарев (1961) считает, что многие декарбоксилазы можно отнести к числу токсинов различных видов патогенных микробов. Несмотря на то что высокая активность данной группы ферментов хорошо изучена, не известно, в чем состоит биологическая роль декарбоксилирования аминокислот у бактерий.

Установлено, что кишечная палочка содержит большое количество аминокислотных декарбоксилаз. Наиболее часто встречаются декарбоксилазы глутаминовой кислоты, аргинина, лизина.

Образующиеся при декарбоксилировании аминокислот азотистые продукты играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой, нервной деятельности и некоторых других физиологических процессов (С. Р. Мардашов, 1967; И. С. Касабьян, 1968).

Представляет интерес изучение аргинин-декарбоксилазы, так как продукт декарбоксилирования аргинина — агмантин — оказывает выраженное физиологическое действие инсулиноподобного характера (Франк, 1927, и др.). Сыворотки крови человека и кролика содержат термолабильные вещества, которые тормозят активность аргинин-декарбоксилазы. По мнению И. Р. Касабьян (1968), аргининдекарбоксилаза является антигеном с нерезко выраженными свойствами.

Декарбоксилазная активность микробов, несомненно, влияет на состояние макроорганизма и, вероятно, имеет отношение к аллергическим реакциям типа крапивницы. В связи с этим интересны данные о продуцировании ферментов бактериями в зависимости от условий их существования. Есть мнение, что декарбоксилирование аминокислот бактериями — защитный механизм, с помощью которого

клетка предотвращает сдвиг реакции в кислую сторону, неблагоприятную для развития микроорганизма. Декарбоксилазы аминокислот наиболее активны у штаммов бактерий, находящихся в питательной среде, содержащей углерода.

В результате брожения углеводов образуются кислые продукты, рН среды смещается в кислую сторону, хотя образование декарбоксилаз в микробной клетке происходит и в щелочной среде (С. Р. Мардашев и соавт., 1949).

Очевидно, роль бактериальных декарбоксилаз не ограничивается регуляцией рН среды. Так, благодаря декарбоксилазной активности бактерий из аспарагиновой кислоты образуется α -аланин — вещество, активное в различных процессах обмена.

Weawer, Herbst (1958) отметили, что при росте на среде без аминов в клетках *E. coli* обнаруживаются значительные количества путресцина. Агматин, гистамин, тирамин в концентрации 10^{-3} моль заметно угнетают образование рибофлавина бактериями (Mijakiu и соавт., 1955). Путресцин в концентрации 10^{-3} — 10^{-1} моль стимулирует рост культур *A. aerogenes* и *E. coli* в стационарной логарифмической фазе роста, а агматин — только *E. aerogenes*. Kim Ki-Han (1963) описал мутантный штамм *E. coli*, для которого путресцин был единственным источником азота и углерода.

Некоторые амины, особенно полиамины, могут препятствовать возникновению лекарственной устойчивости или угнетать возникновение клеточных популяций, образующих ферменты типа пенициллиназы (Sevag, Dregbb1, 1962).

Внимание ученых привлекает аспарагиназа, которая катализирует гидролитическое отщепление амидной группы от аспарагина, участвующего в синтезе белков и других биологических процессах. Кишечные палочки также обладают α -аспарагиназной активностью (Roberts и соавт., 1966). У разных штаммов *E. coli* обнаружены два изофермента аспарагиназы, причем один из них способен оказывать антилимфомный эффект (А. Я. Николаев, 1969; Вгоот, 1963; Campbell и соавт., 1967).

Влияние на формирование защитных реакций. Нормальная кишечная микрофлора способствует формированию защитно-адаптационных систем организма. У безмикробных животных по сравнению с обычными слабо развита реакция лимфатических узлов на антигенное раздражение (образование иммуноглобулинов, плазмоцитарная реакция, трансплантационный иммунитет, фагоцитоз). Нормальная микрофлора кишок обуславливает постоянное воспаление слизистой оболочки кишки, повышающее резистентность ее

к деструктивному действию патогенных бактерий (Миуаква и соавт., 1965).

В опытах на безмикробных животных изучалась роль микрофлоры во врожденных и адаптивных механизмах иммунитета. Было установлено, что физиологический уровень некоторых врожденных факторов — гликопротеидов и лизоцима — достигается стимуляцией организма нормальной микрофлорой (О. В. Чахава, 1969). В сыворотке крови безмикробных животных уменьшается содержание иммуноглобулинов, у них недоразвита лимфоидная ткань, особенно кишок, что приводит к выраженной лимфопении. По данным Berliner Dougherty (1968), лимфоциты являются основными биологическими инактиваторами кортикальных гормонов надпочечников. Лимфопения может сопровождаться резким снижением инактивации этих гормонов. Гиперкортицизм у гнотобионтов, усугубляемый изменением обмена стероидов и аскорбиновой кислоты, в свою очередь угнетает образование лимфоидной ткани.

Таким образом, ослабление защитно-приспособительной системы у гнотобионтов обусловлено, по крайней мере, двумя причинами: отсутствием в организме нормальной микрофлоры и связанной с этим повышенной активностью коры надпочечников (О. В. Чахава, 1970).

Полагают, что сложившиеся симбиотические отношения макроорганизма с сапрофитной аутофлорой являются основой иммунологического гомеостаза. Любое упрощение аутомикрофлоры не может не привести к расстройству механизмов специфической и неспецифической резистентности к инфекции, к ее утрате (М. В. Земсков, 1972).

Интересно, что белковые комплексы групп бактерий по-разному участвуют в формировании нормальной иммунологической реактивности. Наиболее высокое содержание антител наблюдалось к антигенам энтеробактерий, минимальное — к бифидобактериям. Таким образом, в определении уровня иммунологической реактивности количественное доминирование микроба не является решающим фактором (В. И. Вершинина, 1981).

✓ Особый интерес представляет общая защитная реакция организма — канцеролитическая или цитолитическая, сущность ее сводится к лизису «чужих» клеток. Известно повреждающее действие ряда микробов на раковые клетки. Таким свойством обладают некоторые актиномицеты (Л. Ф. Киселева, 1958; Brander, 1962), стрептококки, менингококки, *V. megaterium* (Г. Фольмар, К. Кнэль, 1950), экстракты из клеток-мутантов — стафилококков и кишечных палочек (Т. Ф. Гаузе и соавт., 1963).

Freund и Kaminer (1932) отметили, что кишечные палочки здорового человека способны продуцировать вещество (предположительно ненасыщенную жирную кислоту), которое разрушает раковые клетки. Именно благодаря присутствию такой колифлоры у мышей низкораковых линий редко удается прививка опухолей.

Мы изучали канцеролитические свойства кишечных палочек, выделенных от людей разного возраста, здоровых и больных различными заболеваниями. Применяли методику инкубации раковых клеток мышинной карциномы Эрлиха в суточной бульонной культуре кишечной палочки. Всего обследовано 275 человек, от них выделено 350 штаммов *E. coli*. Разные штаммы кишечных палочек обладали неодинаковой канцеролитической активностью: они стимулировали деление раковых клеток (до 24 % от исходного количества) или вызывали их лизис (до 45 % клеток). Наибольшая канцеролитическая активность была у штаммов, выделенных от детей, а также от здоровых людей; с увеличением возраста она падала.

При ряде заболеваний, сопровождавшихся выраженным дисбактериозом, канцеролитические свойства колифлоры заметно снижались. Нормальную *E. coli* высевали на мясо-пептонный бульон. Канцеролитическая активность бульона увеличивалась прямо пропорционально времени роста микроба и была максимальной через 18—24 ч. Нагревание культуральной жидкости без микробов существенно не изменило канцеролитической активности, а автоклавирование бульонной культуры вместе с микробами повышало ее.

Таким образом, можно предполагать, что кишечные палочки в процессе роста выделяют какое-то термостабильное вещество, разрушающее клетки асцитной карциномы Эрлиха *in vitro*. Способность продуцировать такое вещество сохраняется у выделенных штаммов недолго. Хранение их в холодильнике при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ вызывало снижение канцеролитических свойств уже к концу 3-го месяца, что особенно выражено у культур с высокой канцеролитической активностью.

Для выявления параллелей между канцеролитическими свойствами и колициногенией было проведено исследование по методу Фредерика (1949) 138 канцеролитических штаммов. Оказалось, что среди этих штаммов 25 % были колициногенными. Однако и неколициногенные штаммы обладали высокой канцеролитической активностью.

В связи с трудоемкостью установления канцеролитической активности большого количества штаммов кишечной палочки, выделенных от одного человека, мы предложили

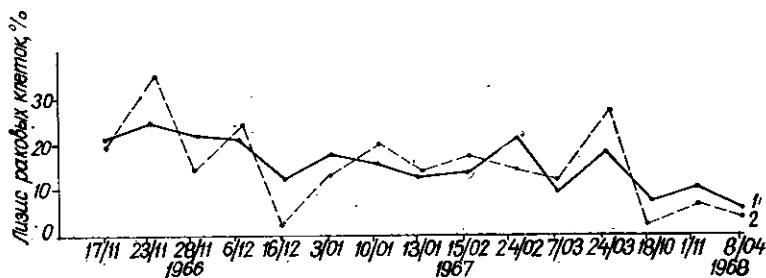


Рис. 2. Канцеролитические показатели крови (1) и экстракта из испражнений (2) больного при длительном наблюдении.

определять суммарную канцеролитическую активность микрофлоры, изучая канцеролитическую реакцию испражнений. Исследование проведено у 400 человек. Между канцеролитической активностью испражнений и сыворотки крови обнаружена определенная зависимость. У одного и того же человека при наблюдении в динамике кривые этих показателей шли параллельно (рис. 2). По-видимому, это свидетельствует о связи канцеролитической активности коолифлоры кишечника и крови.

В экспериментах на кроликах, гвинейских свинках и крысах мы изучали канцеролитическую активность крови, взятую из разных сосудистых областей, в частности, на различных участках кишок, и содержимого слепой кишки. Кровь брали из вен тонкой и толстой кишок, воротной вены, нижней и верхней полых вен, печени и сердца.

Несмотря на одинаковый количественный состав микрофлоры слепой кишки у этих трех видов животных (Smith, 1965), наибольшая канцеролитическая способность выявлена в содержимом этого органа. Наиболее высокой канцеролитической активностью обладала кровь, оттекающая от кишок, по мере отдаления от этого участка показатель постепенно снижался и был самым низким в крови верхней полых вен. Это снижение не было равномерным, на фоне общего спада канцеролитической активности иногда она повышалась в крови из печени и селезенки. Мы связываем это с депонированием канцеролитических веществ в указанных органах и выходом их из депо в случае стрессовых реакций. Можно предполагать, что такое обогащение за счет депо происходило и в момент острого опыта на животных. Канцеролитический показатель крови нижней полых вен был несколько выше, очевидно, за счет коллатералей между сосудами прямой кишки и нижней полых вен. Ин-

тересно, что у молодых и старых крыс сосудистый градиент канцеролитической активности сохранился, только канцеролитическая способность сыворотки крови у старых крыс была значительно ниже.

При нарушении микробного ценоза тем или иным вмешательством канцеролитические свойства крови и экстракта из испражнений изменялись: [При использовании колибактерина с терапевтической целью они повышались, при антибиотикотерапии — снижались.] Эти данные также позволили предположить, что между канцеролитической активностью сыворотки крови и коолифлоры кишечника существует связь.

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ И СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗНЫХ ФАКТОРОВ

Постоянство внутренней среды организма включает и стабильность кишечной микрофлоры. Она может изменяться в зависимости от питания, возраста, сезона, антибактериальных препаратов, радиоактивного облучения, хронических заболеваний пищеварительного аппарата, онкозаболеваний, острых и хронических инфекций. Могут возникать нарушения не только состава (общего количества микроорганизмов и соотношения отдельных видов), но и свойств микрофлоры кишок. Такое состояние называется дисбактериозом.

По мнению В. Н. Красноголовец (1970; 1979), О. В. Ивкиной (1972), о дисбактериозе свидетельствует уменьшение количества кишечной палочки, миграция ее в другие полости, появление у этого микроба и кокков гемолитической активности, нарастание содержания стафилококков, протей.

И.П. Ищенко (1964) различает следующие типы дисбактериоза: гемолитический, стафилококковый, протейный, кандидозный, гноеродный, с превалированием лактозоотрицательных эшерихий, слизистой (за счет слабо ферментирующих кишечных палочек), смешанный (сочетание гемолитической коолифлоры, слизистых штаммов кишечной палочки, гноеродной и гнилостной микрофлоры).

А. Ф. Билибин (1967) рассматривает четыре фазы развития дисбактериоза. Первая (начальная) характеризует-

ся значительным увеличением числа нормальных симбионтов в местах обычного их обитания. Второй свойственно исчезновение некоторых симбионтов за счет других, а также появление таких представителей микрофлоры, которые в норме встречаются в скудном количестве либо совсем не определяются. В третьей изменяется локализация аутофлоры, она появляется в нехарактерных участках (например, кишечная палочка в полости рта). Нередко это сопровождается проникновением симбионтов через защитные барьеры, которые попадают в лимфу, кровь и внутренние органы. В четвертой фазе изменяются токсикогенность, вирулентность и патогенность отдельных представителей нормальных симбионтов или их ассоциаций. Это происходит на фоне выраженной аллергизации и аутоаллергизации макроорганизма, снижения его резистентности к специфическим и неспецифическим бактериальным агентам. При медикаментозном дисбактериозе все фазы четко дифференцируются. При дисбактериозах другой этиологии чаще встречаются лишь первые три фазы.

Г. И. Кузнецова (1975) выделяет четыре формы проявления дисбактериоза. Автор расценивает их как последовательные стадии единого процесса. В I стадии уменьшается содержание лактобацилл (иногда они даже исчезают), количество и свойства других обитателей кишок не изменяются, во II — отсутствуют бифидумбактерии и преобладают атипичные эшерихии (замедленно ферментирующие лактозу, со стойкой утратой этого признака), в III — превалируют гемолизирующие микроорганизмы и дрожжеподобные грибы, в IV — глубокие нарушения состава и свойств микробов сочетаются с повышенным количеством протей.

Степень дисбактериоза может определяться количественным соотношением кишечной палочки и условно патогенных микробов. В зависимости от этого заболевание может быть слабо выраженным, умеренным, выраженным и резко выраженным (В. Н. Красноголовец, 1970). При слабо выраженном дисбактериозе условно патогенные микробы составляют 25 %, при умеренном — 50 %, при выраженном — 75 % (кишечная палочка представлена единичными колониями), при резко выраженном — 100 % (кишечная палочка отсутствует).

О. П. Марко, Т. К. Корнева (1974) выделяют четыре степени дисбактериоза. Эти степени различаются локализацией и распространенностью микрофлоры, ее количественными, видовыми и качественными изменениями, а также иммунологической реактивностью макроорганизма.

Приведенные классификации неполны, они не учи-

тывают этиологию дисбактериоза, хотя известны определенные особенности его при многих заболеваниях, воздействии на организм разных факторов (медикаментов, облучения), старении и др. На основании данных литературы и собственных наблюдений мы разработали классификацию дисбактериозов по этиологическому принципу.

Классификация дисбактериозов

I. Дисбактериоз у практически здоровых лиц

1. Возрастной

2. Сезонный

3. Пищевой

4. Профессиональный

II. Дисбактериоз у больных

1. При заболевании пищеварительного аппарата неинфекционной природы

2. При болезнях печени

3. При инфекционных, паразитарных и гельминтных заболеваниях пищеварительного аппарата

4. При атеросклерозе.

5. При злокачественных новообразованиях

III. Дисбактериоз медикаментозный

IV. Дисбактериоз после воздействия радиоактивных веществ

V. Дисбактериоз смешанный

Дисбактериоз у практически здоровых лиц. Изучение изменений состава и свойств кишечной микрофлоры у практически здоровых людей представляет интерес, поскольку такие изменения играют роль в патогенезе заболеваний. На микрофлору человека одновременно действует множество внешних и внутренних факторов. Учесть влияние каждого из них очень трудно. Этот вопрос изучен еще недостаточно, но некоторые особенности влияния возраста, времени года, питания и других факторов уже известны.

Возрастной бактериоз. В естественных условиях по мере старения организма изменяется и микробный ценоз кишечника. Практически у всех людей пожилого возраста регистрируется дисбактериоз. Он проявляется увеличением числа микробов в каждой нестерильной полости организма, сдвигом в сторону грамположительной флоры, лактозо-, маннит- и индолотрицательных штаммов кишечной палочки, появлением большого количества гемолитических и капсульных форм, полиморфизмом тинкториальных свойств кишечной палочки.

В связи со старением макроорганизма нарушается обмен эшерихий, это сопровождается образованием новых

продуктов метаболизма. Выше мы сообщали о падении канцеролитических свойств эшерихий. С возрастом изменяются и холестеринпревращающие свойства кишечных палочек: уменьшается количество бактерий, способных превращать холестерин питательной среды, и значительно увеличивает число штаммов, синтезирующих холестерин.

Мы обследовали 20 детей в возрасте до 10 лет и 110 практически здоровых взрослых от 20 до 70 лет. У детей и взрослых (до 40 лет) в кишечнике преобладают холестеринразрушающие штаммы (они наблюдались у 87—73 % обследованных). У людей старше 50 лет количество холестеринпревращающих штаммов снижается до 49 % (статистически достоверно), а число холестеринсинтезирующих штаммов повышается до 51 %. У лиц в возрасте 40—49 лет холестеринразрушающих штаммов кишечных палочек вдвое меньше, чем у молодых людей (34 %), а холестеринсинтезирующих — самое высокое (66 %) — в 1,3 раза больше по сравнению с пожилыми.

Штаммы эшерихий, высеянные от лиц разных возрастных групп, отличаются не только биохимическими свойствами, но и биологическим эффектом. Кишечные палочки, выделенные от пожилых, вызывают у головастиков задержку роста, ускорение метаморфоза и высокую смертность. Кишечная палочка молодых людей ускоряет рост головастика, увеличивает их активность, хотя метаморфоз их несколько задерживается.

Сезонный дисбактериоз. Состав микрофлоры изменяется в зависимости от времени года. Преимущественно нарушения его отмечаются летом и осенью, в этот период снижается устойчивость организма к кишечным инфекциям. По сравнению с зимними месяцами в апреле-мае появляется в 10 раз больше гемолитических микробов, в 60 раз — спорозоносных палочек, в 1,5 раза — лактозоотрицательных палочек. В июне количество микробов, характеризующих дисбактериоз, нарастает: в 2 раза по сравнению с апрелем-маем увеличивается число лактозоотрицательных палочек, более чем в 6 раз — гемолитических штаммов, в 20 раз — гемолитических колибактерий и в 5 раз — гемолитических энтерококков (Е. Е. Троп, 1954).

Значительные изменения в микробном ценозе в зависимости от времени года выявляются и у здоровых детей. Летом количество кишечных палочек возрастает по сравнению с зимой в 5 раз, лактозонегативных эшерихий — в 3 раза, гемолитических энтерококков — в 1,3 раза. В летние месяцы чаще (в 1,8 раза) высеивается протей, грибы *Candida* (в 3,1 раза), стафилококки.

Таблица 2. Содержание кишечной микрофлоры у здоровых детей в зависимости от времени года, %

Тип микрофлоры	Зима	Весна	Лето	Осень
Ферментативный	28,2	14,3	8,3	17,1
Полуферментативный	28,2	40,2	17,5	25,0
Смешанный	35,3	41,7	40,0	40,2
Полугнилостный	7,1	23,8	33,0	14,1
Гнилостный	1,2	—	1,2	3,6

По мнению Г. И. Скирды (1971), зимний период — самый благоприятный для кишечной микрофлоры, дисбактериоз отмечен только у 10,7% обследованных детей, весной — у 14,3%, летом — у 25%, осенью — у 19% детей. Больных дисбактериозом автор считал тех детей, в 1 г кала которых летом уменьшалось количество кишечных палочек до 50 млн. и значительно повышалось число микроорганизмов, характерных для дисбактериоза: гемолитические кишечные палочки составляли 18—34 млн., лактозоотрицательные — 48—57 млн., гемолитические стафилококки — 25—40 тыс., грибы *Candida* — 10—18 тыс. Летом по сравнению с зимним периодом частота выявления детей с неблагоприятными ферментативными типами кишечной микрофлоры (полугнилостной и гнилостной) в 4 раза выше, а с благоприятными (ферментативный и полуферментативный) — в 2 раза ниже (табл. 2).

Чем благоприятнее тип микрофлоры, тем больше кишечных палочек приходится на 1 г фекальной массы и наоборот. В зависимости от времени года изменяется не только состав кишечной микрофлоры, но и ее свойства. Антагонистическая и антибиотическая активность эшерихий, выделенных весной-летом, меньше, чем у штаммов, полученных зимой (И. Е. Троиц, 1954).

Интересно, что лактозоотрицательные штаммы эшерихий при совместном культивировании с шигеллами Зонне способствовали более быстрому размножению и накоплению последних, то есть являлись в какой-то мере синергистами (В. А. Шатило и соавт., 1977).

В летне-осенний период количество эшерихий увеличивалось, они становились чувствительнее к стрептомицину и устойчивее к биомицину. Чувствительность их к левомецитину существенно не изменялась. У энтерококков, число которых в это время уменьшалось, повышалась чувствитель-

ность к стрептомицину и левомицетину (О. Г. Алексеева, Г. М. Львицина, 1962).

По нашим данным, имеются сезонные колебания также и холестеринпревращающей активности эшерихий, выделенных от людей. Зимой почти половина штаммов (48 %) обладала способностью превращать холестерин. Весной количество таких штаммов уменьшалось до 31 %, а осенью — до 23 %.

На развитие дисбактериоза влияют и климатические факторы. В условиях жаркого климата в отличие от умеренного у детей до года в микрофлоре толстой кишки при разных типах питания преобладает кишечная палочка (К. С. Атабеков, 1971). В жаркое время года у детей повышается количество *Klebsiella aerogenes*, они чаще болеют диспепсией (Л. Д. Гуторова, А. И. Рязанова, 1965). У здоровых грудных детей высеваются гемолитические палочки (К. С. Атабекова, 1971), которые могут вызвать поносы.

Пищевой дисбактериоз. Изменение пищевого режима сопровождается приспособлением флоры к новым условиям, это проявляется изменением соотношения грамположительных и грамотрицательных микробов.

У взрослых людей, питающихся преимущественно молочными продуктами, уменьшено количество кишечных палочек, индольных штаммов, спороносных анаэробов, увеличено число бактерий рода *Citrobacter*, ацидофильных бактерий. При молочной диете появляются хорошо ферментирующие кишечные палочки, мясной — снижается содержание ацидофильных бактерий и повышается титр эшерихий, спороносных анаэробов. Высокоочищенные продукты вызывают более резкие и глубокие нарушения в микроэкологии толстой кишки.

Изменения микрофлоры кишок при разных пищевых режимах могут быть обусловлены сменой биохимических процессов в толстой кишке. При молочной диете рН фекалий бывает кислой, снижается уровень аминного азота и активность щелочной фосфатазы, уменьшается количество эшерихий, увеличивается — грибов. На мясной диете возрастает титр аминного азота фекалий, органических кислот, повышается активность щелочной фосфатазы, рН становится щелочной, увеличивается количество эшерихий, снижается — бифидумбактерий. Высокий уровень углеводов в диете не оказывает заметного влияния на вышеперечисленные процессы в толстой кишке (И. Б. Куваева, 1970). Особенно резко проявляются сдвиги биохимизма и микрофлоры толстой кишки при смене рационов. При переводе на мясную диету биохимические изменения возникают через 2—

3 дня, углеводной — через 14—18 дней. Повышенное выделение с фекалиями энтерокиназы при резкой смене диет в первые 2—3 дня связано с перестройкой микрофлоры, следовательно, с временным дисбактериозом.

У новорожденных состав микрофлоры определяется количеством получаемого грудного молока. У здоровых доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, в 80 % доминирует бифидумфлора.

Кишечные палочки, высеянные нами от 30 новорожденных, находившихся на естественном вскармливании, росли на среде Эндо яркими, малиновыми, с зеркальным блеском колониями. Все 120 выделенных от детей штаммов активно расщепляли углеводы с образованием кислоты и газа, были подвижными, индолположительными, разрушали клетки асцитной карциномы Эрлиха.

Скорость и глубина микробиологических изменений зависят от наличия в пище простых и сложных углеводов. При вскармливании детей ионитным молоком с добавлением сахара в кишках ребенка преобладают грамотрицательные микробы, преимущественно колифлоры. У декстрин-мальтозы, лактозы и лакто-лактоулозы выражена способность стимулировать ацидофильную микрофлору кишок искусственно вскармливаемых детей (Е. И. Кашкарева, В. Т. Борейко, 1962).

Под действием алиментарного фактора изменяются кишечный синтез витаминов, степень превращения и экскреция желчных кислот, холестерина и др. Выраженное влияние на синтез в кишках витамина В₁ наблюдается через 14—18 дней после смены рациона (И. Б. Куваева, 1970). Частые случаи бери-бери у людей, питающихся преимущественно рисом, обусловлены снижением синтеза в кишках тиамин. Перловая крупа уменьшает экскрецию витамина В₁ с мочой и калом (И. Б. Куваева, 1962). Добавление 1—2 г лактозы на 1 кг массы животного без назначения витаминов повышает синтез тиамин у собак.

Характер питания сказывается на холестеринпревращающих свойствах микробов. Мы провели наблюдения над 95 практически здоровыми мужчинами, назначали высокобелковую, высокоуглеводную, высокожировую и сбалансированную диету. Любая смена пищевого режима в первые 2 нед сопровождалась повышением количества холестерина крови и штаммов эшерихий, синтезирующих холестерин.

Наиболее выраженные изменения кишечной микрофлоры наблюдались при углеводной и белковой диетах. Увеличивалась холестеринсинтезирующая активность выделен-

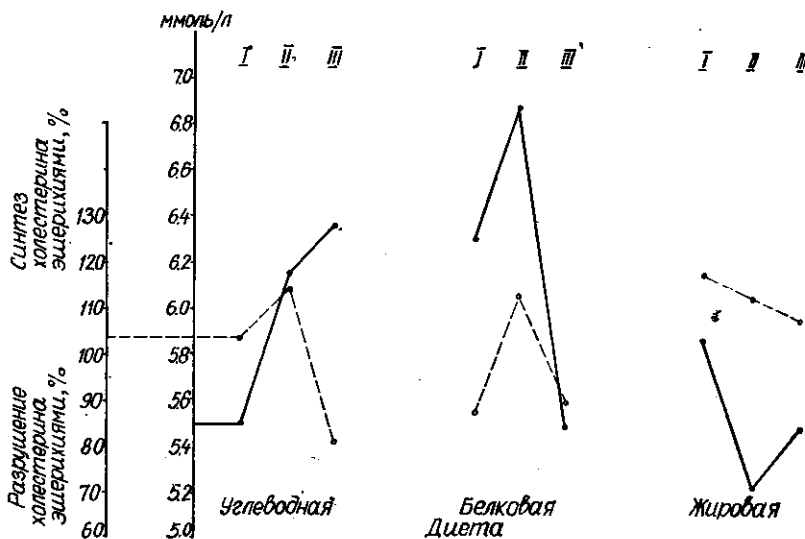


Рис. 3. Динамика уровня холестерина крови и холестеринпревращающих свойств эшерихий у людей при разных диетах: до (I), через 2 нед (II) и через 4 нед (III) диетического питания.

ных штаммов эшерихий: при углеводной диете — на 14 %, белковой — на 16 %. Через месяц пребывания на указанных пищевых режимах начинали превалировать холестеринпревращающие свойства колифлоры, в большей мере у лиц, бывших на углеводной диете (количество холестерина питательной среды уменьшилось на 21 %, рис. 3).

Через 2 нед после назначения преимущественно жировой диеты не наблюдалось значительных нарушений холестеринпревращающих свойств микробов, что, возможно, связано с более короткой «зоной приспособления» к ней микрофлоры. К концу срока этой диеты холестеринпревращающая активность микробов нарастала. Через 4 нед у лиц, бывших преимущественно на углеводной и жировой диетах, проявлялась достоверная коррелятивная связь между уровнем холестерина крови и холестеринпревращающими свойствами микробов. Увеличение содержания холестерина сопровождалось снижением холестеринсинтезирующих свойств эшерихий и ростом холестеринпревращающей активности (коэффициент корреляции $r = -0,61$; $m_r = 0,072$; $t = 8,5$).

Представляет интерес влияние голодания на состав микрофлоры кишок. Н. Н. Лизько и В. М. Шилов (1968)

отметили, что уже в первые дни белкового голодания у крыс уменьшается количество молочнокислых палочек и увеличивается содержание эшерихий и фекальных стрептококков. На 21-й день голодания в составе микрофлоры преобладают спороносные и анаэробные бактерии. При пищевом рационе с разным количеством белка полного восстановления микробного кишечного ценоза не удается достигнуть в течение месяца.

О. К. Палладина и соавторы (1947) наблюдали изменения микрофлоры кишок у людей во время ленинградской блокады. В составе флоры уменьшилось количество эшерихий и увеличилось содержание грибов, споровых и кокковых форм. У больных алиментарной дистрофией эшерихии были инертны в отношении углеводов, а протеолитическая активность их была повышенной. У здоровых лиц колифлора не обладала протеолитическими свойствами.

Профессиональный дисбактериоз. Впервые о дисбактериозе как о профессиональном заболевании сообщили в работе С. И. Ашбель и соавторы (1969). Изучая условия труда и заболеваемость рабочих на производстве антибиотиков, они выявили частые глосситы, фарингиты, стоматиты, энтероколиты кандидозной этиологии. Ф. Л. Вильшанская (1968, 1970) установила, что микрофлора кишок лиц, контактирующих с антибиотиками, и здоровых людей значительно отличается. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у работающих на производстве тетрациклина, пенициллина и стрептомицина. Нарушается состав и свойства как аэробной, так и анаэробной флоры: резко падает процент высеваемости бифидумбактерий; 13—35 % культур эшерихий обладают сниженной ферментативной активностью в отношении лактозы, 4,6 % не образуют газ при реакции с глюкозой, у 43—92 % культур отсутствует подвижность (О. П. Мазитова и соавт., 1976). Часто высеваются грибы *Candida*, уменьшается количество кишечных палочек. Проведены исследования антибиотиков в аспекте промышленной токсикологии. Т. Б. Штейнберг и соавторы (1975) предложили при расчете предельно допустимой концентрации антибиотиков в воздухе рабочей зоны учитывать величину порога антимикробного действия их по влиянию на микрофлору кишок. По мнению Е. В. Антипова (1975), лица с признаками дисбактериоза нуждаются в своевременном рациональном трудоустройстве вне контакта с антибиотиками.

Некоторые антибиотики используются довольно широко в пищевой промышленности. Так, антибиотик лактоцид у лиц, работающих с ним, а также экспериментальных жи-

Вотных вызывает нарушения микробного ценоза кишок: уменьшается количество анаэробной флоры, увеличивается количество эшерихий, лактобацилл и стафилококков. Такое состояние флоры у людей И. Я. Квятковская (1981) считает предпатологией.

Дисбактериоз у лиц, контактирующих с антибиотиками, отличается от медикаментозного тем, что он возникает у практически здоровых, медикаментозный же дисбактериоз всегда вторичный.

У рабочих завода хромовых соединений А. Х. Арсланова (1974) наблюдала увеличение содержания кишечной палочки примерно на 30 % по сравнению с контрольной группой обследованных, у них в 3 раза реже высевались *Clostridium perfringens*. Такие же данные были получены и у гвинейских свинок, содержащихся в цехе по изготовлению шестивалентного хрома.

К профессиональному следует отнести также дисбактериоз у людей, работающих в замкнутом пространстве. В этих условиях быстро снижается антимикробная резистентность организма. Эти явления связывают с обеднением микробного ценоза кишок. Уменьшение общего количества микробов, особенно бифидумбактерий, молочнокислых и кишечных палочек свидетельствует об упрощении микрофлоры кишок, что проявляется снижением синтеза витаминов группы В и К, уровня антител и γ -глобулинов, тонуса кишок. Психические перегрузки, возникающие в таких условиях, еще больше усугубляют дисбактериоз — отмечено полное исчезновение эшерихий.

Представляют интерес изменения микрофлоры у рабочих экспедиции в Антарктиде. Р. Ю. Ташпулатов (1969) установил, что у участников экспедиции значительно снижается содержание бактерий в кишках, в том числе и кишечных палочек. Через год количество кишечных палочек увеличивается, их высевают даже из ротовой полости.

При исследовании микрофлоры кишок у работников рентгено-радиологических кабинетов Е. В. Варламов (1964) выявил снижение антагонистической активности микробов в отношении дизентерийной палочки и золотистого стафилококка.

Вероятно, что состав и свойства микрофлоры изменяются и у людей других профессий, например, у рабочих горячих цехов, у работников курортов с радоновыми источниками. Исследования в этом плане необходимо проводить для учета профессиональных противопоказаний.

Данные, которыми мы располагаем, позволяют сделать заключение, что профессиональный дисбактериоз характе-

ризуется уменьшением общего количества бактерий кишок и основных их представителей — бифидумбактерий и эшерихий. Это сопровождается снижением обеспеченности организма витаминами и иммунитета.

Дисбактериоз у больных. Дисбактериоз может осложнять многие заболевания, изменять их клиническую картину, затруднять лечение.

Причиной возникновения дисбактериоза являются измененные вследствие основного заболевания условия существования микрофлоры и воздействие на нее методов лечения.

Микрофлора при гастритах, у больных с резецированным желудком, энтероколитах и колитах. При снижении кислотности желудочного сока при гастрите в кишках увеличивается общее число анаэробов и резко уменьшается количество бифидумбактерий, лактобацилл и кишечных палочек.

У больных с хроническим гастритом значительно повышается содержание атипичных вариантов кишечной палочки (Э. Я. Рохлина, 1959). Наиболее часто высеваются штаммы с повышенной сахаролитической активностью, дающие положительную реакцию с метиловым красным, безындольные, гемолитические варианты, капсульные штаммы. Все атипичные штаммы отличаются по характеру колоний. Значительно изменяется состав лактобацилл, особенно у больных с секреторной недостаточностью, в кишках снижается содержание *L. fermenti*, обладающей выраженной липолитической активностью (М. Э. Микельсаар, А. А. Ленцнер, М. Н. Воронина, 1968).

Представляют интерес изменения микробного состава у больных с резецированным желудком. Полагают, что причиной дисбактериоза при таком состоянии является секреторная недостаточность и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка (Haepel, 1965; Tabaqchali, Booth, 1966, Donaldson и соавт., 1967). М. Э. Микельсаар, А. А. Ленцнер и соавторы (1968) изучили состав микрофлоры кала у больных с резецированным желудком и демпинг-синдромом, а также влияние желудочной секреции и перистальтики на микрофлору кала. У больных с демпинг-синдромом количество аэробных бактерий увеличивалось, а анаэробов — почти не изменялось. Несмотря на анацидность, при демпинг-синдроме в отличие от гастрита с секреторной недостаточностью общее количество анаэробов оставалось постоянным, а кишечных палочек и лактобацилл — возрастало. У больных с первичной гастроэюнодоуденопластикой значительно повышалось содержание

лактобацилл, чего не наблюдалось у больных гастритом с секреторной недостаточностью.

Количественный состав микрофлоры кала при резекции желудка у больных без демпинг-синдрома и с демпинг-синдромом был одинаковым. Повышенное содержание энтерокиназы и щелочной фосфатазы в кале больных после гастрэктомии свидетельствует о значительном угнетении нормальной микрофлоры и тяжелом дисбактериозе. Выраженные изменения в микроструктуре тонкой кишки после резекции желудка связывают не только с оперативным вмешательством, но и с появлением патологических изменений микрофлоры кишок (Coldsmith, 1965; Dubos, 1966).

Причины развития таких форм дисбактериоза до конца не выяснены. Они связаны не только с нарушением моторно-эвакуаторной функции пищевого канала, поскольку после реконструкционной гастроэюнопластики нормализация перистальтики не сопровождалась восстановлением микрофлоры (Hepneghan, 1965; Luckey, 1965). Изменение микробного ценоза нельзя объяснить и сниженной кислотностью желудочного сока. Оно может наблюдаться и при гиперацидных состояниях, но носить иной характер. Так, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и при опухолях пищевого канала, протекающих с повышенной кислотностью, в кале увеличивается количество гемолитических штаммов эшерихий.

При различных патологических состояниях пищеварительных органов (ахлоргидрия, резекция желудка, язвенная болезнь, хронические энтероколиты) заселяются микробами верхние отделы тонких кишок (А. А. Уманский, 1953; Геймберг с соавт., 1962; И. С. Савощенко и соавт., 1967; В. П. Крышень и соавт., 1982; Haepel, 1960; Kinsella с соавт., 1961; Shiner и соавт., 1963).

В большинстве случаев увеличивается количество обычных для тонкой кишки микроорганизмов — энтерококков, молочнокислых бактерий, однако у многих больных обнаруживалась и разнообразная несвойственная ей флора: кишечные палочки, протей, стафилококки, дрожжеподобные грибы. Отсутствие бактерицидного действия хлористоводородной кислоты при анацидном состоянии не всегда сопровождается обсеменением верхних отделов кишок микробами, однако при сочетании с другими факторами, способствующими росту бактерий в тонкой кишке, это отмечается. Значительно чаще наблюдается рост бактерий в тонкой кишке при тяжелом течении энтероколита с выраженным истощением и белковой недостаточностью. Заселение верхнего отдела тонкой кишки бактериями может служить

одним из критериев тяжести состояния больного (Л. М. Иванова, 1966).

Функционально-морфологические изменения в кишечной стенке при энтероколите способствуют внедрению в нее микроорганизмов. Это отличает дисбиотические изменения при энтерите от других состояний, сопровождающихся диффузным микробным ростом по всему пищевому каналу, когда размножение микроорганизмов происходит в полости кишки без пенетрации в слизистую (Gerbel и соавт., 1969).

Ю. А. Князев и соавторы (1981) выявили дисбактериоз у 80 % страдающих желудочно-кишечными заболеваниями. Аэробный дисбактериоз наблюдался у 66 % больных, анаэробный — у 54 %, сочетанный — у 41 %. По мнению авторов, дисбактериоз выявляется тем чаще, чем анатомически ниже уровень поражения пищевого канала.

Дисбактериоз часто обнаруживают при заболеваниях толстой кишки. Степень его также прямо пропорциональна тяжести поражения толстой кишки. У 2/3 больных с функциональными дискинезиями в кале увеличено содержание стафилококков, эшерихий, не способных сбраживать лактозу, бактериоидов. При запорах без органического поражения толстой кишки общее количество бактерий уменьшается, преобладающими становятся бактерииды (И. С. Ацерова и соавт., 1970).

В этиологии постдизентерийного и неспецифического колитов немалое место отводится патологически измененной кишечной микрофлоре. При хроническом постдизентерийном колите в кале обнаружена кишечная палочка с гемолитическими свойствами. Условно патогенная флора отличалась большим разнообразием: кроме стафилококков и бактериоидов, обладающих гемолитическими свойствами, определялись энтерококк, дрожжевые грибы, сарцины, лактозонегативные эшерихии.

При неспецифическом язвенном колите у больных на $1/3$ уменьшается количество анаэробных микроорганизмов и в 3—20 раз увеличивается число аэробов (О. П. Марко, 1967) и анаэробных спорообразующих палочек. Особенно много их наблюдалось при летальном исходе заболевания.

При язвенном колите кишечные палочки выявлены у 59,1 % больных. Гнилостные и патогенные микроорганизмы обнаружены почти в половине случаев в количестве, в 60 раз превышающем их содержание у здоровых людей. Ни при какой другой патологии так резко не повышается удельный вес протей в составе кишечной флоры, как при колите (у здоровых — 10^2 , у больных — 10^6 в 1 г фекалий). Частота высеваания протей была особенно высокой при то-

тальном некротически язвенном процессе в толстой кишке; лактозоотрицательные штаммы кишечной палочки находили в 8 раз чаще, чем у здоровых людей, и в значительно больших количествах. Более чем у половины больных неспецифическим язвенным колитом выделены дрожжевые грибы.

При неспецифическом язвенном колите нарушения микробного равновесия не ограничивались толстой кишкой, они возникали и в других отделах пищевого канала. В желудке и двенадцатиперстной кишке наряду с диплококками, молочнокислыми бактериями и дрожжевыми грибами обнаружены кишечные палочки, патогенные стафило- и стрептококки. Микробный состав содержимого терминального отдела подвздошной и толстой кишок и фекалий был одинаковым.

Колициногенные кишечные палочки у больных неспецифическим язвенным колитом составляли 16,5 %. Колицины, продуцируемые изученными энтеробактериями, относились к типам В, V, I и группе Е, которые специфичны для патогенных видов бактерий. У бактерий, высеянных от больных, не отмечено синтеза колицина V, типичного для микрофлоры кишок здоровых людей. Основная масса энтеробактерий, которые выделили от больных язвенным колитом, была чувствительна к колицинам V, В и группы Е.

Степень дисбактериоза при язвенном неспецифическом колите указывает на глубину деструктивных изменений в кишках. Грубые деструктивные и язвенные изменения в стенке кишки всегда сопровождаются резко выраженным и длительным дисбактериозом. Отсутствие язвенных процессов наблюдается при мало и нерезко измененной кишечной флоре (Я. В. Рыжков, В. Н. Красноголовец, 1970).

Заслуживает внимания и регионарное изменение состава микрофлоры, в частности илеального отдела тонкой кишки при так называемом каудальном сдвиге пищеварения и терминальном илеите. Дисбактериоз в таких случаях характеризуется не столько количественными изменениями микрофлоры, сколько нарушениями метаболизма, что приводит к поступлению во внутреннюю среду организма человека значительного количества продуктов бактериального обмена.

Еще более выражен дисбактериоз при недостаточности илеоцекального клапана. Он характеризуется обильной пролиферацией бактерий в тонкой кишке и глубокими нарушениями обмена веществ.

О патогенном влиянии измененной кишечной микро-

флоры при заболеваниях кишок можно судить по содержанию глобулиновых фракций крови. Дисбактериоз вызывает гиперпродукцию иммуноглобулинов разных классов плазматическими клетками субэпителиальных слоев слизистой оболочки пищевого канала. Причем иммунологический ответ при всех заболеваниях зависит от характера и степени дисбактериоза.

У больных хроническим энтероколитом концентрация основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови находится в пределах нормы как при обсемененном, так и при практически стерильном состоянии тонкой кишки, а в содержимом тощей кишки количество всех классов иммуноглобулинов значительно выше у большинства больных с выраженной микробной пролиферацией (Т. Я. Темкина и соавт., 1972; П. Ф. Крышень и соавт., 1977).

Предполагают, что иммуноглобулины, содержащиеся в секретах органов пищеварительного аппарата, обладают защитным действием против бактерий, вирусов и пищевых антигенов.

Выделение основных классов иммуноглобулинов в составе смешанного секрета из проксимальной части тонкой кишки связано с микроэкологией этого отдела пищеварительного аппарата. Особенно высокой была интенсивность выделения иммуноглобулинов у больных с обострением холецистита, протекающего на фоне дисбактериоза.

При выраженном дисбактериозе толстой кишки у больных хроническими энтероколитами и колитами в копрофильтрах значительно возрастает концентрация иммуноглобулинов, отсутствующих у здоровых. Преимущественно являются IgA и G. Повышенная концентрация IgA чаще обнаруживается при наличии в толстой кишке гемолизующей кокковой флоры, протей и особенно протей в ассоциации с другими микроорганизмами, а нарастание Fab-фрагмента Ig G отмечается при протейном дисбактериозе (Т. Я. Темкина и соавт., 1973).

Дисбактериоз при энтероколитах и колитах влияет и на обмен веществ макроорганизма. Снижается синтез витаминов нормальной флорой, повышается потребность в этих витаминах условно патогенных микробов, конкурирующих с человеком. Именно таков один из механизмов развития B_{12} и фолиево-дефицитной анемий при дивертикулезе тонкой кишки (Gellman, 1956), спру, дифиллоботриозе (И. А. Касирский, Г. А. Алексеев, 1970).

При выраженной витаминной недостаточности у больных хроническим энтероколитом в посевах дуоденального содержимого бактерии были обнаружены в 84 %, при незна-

чительных симптомах полигиповитаминоза — в 47,5 % (И. С. Савощенко, Н. И. Екисенина, 1967).

Условно патогенные микробы в тонкой кишке могут угнетать синтез липотропных веществ кишками. Парные желчные кислоты расщепляются не только в толстой, но и в тонкой кишках, что приводит к стеаторее и нарушению нормальной абсорбции жира (Tabaqchali, Booth, 1967). Пролиферация микробов в тонкой кишке вызывает нарушение аминокислотного обмена (Э. И. Атаханов, 1966).

Дисбактериоз обуславливает появление и других патологических процессов. Глубокие изменения в микрофлоре являлись одним из патогенетических факторов развития дивертикулита толстой кишки (В. Г. Горельченкова, С. В. Герман, 1974). Размножение в кишках бактероидов и клостридий усиливало интоксикацию при кишечной непроходимости. Н. А. Курносова, Т. А. Атагельдыев (1969) наблюдали пониженное количество кишечной палочки, бифидумбактерий, появление условно патогенных микробов при мегаколоне у детей.

Изменения кишечной микрофлоры способствуют превращению слизистой кишок в потенциальный антиген (И. П. Ищенко, 1964; Я. А. Макаревич и соавт., 1969; Kraft, Kirsner, 1966, и др.). Предполагают, что непереносимость молока у больных колитами связана с увеличением в кишках лактозоотрицательных эшерихий (Fischer, 1957). Однако она может быть вызвана и кишечной ферментативной недостаточностью, а также повышенной чувствительностью к белкам молока.

Микрофлора при вирусном гепатите, циррозах печени, холециститах. При вирусном гепатите в кишках преобладают микробы гнилостного типа (Ф. А. Файбышенко, 1941). Особенно много их в начальной стадии болезни. Снижается общее количество бактерий, титр молочнокислых палочек и стрептококков, увеличивается уровень спороносных анаэробов (И. А. Канель, 1958). Об изменении видового состава и морфологических свойств микрофлоры кала (появлении нитевидных, изогнутых форм эшерихий) сообщают Г. М. Мединский, Р. Н. Судакова (1964), С. С. Светлый (1966). С. А. Ботвинник с соавторами (1963) отметили, что при этом заболевании угнетены антагонистические свойства кишечной палочки.

Эти нарушения отрицательно сказываются на функциональной способности печени, отягощают течение вирусного гепатита, усиливают процессы аутоинтоксикации (И. А. Шамоу, 1963; В. Г. Геймберг с соавт., 1966; И. С. Савощенко и соавт., 1967, и др.). В большей мере состав ми-

крофлоры кала, особенно группы анаэробов, изменялся у лиц с тяжелой формой болезни. Количество молочнокислых палочек уже в первой декаде уменьшалось на 40,4 % по сравнению с нормой, а в дальнейшем — еще больше. Возрастало содержание гнилостных анаэробов (кlostридий в 3—4 раза и бактериоидов), протей, гемолитических и других атипичных штаммов (А. И. Хочава, С. Б. Юшкевич, 1971).

Особенно осложняет течение вирусного гепатита кандидозный дисбактериоз (Э. В. Власова, 1982). У больных со среднетяжелым течением болезни уменьшается общее количество бактерий, кишечных и молочнокислых палочек. В 8—9 раз снижается титр энтерококка, содержание кlostридий и бактериоидов значительно превышает норму. Перед выпиской из стационара появляется тенденция к нормализации перечисленных показателей. При легком течении вирусного гепатита кишечная микрофлора подвержена значительно меньшим изменениям, хотя они и носят такую же направленность.

При увеличении в составе кишечной флоры количества спороносных анаэробов резко уменьшается выделение витамина В₁₂ с фекалиями (М. К. Индулен, Р. А. Кукайн, 1957). Цекэктомия наряду с признаками полигиповитаминоза отягощает поражение печени, вызванные холиновой недостаточностью (Х. Э. Гаджиев, И. А. Шамоу, 1964). Об участии кишечной микрофлоры в развитии тяжелых поражений печени свидетельствуют экспериментальные исследования. Rutenburg, Sonnerblick и др. (1957) наблюдали возникновение цирроза печени у крыс, содержащихся на холиннедостаточной диете. Исходя из того что с помощью циррогенной диеты Luskey с соавторами (1954) не смогли вызвать это заболевание у крыс, выращиваемых в стерильных условиях, исследователи предположили, что такая диета изменяет микрофлору кишок. Это приводит к нарушению нормальных обменных процессов, в том числе и витаминного, и развитию жирового цирроза.

И. А. Шамоу (1963) в течение 200 дней содержал крыс на циррогенной диете и отметил выраженную жировую инфильтрацию печеночных клеток с разрастанием соединительной ткани в перипортальной системе. В микрофлоре кишок чаще, чем у контрольных крыс, встречался энтерококк, у всех животных высевались анаэробы, резко повышалась ферментирующая способность микробов, что выражалось в значительном усилении газообразования. Автор полагает, что причиной жировой инфильтрации явилось нарушение участия микробов в обмене витамина В₁₂ и холина.

Гипомоторика желчного пузыря, холециститы, постхолецистэктомические состояния и другие заболевания, протекающие с нарушением желчеобразования и желчевыделения, также влияют на состав и свойства микрофлоры: уменьшается количество симбионтов, появляются ферментативно-дефектные штаммы эшерихий. Увеличение бактериальной пролиферации в кишках способствует камнеобразованию в желчном пузыре (Т. В. Смирнова и соавт., 1980).

Микрофлора при инфекционных, паразитарных и гельминтных заболеваниях пищевого канала. Нарушение нормальной микрофлоры кишок снижает устойчивость организма к кишечным инфекциям бактериальной этиологии.

Роль дисбактериоза в возникновении дизентерии установить трудно, так как выраженные изменения микрофлоры наблюдаются еще в острый период заболевания. Кишечные палочки, выделенные от детей с явлениями дисбактериоза, обладают сниженными антагонистическими свойствами по отношению к дизентерийным микробам.

Следовательно, для больных дисбактериозом заболеваемость дизентерией может быть выше и течение болезни тяжелее (Е. Б. Кривогорский и соавт., 1974). Наиболее часто вспышки дизентерии наблюдаются летом и осенью, когда наряду с другими факторами появление их может обуславливать дисбактериоз. Заболеваемость им в этот период самая высокая (Г. И. Скирда, 1970). В летне-осеннее время года чаще обнаруживали лактозонегативные и гемолитические штаммы кишечной палочки, у 41 % обследованных здоровых был высеян протей (А. В. Луллу, М. Н. Нааритс, 1972).

О роли дисбактериоза в возникновении кишечных инфекций, в частности дизентерии, свидетельствуют также результаты применения колибактерина для их профилактики. Сухой колибактерин был использован в 1961 г. в детских яслях Москвы у 431 ребенка, в 1963 г. — в детских яслях Горького, Коврова, Ярославля, Куйбышева у 1949 детей. Среди этих детей заболеваемость острыми кишечными инфекциями, в том числе и дизентерией, снизилась в 3 раза. Статистическая обработка показала значимость полученного индекса эффективности. Количество заболевших клинической и бактериологически подтвержденной дизентерией в этой группе было в 4 раза меньше, чем в контрольной (Е. И. Дьякова, Л. А. Маргулис и соавт., 1967).

Острый период дизентерии характеризуется резким уменьшением количества типичных эшерихий, появлением лактозодефектных и гемолитических кишечных бактерий, а в дальнейшем — гноеродных кокков и гнилостных микробов.

Чем меньше количество кишечных палочек, тем неблагоприятнее течение дизентерии (М. И. Гринзайд, 1966, Л. Д. Гуторова, 1974). Содержание кишечных ферментов резко увеличивается в фекалиях (Л. С. Фомина, 1952; А. А. Аскарлов и соавт., 1955; И. Н. Щетинина, 1960, 1965), а в дуоденальном соке в большинстве случаев остается нормальным. Особенно выражены эти изменения при лечении больных антибактериальными препаратами. Ферментативные показатели приходят к норме очень медленно — спустя несколько недель, а иногда даже месяцев, после клинического выздоровления (С. Я. Михлин и соавт., 1955). Причиной такого глубокого дисбактериоза является изменение условий обитания микробов в результате вызванных дизентерийной интоксикацией патологических процессов в кишках. Лечение антибиотиками сопровождалось ухудшением состава микрофлоры. С возрастанием срока приема препаратов повышалось количество лактозоотрицательных бактерий, гемолитических и неподвижных кишечных палочек с пониженной ферментативной активностью (В. Ф. Максимов, 1962). На 2—3-й неделе при активной антибиотикотерапии у 73—96 % обследованных выделялся протей, хотя у большинства из них выраженных проявлений дисбактериоза не наблюдалось (А. В. Луллу, М. Н. Нааритс, 1972).

При хронической дизентерии у 64 % детей обнаруживалась гемолитическая кишечная палочка, причем у половины из них она составляла 90—95 % от общего числа колоний, выросших на чашке. У 11,8 % детей обнаружена лактозоотрицательная *E. coli*, у 4,4 % — протей, у 19,9 % — различные микробные ассоциации (гемолитические и лактозоотрицательные кишечные палочки; гемолитические эшерихии, протей и др.). В анамнезе отмечено, что 30,1 % этих детей приняли 5—8 курсов лечения антибиотиками, 45,6 % — 3—4, остальные — 12—16 курсов.

Пероральное применение тетрациклина усиливает дисбактериоз при дизентерии, обуславливает развитие кандидозного или стафилококкового дисбактериоза. Выраженный грибковый дисбактериоз у больных дизентерией приводит к более высокой степени интоксикации, более резкому и длительному колитическому синдрому. Не свойственные дизентерии симптомы — метеоризм, увеличение печени и селезенки — наблюдались при преобладании грибкового дисбактериоза (П. С. Мощич и соавт., 1979).

На формирование хронической дизентерии влияет исходное состояние макроорганизма — переутомление, неполноценное питание, гиповитаминозы и, очевидно, дисбак-

териоз, а также сопутствующие заболевания — гельминтоз, атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка, т. е. те, при которых развивается выраженный дисбактериоз.

Изменение состава и свойств микрофлоры наблюдается и при других кишечных заболеваниях. У детей, больных коли-инфекцией, резко нарушается равновесие нормальных симбионтов пищевого канала, появляются признаки патогенности, снижаются защитные функции этих микробов. В больших количествах обнаруживаются гемолитические и лактозонегативные эшерихии, гемолитические белый стафилококк, стрептококк и энтерококк, патогенный стафилококк, протей, грибы *Candida*, палочка сине-зеленого гноя, аэробные спороносные гемолитические палочки.

Для детей раннего возраста П. А. Алексеев, Я. Д. Пеннер (1973) разработали шкалу тяжести дисбактериоза, по которой различают слабо, умеренно и резко выраженную форму заболевания. Наиболее глубокие изменения микрофлоры наблюдаются в период разгара коли-инфекции на фоне резко сниженной сопротивляемости организма и интенсивной терапии. Затем проявления дисбактериоза становятся менее выраженными, но они отмечаются даже перед выпиской из больницы.

Самые выраженные нарушения микробного равновесия определяются у детей в первые месяцы жизни. Значительно изменяется состав микрофлоры при гипотрофии I и, особенно, II степени. Раннее смешанное и искусственное вскармливание обуславливает развитие более глубокого дисбактериоза.

Найдена прямая зависимость между степенью дисбактериоза и интенсивностью антибактериальной терапии. После 3—5 дней лечения наблюдался слабый дисбактериоз, после 7 дней — умеренный, а после 10 и больше — резко выраженный с манифестирующими клиническими проявлениями.

А. В. Захарова и К. П. Кузнецова (1970) обнаружили дисбактериоз почти у половины больных брюшным тифом и паратифами в разгар заболевания и у $\frac{2}{3}$ больных — в период реконвалесценции. Отмечено уменьшение количества кишечных палочек и диплококка, появление атипичных штаммов, обладающих признаками патогенности.

Не исключена возможность, что за счет глубоких изменений в составе кишечной микрофлоры формируется хроническое бактерионосительство. У большинства бактерионосителей брюшного тифа наблюдается дисбактериоз как одновидовой, так и ассоциативный; в фекалиях увеличивалось количество энтерокиназы и щелочной фосфатазы —

показателей дисбактериоза (Н. И. Русинова, В. С. Крамарь, 1970).

При тифопаратифозных заболеваниях в условиях жаркого климата часто развивается кандидамикоз, особенно у больных, леченных антибиотиками (П. А. Алексеев, Л. С. Панкратов, 1973).

Дисбактериоз кишок выявляется у 94,7 % больных сальмонеллезом и характеризуется у них появлением слизистых форм кишечной палочки, ее гемолитических и лактозонегативных форм (Е. В. Голусова и соавт., 1979). Степень дисбактериоза, время его возникновения оказывают решающее влияние на глубину поражения слизистой дистального отдела кишок, клинические формы сальмонеллеза и исходы заболевания (Л. С. Безрукова, 1975; А. Л. Котова и соавт., 1977).

Гельминты, паразитирующие в тонкой кишке (аскариды, карликовый цепень), уменьшают количество кишечных палочек, подобное состояние наблюдается и при лямблиозе. Энтеробиоз вызывает рост в фекалиях непатогенных стафилококков (Л. Д. Гуторова, 1974). У белых мышей через сутки после введения яиц карликового цепня значительно повышается содержание эшерихий. В процессе развития гельминта уровень их прогрессивно падает, у 18 из 50 мышей они не высевались совсем. Возрастает титр стафилококка, спорообразующих грамположительных палочек с гемолитическими свойствами. В испражнениях животных появляется большое количество культур эшерихий, атипично сбраживающих мальтозу, маннит, глюкозу с образованием кислоты без газа или замедленно ферментирующих углеводы. Исследователи отмечали, что антагонистическая активность их по отношению к дизентерийным бактериям в первые дни инвазии повышается, а в период нарастания интоксикации (21-й день) резко падает (С. А. Бурмак, 1970; В. С. Крамарь, 1970).

Применяющиеся при гименолипедозе гельминтоцидные препараты в эксперименте угнетают нормальную кишечную микрофлору. Наибольшее влияние оказывают экстракт мужского папоротника, акрихин (значительно снижает титр *E. coli* и появляются гемолизирующие микробы). Менее выражено повреждающее действие при сочетании филиксана и акрихина — лишь на короткое время уменьшается количество кишечных палочек (В. С. Крамарь, 1966). Освобождение кишечника от карликового цепня, даже неполное, способствует временной нормализации микрофлоры, состав ее периодически ухудшается в связи с ауто- и реинвазией (В. С. Крамарь, В. Д. Роднина, 1970).

Микрофлора при атеросклерозе. Изменение микрофлоры при атеросклерозе развивается на фоне возрастного дисбактериоза и возрастной патологии пищевого канала: ахилии, каудального сдвига пищеварения, недостаточности илеоцекального клапана. Изменения свойств микрофлоры сводятся к нарушению деконъюгации ею желчных кислот, холестеринпревращающих свойств бактерий, снижению их сахаролитической активности.

У больных атеросклерозом с прогрессирующим течением высеваемость холестеринсинтезирующих штаммов эшерихий достигает 80 %, утрачивается функция колифлоры регулировать уровень холестерина крови.

Углубление дисбактериоза при атеросклерозе обусловлено атеросклеротическим поражением крупных и мелких кишечных артерий, вызывающим развитие органических нарушений в кишках, так называемого ишемического колита (Marston и соавт., 1964, 1966). Изменение условий существования микрофлоры приводит к изменению ее количества и качества. Бактериальные токсины такой микрофлоры, наряду с другими факторами, могут вызывать спазмы кишечных сосудов и дальнейшее прогрессирование ишемического колита.

Микрофлора при злокачественных новообразованиях. Л. Г. Перетц, А. И. Невлер и Л. Ф. Ларионов (1936) высказали мысль, что обусловленная дисбактериозом кишечная аутоинтоксикация патогенетически может иметь значение в возникновении и течении рака. При воздействии на организм канцерогенных веществ изменяется состав микрофлоры, уменьшается количество *E. coli*, снижается ее антагонистическая активность. Авторы не утверждали, что существует специфическая зависимость между состоянием кишечной микрофлоры и возникновением рака, но считали, что исследования в этом направлении необходимы. Позже было обнаружено, что эшерихии, выделенные от больных раком кишок, превращают вещества, близкие к желчным кислотам, в канцерогенные (Druckrey, Richter, Vierthaler, 1941), в частности дезоксихолевую кислоту — в 20-метилхолантрен (Haddow, 1958; Hill, Drassar, 1968). По данным Fischer и Mulette (1961), *E. coli* способна синтезировать этионин — вещество, с помощью которого Farber (1967) индуцировал рак печени у крыс. Agies и соавторы (1969) признают определенную роль микробов кишок в возникновении рака толстой кишки.

Baumgartel и Zahn (1953) наблюдали появление атипичных эшерихий лактозоотрицательных бактерий при раке желудка, кишок и женских половых органов. Haepel

(1965) указывает, что при раке желудка в испражнениях увеличивается количество протей, клостридий, лактозоотрицательных, гемолитических кишечных бактерий. Опухоли кишок, печени, поджелудочной железы сопровождаются повышением числа аэробных бактерий (кишечных палочек, стрептококка) и уменьшением количества анаэробов (бифидумбактерий и бактероидов). В. А. Кочеткова (1970) обнаружила дисбактериоз у больных раком толстой кишки, желудка и матки, проявлявшийся уменьшением количества кишечных палочек, увеличением содержания гемолитических стафилококков и грибов *Candida*.

Э. Я. Рохлина (1955, 1959) считает, что микрофлора при предраковых состояниях и раке желудка имеет сходные признаки, но дисбактериоз при раке выражен значительно. Появляется большое количество капсульных штаммов *E. coli*: грамотрицательные короткие палочки типа коккобактерий с закругленными концами, неподвижные, не образующие спор, дающие рост больших слизистых, очень выпуклых бесцветных колоний с гладкой блестящей поверхностью. Эти штаммы высоко токсичны для мышей. У 76 % обследованных увеличено количество молочнокислых палочек. Об этом же сообщает М. Э. Микельсаар (1967); повышенное содержание лактобацилл он наблюдал у больных раком желудка и при гастритах с секреторной недостаточностью.

Дисбактериоз при раковых заболеваниях усугубляется в результате лечения больных цитостатиками и применения лучевой терапии. При использовании 5-фторурацила резко возрастает количество гемолитической флоры: грамотрицательные штаммы заменяются грамположительными, появляются кокки, грибы (А. З. Смолянская, 1966). Лучевая терапия у больных раком оказывает такое же действие.

С дисбактериозом протекает не только рак кишечника. При злокачественных новообразованиях любой локализации изменяется микрофлора желудка, в желудочном содержимом появляются кишечные палочки, протей, грибы *Candida* (В. А. Кочеткова, 1970), палочки Боас — Опплера становятся более слабыми кислотообразователями, меняется видовой состав лактобацилл (М. Н. Воронина, 1967). О. М. Дронова и соавторы (1971) при остром лейкозе выделяли из ротовой полости больных кишечные палочки и дрожжевые грибы.

У больных лейкозами происходит заселение кишок штаммами бактерий широкого диапазона, высоко резистентными к антибиотикам. Массивная химиотерапия лей-

козов усугубляет дисбактериоз, приводит к повышению титра антител именно к тем микроорганизмам, которые преобладают в кишечной флоре. А в условиях снижения иммунологической защиты организма у таких больных возрастает риск эндогенного инфицирования (Т. В. Толкачева, В. А. Мартынова и соавт., 1978; В. А. Мартынова и соавт., 1979; Т. А. Насонова и соавт., 1981).

От больных раком мы выделили 83 % штаммов *E. coli*, не разрушающих раковые клетки. Из них 56 % стимулировали развитие раковых клеток при инкубации в термостате в течение 2 ч. В результате количество клеток асцитной карциномы Эрлиха не уменьшалось, а увеличивалось. Для сравнения укажем, что 86,6 % штаммов эшерихий, выделенных из испражнений здоровых людей, проявляли канцеролитическую активность, у больных нераковыми заболеваниями такие штаммы составляют 61 %, а у больных раком — только 17 % (рис. 4).

В. А. Кочеткова (1973), изучив канцеролитические свойства эшерихий, выделенных от здоровых лиц и от 150 больных с опухолями, установила, что от больных раком в 70,7 % случаев высеваются канцеростимулирующие, а от здоровых в 89,3 % — канцеролитические штаммы эшерихий. С ростом кишечной палочки усиливается канцеростимулирующее действие питательной среды (С. Ф. Олейник, М. В. Панчишина, 1968). Вероятно, в процессе жизнедеятельности эшерихий, выделенных от больных раком, образуются вещества, способные оказывать канцеростимулирующее действие на раковые клетки. Эти вещества термостабильны: после автоклавирования культуральной жидкости канцеростимулирующее ее действие на раковые клетки Эрлиха сохраняется. Активность канцеростимулирующих культур не меняется при хранении их в столбиках полужидкого агара при температуре 4 °С в течение 2 лет.

На среде Эндо канцеростимулирующие штаммы *E. coli* растут в виде фиолетовых колоний без

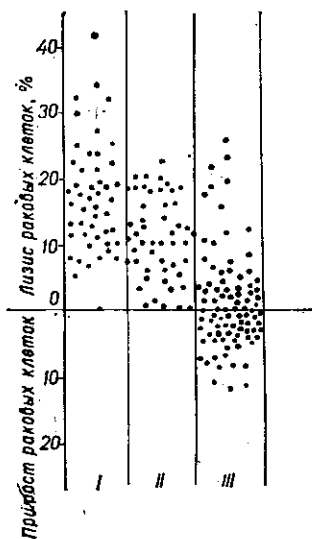


Рис. 4. Канцеролитическая активность штаммов эшерихий, выделенных от здоровых (I), больных (II) и больных злокачественными новообразованиями (III).

металлического блеска, что, вероятно, связано с ослабленной ферментацией лактозы и недостаточным образованием ацетальдегида, обуславливающего окраску колоний на этой среде. В мазках, окрашенных по Граму, такие штаммы в большинстве случаев имели вид грамотрицательных палочек разной величины и формы (от очень коротких штаммов, напоминающих кокки, до более длинных, различной толщины).

Все эшерихии были подвижны, ферментировали глюкозу, лактозу и маннит с образованием кислоты и газа; не расщепляли мочевину и не сбраживали инозит, не разжижали желатину, давали отрицательную реакцию Фогес—Проскауэра, не росли на аммонийной среде с цитратом натрия. Однако среди канцеростимулирующих микробов чаще наблюдалось более слабое кислотообразование. Большинство канцеростимулирующих микробов — безындольные штаммы, они в 3 раза превышают количество их у обычных канцеролитических микроорганизмов. Колициногенная активность канцеростимулирующих эшерихий также была низкой: из 133 культур только 6 продуцировали колицины (4,5 %). Канцеростимулирующие кишечные палочки в основном были нечувствительны к колицинам из коллекции Frederiq.

Учитывая разную степень кислотообразования канцеростимулирующими микробами на среде Кларка, мы исследовали превращение углеводов у этих бактерий. В настоящее время изучено три основных пути превращения углеводов бактериями: I — с фосфорилированием через гексозодифосфат, II — через гексозомонофосфат и III — без фосфорилирования. Продукты метаболизма сахаров без фосфорилирования отличаются от продуктов расщепления глюкозы через фосфорилирование. И. Н. Блохина, Р. С. Перова (1960) у нетипичных бактерий кишечной группы обнаружили глюкооксидазы, благодаря которым нефосфорилированный углеводород окисляется в глюконовую кислоту. Нетипичные бактерии кишечной группы не обладали гексокиназной активностью. В наших экспериментах 62 канцеростимулирующих штамма *E. coli* в отличие от канцеролитических также не обладали гексокиназной активностью.

Итак, у больных злокачественными заболеваниями выделяются штаммы эшерихий с малой биохимической и ничтожной колициногенной активностью, безындольные, по сравнению со штаммами здоровых людей, они по-иному усваивают сахар и взаимодействуют с раковой клеткой. Нечувствительность к колицинам, очевидно, обеспечивает

им селективные преимущества перед другими микробами. Уменьшение и даже исчезновение из кишок канцеролитических штаммов (очевидно, вытеснение их канцеростимулирующими) сказывается на состоянии макроорганизма. Это проявляется падением канцеролитических свойств крови и, по-видимому, прогрессированием ракового процесса.

Для выявления биологического действия эшерихий мы провели эксперимент на трех группах мышей: в 1-й (35 мышей) бактериальное воздействие не применялось, во 2-й животные (49) получали с пищей кишечную палочку М-17 (колибактерин), в 3-й (84 мыши) — культуру № 9, выделенную от больного раком желудка. Первые две группы служили контролем. Для каждой группы мышей были отдельные посуда и лопатки для уборки клеток.

В течение 2 нед после начала опыта внешний вид и поведение всех мышей были одинаковыми. Позже животные опытной группы стали менее подвижными, через 2 нед одна мышь погибла. Дальше гибель животных нарастала, она отмечалась и в других группах, но в этой была более интенсивной. Опыт продолжался 1 мес. Всего в 1-й группе погибло 5 мышей (14,4 %), во 2-й — 10 (20,4 %), в 3-й — 49 (58,3 %). Различия результатов в контрольных и опытной группах высоко достоверно ($P < 0,001$; в 1-й и 3-й $t = 5,5$; во 2-й и 3-й $t = 4,8$). К концу опыта у некоторых живых мышей проверены канцеролитические свойства кала. Средняя величина канцеролитического показателя в 1-й группе (16 мышей) составляла — 15 %, во 2-й (10) была — 8 %, в 3-й (9) равнялась 4 %.

Таким образом, канцеростимулирующий штамм эшерихий не только оказывал более выраженное токсическое воздействие на мышей, но и обладал большей приживаемостью в кишках, что видно по изменению канцеролитической активности кала в 3-й группе.

В клинических условиях судить о взаимосвязи микробиологической формы дисбактериоза и морфологических изменений толстой кишки практически невозможно. Выяснить роль канцеростимулирующих микробов у здорового человека не удастся, поскольку у него такая флора практически отсутствует. У больного со злокачественным новообразованием другие влияния канцеростимулирующей флоры маскируются симптоматикой основного заболевания. В связи с этим мы провели 2 серии опытов на белых крысах, у которых нарушали микробный ценоз введением канцеростимулирующей кишечной палочки № 9, выделенной от больного раком. Контролем служили крысы, получавшие колибактерин и находившиеся на обычном рационе.

В первой серии опыта с помощью специального зонда ежедневно вводили около 3 млрд. микробных тел в 1 мл физиологического раствора суточной культуры эшерихий. Культуру № 9 получали 55 крыс, колибактерин — 29. Другим 29 животным таким же способом вводили ежедневно по 1 мл физиологического раствора (контроль), в разное время животных забивали для исследования.

В брыжейке и слепой кишке крыс, получивших культуру № 9, нарастали дистрофические и деструктивные изменения соответственно продолжительности опыта, через 60—100 дней они становились существенными и характерными. В лимфатических узлах краевые, промежуточные и мозговые синусы были расширены, вплоть до образования кистозных полостей, содержащих лимфу и клеточные элементы (лимфоидные и плазматические клетки, эозинофилы, эритроциты). Корковое вещество узлов атрофировано. Лимфоидная ткань лимфоузла в большинстве случаев неразличима. Окружающая ткань отечна, инфильтрирована лейкоцитами, лимфоидными и плазматическими клетками, имеется периваскулярная инфильтрация, дилатация лимфатических сосудов. В стенке слепой кишки встречается разлитое гнойное воспаление с язвенными дефектами слизистой, доходящими порой до мышечного слоя. Дно и края дефектов обильно инфильтрированы лейкоцитами, гнойными тельцами, покрыты некротизированными массами, содержащими большое количество микробов.

С целью изучения дальнейшей динамики указанных изменений 7 крысам культуру № 9 давали на протяжении 124 дней, затем в течение месяца микробы не вводили и животных умертвляли. В брыжейке илеоцекального угла у всех крыс обнаружены конгломераты узлов и кистоподобных образований, заполненных геморрагической жидкостью. Воспалительно и деструктивно измененные участки не уменьшались, не заживали, отмечалось раздражение эпителия.

У крыс, получавших колибактерин, через 60—100 дней изменения в лимфоузлах почти не отличались от вышеописанных, но воспалительный процесс был менее выраженным, не наблюдалось изъязвлений, некрозов, гнойной инфильтрации.

Через 100 дней от начала введения культуры № 9 при вскрытии животных в илеоцекальной зоне брыжейки увеличение лимфатических узлов (диаметром до 5 мм) обнаружено у 87 % крыс, кистоподобные образования диаметром до 3 см выявлены у 44 %. Во второй группе кистозные образования зарегистрированы у 14 % животных. В кон-

трольной группе этого не наблюдалось. Тот факт, что при введении животным эшерихий патологический процесс локализовался в слепой кишке, где кишечная флора проявляет наибольшую активность, подтверждает связь рассматриваемых изменений с ее воздействием.

Вторая серия исследований проведена на 75 белых крысах-самцах; 27 из них (1-я группа) получали культуру № 9, 34 крысы (2-я группа) — колибактерин, 14 составили контрольную группу. Микробы добавляли ежедневно в молоко в виде смыва суточной агаровой культуры из расчета 1 млрд. микробных тел на 1 крысу. Животных забивали через 3, 6, 7, 8 мес от начала опыта. Гистологические препараты готовили из печени, тонкой кишки и слепой кишки.

Макроскопические изменения в обеих опытных группах определялись через 6—8 мес; резко увеличивались лимфатические узлы, наблюдались кистозные образования в области илеоцекального угла брыжейки, деструктивные изменения в слепой кишке.

При микроскопическом исследовании слепой кишки и брыжейки илеоцекального угла на 2—3-м месяце опыта в 1-й группе и на 6-м месяце во 2-й обнаружены дилатация капилляров, набухание эндотелия, геморрагии, нарушения секреции в клетках железистого эпителия и его дистрофические изменения, диффузная инфильтрация молодыми и зрелыми плазматическими клетками и лимфоцитами. Степень поражения была прямо пропорциональна длительности опыта. Через 6—8 мес выявлены обильная сегментоядерная инфильтрация, резкий отек слизистой слепой кишки, изъязвления с глубокой перестройкой структуры слизистой, образование кист и крипт-абсцессов. Инфильтрация слизистой лимфоидными и плазмоцитарными клетками достоверно чаще определялась у крыс 2-й группы и у них же чаще обнаруживались репаративные процессы: замещение язвенных дефектов плоским или кубическим эпителием, огрубение стромы и образование ретенционных кист в слизистой оболочке слепой кишки.

У животных 1-й группы плазмоклеточная инфильтрация и деструкция слизистой сочетались с атрофическими изменениями стенки слепой кишки (резкое истончение последней — у 44,5 % и гиперплазия групповых лимфатических фолликулов тонкой кишки — у 33 %).

Таким образом, при длительном скрамливании крысам двух штаммов эшерихий в слизистой оболочке слепой кишки развивается воспалительно-деструктивный процесс с выраженной плазмоклеточной и лимфоидной реакцией.

Колибактерин значительно позже вызывает патологический процесс, его чаще сопровождают репаративные явления. Культура № 9 вызывает резкую атрофию слизистой оболочки (М. В. Панчишина, А. Ю. Рудницкая, Ю. И. Шегедин, 1975). Следовательно, разные штаммы эшерихий обладают неодинаковыми биохимическими и цитолитическими свойствами, различной токсичностью для мышей. Индуцированный ими воспалительно-деструктивный процесс в слизистой слепой кишки крыс также имеет свои особенности.

Медикаментозный дисбактериоз. Особенностью медикаментозного дисбактериоза является то, что он возникает обычно на фоне уже измененной микрофлоры.

Смена состава микрофлоры под влиянием антибиотиков происходит постепенно. Vrisou (1953) называет этот процесс цепным отбором. Вначале погибают чувствительные к данному антибиотику микробы и, как правило, микрофлора, синтезирующая витамины группы В. Это влечет за собой гибель устойчивых, но нуждающихся в поступлении витаминов группы В извне микроорганизмов. Затем следует бесконкурентный рост нечувствительных к антибиотикам и не нуждающихся в обеспечении витаминами примитивных представителей кишечной микрофлоры — стафилококков, энтерококков, протей и др. В некоторых случаях у этих микробов развивается зависимость от антибиотиков, т. е. оптимальный рост и размножение возможны лишь в присутствии соответствующих антибиотических средств (С. Фробишер, 1965).

Взаимоотношения между микрофлорой и антибиотиками, микробным синтезом витаминов и обеспеченностью ими макроорганизма сложны и разнообразны. У детей, леченных антибиотиками, обнаружена коррелятивная связь между степенью дисбактериоза, активностью антибиотикотерапии и уровнем протромбина крови (Л. Г. Гальченко, 1967). Дисбактериоз, вызванный антибиотиками, может быть причиной недостатка пантотеновой, фолиевой кислот (Schendel, Johnson, 1954; Monson, Harper и соавт., 1954), витаминов группы В и др. Многие антибиотики тетрациклинового ряда способствуют развитию дефицита цианокобаламина, пиридоксина, витамина К, никотиновой кислоты (Л. Л. Громашевская, Ю. Ф. Домбровская, 1972). С другой стороны, назначение антибиотиков на фоне развивавшегося дисбактериоза может улучшить обеспеченность макроорганизма цианокобаламином при пернициозной анемии (Lichtman и соавт., 1959; Varro, 1967), а также тиамином (Wostman, Knight, 1961), что объясняется

гибелью или элиминацией микробов, требующих для своего роста этих витаминов.

Развитие дисбактериозов в значительной степени определяется свойствами применяемых антибиотиков и чувствительностью к ним разных представителей аутофлоры. Пенициллин, макролидные препараты подавляют в основном грамположительные виды микробов — кокки, ацидофильные палочки — и не влияют на развитие грамотрицательных бактерий и грибов; полимиксин М угнетает только эшерихии. Тетрациклиновые и аминогликозидные препараты, левомицетин подавляют развитие бактерий разных видов, но не влияют на грибы.

В настоящее время, особенно в урологической практике, широко используется налидиксовая кислота (невиграмон). Этот препарат обладает выраженным бактериостатическим действием в отношении эшерихий. При длительном его применении следует ожидать дисбактериоз кишок.

Бактрим (бисептол) относится к группе сложных сульфаниламидов. Он хотя и не оказывает значительного антибактериального действия на эшерихии *in vitro*, тем не менее, по нашим данным, может вызывать развитие дисбактериоза, характеризующегося пролиферацией грибов *Candida* с повреждением слизистой пищевого канала.

Наиболее щадящими для лактофлоры препаратами следует считать полимиксин и гентамицин, относительно щадящими — неомицин и мономицин; особенно опасны пенициллин, эритромицин, далее рифампицин и левомицетин, наконец, тетрациклин и олеандомицин (исследования *in vitro*, А. А. Ленцнер и соавт., 1980).

По данным Н. Р. Голуб (1959), кишечный дисбактериоз развивается в 42 % случаев при применении сульфаниламидов, в 23 % — левомицетина и синтомицина. Чаше и быстрее вызывает дисбактериоз комбинированная терапия двумя и даже тремя антибиотиками. Так, тяжелый дисбактериоз наблюдался у 12,2 % больных, получавших один антибиотик, у 34,3 % — при назначении двух препаратов и у 52,9 % — при лечении тремя.

В сообщении Ю. Е. Бирковского (1977) приводятся результаты обследования более 2000 детей, у которых выявлялись кишечный дисбактериоз. Установлено, что все они в разные сроки получали антибиотики. По мнению исследователя, широкое применение антибиотиков по назначению врачей и хаотическое их использование родителями приводят к массовому возникновению дисбактериоза кишок у детей.

У больных хроническими заболеваниями дисбактериоз

регистрировался и до открытия антибиотиков, но в результате широкого и не всегда оправданного их применения эти осложнения участились (А. Б. Черномордик, 1973). Так, смертность от кандидоза в США в 1955 г. была в 10 раз выше, чем в 1935 (Ravin, Assay, цит. по А. Б. Черномордику, 1973). Перегрузка рациона трудноперевариваемыми углеводами при длительном введении антибиотиков может благоприятствовать развитию кандидамикоза (в фекалиях при этом увеличивается количество грибов *Candida*). Характер питания влияет на восстановление микробного ценоза после отмены антибиотиков: общее количество микробов, в том числе кишечной палочки, становится исходным на мясной диете через 1—2 дня, на молочно-крупяной — через 4—5 дней (И. Б. Куваева, 1970).

Дисбактериоз может развиваться не только в результате уничтожения части нормальной микрофлоры в ходе химио- и антибиотикотерапии. Все лекарственные средства, ослабляющие защитные барьеры макроорганизма, могут существенно влиять на распространение патогенных и условно патогенных микробов и способствовать возникновению дисбактериоза даже IV степени. К таким препаратам относят цитостатики и иммунодепрессанты, амидопирин, бутадиион, ацетилсалициловую кислоту (Ю. К. Купчинский и соавт., 1972).

При проведении длительной кортикостероидной терапии в организме создаются условия для развития тяжелых дисбактериозов вплоть до кандидамикоза (И. А. Кассирский, Ю. Л. Милевская, 1966; Rubens, Duval, 1968). Глюкокортикоиды и их синтетические аналоги угнетают воспаление, подавляют функцию лимфоидной ткани, процессы регенерации и способствуют нарушению целостности эпителиальных покровов. Проведенный в Японии статистический анализ годовых отчетов 45 крупных больниц показал, что из нескольких тысяч больных, лечившихся глюкокортикоидными препаратами по поводу болезней печени, органов зрения, дыхания, кроветворения, у 32 развился аспергиллез, который в 29 случаях был распознан лишь при аутопсии (Katsu, 1967).

Проявлению кандидоза способствует местное токсическое воздействие некоторых антибиотиков и глюкокортикоидов на слизистую оболочку пищевого канала.

Наиболее часто возникают кандидозы при комбинированном применении антибиотиков и кортикостероидов.

С помощью энтерального заражения щенков *Candida albicans* удалось воспроизвести заболевание, сходное по клинике с кандидамикозом. Для него характерны наруше-

ние питания, острое начало, тяжелое течение. Патологический процесс развивался в результате токсического действия грибов *Candida*. Патоморфологические изменения наблюдались преимущественно в тонкой кишке: дистрофия, паранекроз и некроз эпителия слизистой оболочки, его десквамация, оголение ворсин, маловыраженная инфильтрация слизистого и подслизистого слоя, отсутствие геморрагий. В толстой кишке эти нарушения были выражены менее резко, чем в тонкой. В воспалительной реакции преобладал альтернативный компонент без геморрагического синдрома (Ю. А. Барштейн, Ю. В. Волощенко, 1972).

В патогенезе кандидоза играет роль взаимоотношение грибов *Candida* и патогенных, а также условно патогенных микробов. Например, микобактерии туберкулеза, стафилококки и дифтерийные палочки стимулируют развитие этих грибов. Однако продукты жизнедеятельности грибов *Candida* усиливают рост микобактерий туберкулеза (В. П. Синькова, 1971), увеличивают вирулентность стафилококков и других маловирулентных бактерий (А. Б. Черномордик, 1972).

Развитие местных и общих кандидамикозов обусловлено расстройствами обмена, особенно углеводного, вследствие гиповитаминоза, сахарного диабета и других причин (Ф. Л. Лейтес, 1960), недооценкой назначения при антибиотикотерапии поливитаминов, биостимуляторов и других средств, повышающих специфическую и неспецифическую сопротивляемость организма.

IV фаза медикаментозного дисбактериоза может проявляться и стафилококковой инфекцией. Стафилококковые штаммы, резистентные к большинству антибиотиков, часто обуславливают дисбактериоз, экзогенную суперинфекцию и постантибиотические энтероколиты. Важную роль играют плазмокоагулирующие стафилококки, образующие энтеротоксин. Патогенные стафилококки вызывают тяжелые локальные изменения в кишках и токсическое поражение нервной системы (падение тонуса кровеносных сосудов, нарушение кровообращения в кишках и др.).

К стафилококковым энтероколитам склонны больные заболеваниями крови, язвенным колитом, раком желудка, хроническим атрофическим гастритом, желчнокаменной болезнью, циррозом печени. Предрасполагающими факторами являются операции на органах пищеварительного аппарата, операционный шок, длительное голодание, частое применение слабительных средств. Стафилококковые энтероколиты протекают на фоне пониженной общей иммунологической реактивности и высокой специфической sensi-

билизации к стафилококковому аллергену. Эти показатели отражают тяжесть заболевания у детей раннего возраста (Е. А. Куликова, 1970).

Применение антибиотиков способствует возникновению инфекций, вызываемых бактериями рода *Citrobacter*, *Providencia* (Lutz и соавт., 1959; Slifkin, Engwall, 1969; Е. Ф. Холодкова, 1973). Доказательством патогенной роли этих микроорганизмов служит нарастание специфических агглютининов. Заболевания протекают по типу диспепсии, гастроэнтерита, дизентерии, токсикоинфекции (В. П. Рагинская, 1973).

Влияние ионизирующего излучения на кишечную микрофлору. Этот вопрос изучают в аспектах изменения свойств микробов под воздействием непосредственного их облучения и под влиянием диагностических или лечебных облучений макроорганизма.

Установлено, что у крыс с острой лучевой болезнью, вызванной электронами высоких энергий, увеличивается общее количество микробов, гемолизирующих штаммов и эшерихий. Высеваемость кишечных палочек у облученных крыс в 3—4 раза больше, чем у необлученных (Г. А. Шальнова, А. В. Смирнов, 1972). А. Г. Василенко, И. И. Ногачевский (1962), исследуя мышей, пришли к выводу, что длительность лейкопении, тяжесть и течение лучевой болезни зависят от сочетанного действия на протяжении определенного времени лучевого и микробного факторов.

Постлучевой дисбактериоз у мышей характеризовался уменьшением количества бифидумбактерий, лактобацилл и увеличением содержания эшерихий, клостридий в толстой кишке, а также бактериальной пролиферацией в тонкой. Выделяемые микробы устойчивы к антибиотикам и в большом количестве продуцировали энтеротоксины (Б. В. Пинегин и соавт., 1977; В. М. Коршунов, 1981).

У собак облучение брюшной полости большими дозами сопровождается выраженным дисбактериозом. Уже с первых сеансов уменьшается количество эшерихий, возрастает содержание лактозоотрицательных палочек и энтерококков. При улучшении общего состояния состав микрофлоры нормализуется (А. М. Югенбург, Л. Г. Перетц, Р. С. Мостова, 1933).

Повреждающее действие ионизирующего излучения изучено не только в эксперименте, но и в клинике. При лечении больных злокачественными новообразованиями под воздействием облучения усугубляется развивающийся при этих заболеваниях дисбактериоз: резко возрастает количество кишечных и лактозодефицитных штаммов, протея,

грибов *Candida*, стафилококков. Изменяются лекарственная устойчивость микробов и их канцеролитические свойства.

Так, канцеролитическая активность эшерихий больных раком прямой кишки нарастает по мере увеличения дозы облучения до определенного порога (18—20 греЙ), а затем снижается в 2—3 раза (В. А. Кочеткова, 1972). По мнению А. Д. Казаряна (1958), сохранение нормальной микрофлоры кишок приобретает исключительное значение в условиях лечения поражений проникающей радиацией.

Малые дозы рентгеновых лучей (при рентгеноскопии грудной клетки, желудка) в большинстве случаев не изменяют состава микрофлоры кишок. Резкое уменьшение количества кишечных палочек, падение их антагонистической активности, длящееся 3—5 сут, наблюдается при рентгеноскопии выполненных барием кишок.

✓ **Диагностика дисбактериоза.** При дисбактериозе наиболее целесообразно исследование микрофлоры кишок. Она детально изучена, а главные ее представители — кишечная палочка и бифидумбактерии — исчерпывающе охарактеризованы по ряду признаков и доступны для экспериментов.

Материал для исследования (испражнения) собирают в стерильную посуду либо получают из прямой кишки трубкой Цимана.

В. Г. Дорофейчук и А. В. Паничев (1977) оттитровали оптимальные посевные дозы фекалий для наиболее распространенных из изученных в современных условиях представителей кишечной флоры.

Посев производят на плотные среды — Эндо, кровяной, желточный и рисовый агары, в конденсационную воду свежескошенного агара (по Шушкевичу) для выявления протей.

Среда Эндо используется для макроскопической оценки колифлоры. Если антагонистическая активность кишечной палочки не меняется, то ее колонии преобладают; если она снижена, количество их уменьшается или они исчезают совсем. Типичными считаются круглые колонии малинового цвета с ярким металлическим, иногда зеркальным, блеском. На среде Эндо учитывают рост лактозоотрицательных, розовых, слизистых и других колоний *E. coli*. Если в среду Эндо добавить 3 % крови, то одновременно можно учесть количество лактозоотрицательных и гемолитических штаммов эшерихий (Т. В. Смирнова, А. С. Иванова, 1977).

Имеются сообщения о новой питательной среде (агар Нектоен), на которой возможна ориентировочная диффе-

ренциация бактерий по морфологии их колонии (Rosner, 1970). Вид колоний на агаре Нектоен описывает следующим образом: плоские сухие желтые колонии — *E. coli*; крупные, кремовые, желто-красные колонии — группы *Klebsiella* — *Enterobacter*, *Serratia*; плоские желтые колонии с зеленым или черным центром — *Citrobacter*; мелкие зеленые «прилипшие» колонии — *Pseudomonaceae*; бесцветные или бледно-зеленые колонии — *Shigella*, *Providencia*, *Proteus*; бесцветные или бледно-зеленые колонии с черным центром — *Salmonella*, *Arisona*, *Edwardsiella*, *Proteus*.

Для идентификации энтеробактерий используется более 30 биохимических тестов (Edwards, Ewing, 1962; 1964; 1968; Macierewicz, 1964; Sedlak, Rische, 1968).

Рекомендуются так называемые первичные тесты — образование сероводорода, индола, рост на среде с мочевиной, сбраживание глюкозы (кислота и газ) и лактозы на среде, содержащей увеличенное количество лактозы (10 %); дифференцирующие тесты — подвижность, сбраживание маннита, фенилаланина, лизина, малоната натрия, рост на среде Симмонса (с цитратом натрия) и ацетатной среде; дополнительные тесты — сбраживание инозита, аргинина и орнитина.

K. E. coli относятся грамотрицательные подвижные палочки, которые не расщепляют мочевины, инозит, не разжижают желатину, дают отрицательную реакцию Фогеса—Проскауэра, положительную с метиловым красным, не растут на аммонийной среде Симмонса, сбраживают маннит, глюкозу, лактозу. Индолобразование свойственно не всем штаммам. Салицин, сахароза и дульцит сбраживаются также не всеми штаммами. С помощью этих веществ можно установить биохимические варианты эшерихий.

Определение видовых признаков обязательно, если необходимо дальнейшее изучение выделенных штаммов эшерихий (способность синтезировать витамины, канцеролитические свойства и т. д.).

Исходя из того что бактерии *Providencia* и *Citrobacter* могут вызывать диспепсии, гастроэнтериты, В. П. Рачинская (1973), Е. Ф. Холодкова (1973) рассматривают возможности идентификации этих бактерий.

Выделение и учет беспоровых анаэробных бактерий сложнее, требует особых питательных сред и методов выращивания. Они дороги и малодоступны для применения в практической лаборатории.

Для оценки нормального или пониженного содержания бифидумбактерий ограничиваются посевом фекалий в разведении 10^{-6} до 10^{-11} на модифицированную среду Блау-

рокка (Р. В. Эпштейн-Литвак, Ф. Л. Вильшанская, 1970). О количестве бифидумбактерий можно судить на основании исследования по так называемому методу часовых стекол, который широко используется в институте питания ГДР (Haepel, 1960; Haepel с соавт., 1970). В нашей стране Н. Н. Лизько, В. М. Шилёв, Т. И. Меркова (1975) испытали этот метод и предложили его для внедрения.

На 10 % желточном агаре выявляются колонии патогенного стафилококка, которые имеют пигмент и дают зону просветления на среде за счет действия лецитиназы. В. Н. Красноголовец (1979) для выделения стафилококков рекомендует посев на молочно-солевую среду. Т. В. Смирнова и В. И. Чернякова (1981) предложили среду, повышающую пигментообразующую активность стафилококков. Для установления диагноза стафилококкового дисбактериоза выделенную культуру исследуют на патогенность: определяют продукцию гемолизина (посев на кровяной агар), плазмокоагуляцию (человеческой или кроличьей плазмы), образование некротоксина (внутрикожное введение кролику).

По данным В. Н. Красноголовец (1970), большинство выделенных из фекалий стафилококков не коагулируют плазму, однако отсутствие этого признака не всегда говорит против патогенности стафилококков. При кишечном дисбактериозе в кале чаще обнаруживаются белые стафилококки.

Для диагностики стафилококкового дисбактериоза можно применять серологические методы исследования — реакцию аутоагглютинации с выделенной от больных культурой стафилококка.

Посев на дрожжеподобные грибы (независимо от локализации патологического процесса) лучше производить из нескольких биосред. На 0,1 % рисовом агаре через 12 ч вырастают колонии грибов, для которых характерна паучообразная форма (феномен вставания псевдомицелия). Наряду с материалом из участков очаговой симптоматики исследуются соскобы с корня языка, кал и моча. При подозревании на сепсис делается также посев крови. Следует помнить, что в связи с широким применением антибиотиков и сульфаниламидов высеять бактерии из крови при явном септическом состоянии не всегда удается. Необходимо пробы повторять и пользоваться специальными средами. Результаты первичных посевов, за исключением посевов крови на стерильность, нужно учитывать в количественных показателях. Это дает возможность использовать такие тесты, как массивность обсеменения различных био-

сред, обсемененность организма — рост из двух, трех и более биосред (Т. Б. Георгиев и соавт., 1971).

При микроскопии материала из участков очаговой симптоматики важное диагностическое значение имеет нахождение грибов в активной фазе их развития (мицелий, почкование). Для диагностики кандидамикоза используются также косвенные тесты (титр агглютининов или комплексообразующих антител в сыворотке крови, реакция пассивной гемагглютинации с антигеном *Candida albicans*). Практическое значение их повышается при повторной постановке в течение болезни и росте титров реакции. Серологические реакции могут быть отрицательными при кандидозах у истощенных и ослабленных больных, длительном лечебном применении противокандидозных антибиотиков. Отрицательные результаты серологических реакций не исключают кандидоза у больного (А. Б. Черномордик, 1972). Специфичность результатов исследования повышается при использовании аутоантигена.

Для подтверждения диагноза дисбактериоза и уточнения его фазы определяют миграцию кишечной палочки. Рекомендуется брать материал из зева (мазок стерильным тампоном натошак и до туалета ротовой полости) и засеивать на среду Эндо. У здоровых людей эшерихии из зева не высеваются, но могут высеваться при дисбактериозе (Н. Н. Клемпарская, Г. А. Шальнова, 1966).

Выраженная холестеринпревращающая способность эшерихий свидетельствует об их активном участии в выведении холестерина из организма. Отсутствие ее и, более того, прирост содержания холестерина в пробирке после инкубации говорит о необходимости принять меры для нормализации кишечной микрофлоры. Поэтому у больных атеросклерозом следует не только применять обычные методики, но и определять холестеринпревращающую способность выделенных штаммов *E. coli* (С. Ф. Олейник, М. В. Панчишина, В. А. Титова, 1972).

Дисбактериоз возрастной, при злокачественных новообразованиях, ряде желудочно-кишечных заболеваний сопровождается снижением канцеролитических свойств крови, испражнений и канцеролитической активности *E. coli*. Определение этих показателей может иметь значение при оценке состояния организма больного и его симбионтной кишечной микрофлоры.

Исследование индола, летучих фенолов дает возможность косвенно оценить биохимическую активность кишечной флоры (Т. В. Смирнова и соавт., 1978; А. О. Тамм, К. П. Виллако, 1980).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА

Клинические признаки дисбактериоза кишок относятся главным образом к симптомам поражения органов пищеварительного аппарата. Они преимущественно неспецифичны, так как к возникновению их может привести сложный комплекс патологических изменений мышечного слоя и нервных элементов пищевого канала, морфологических нарушений его слизистой, вызванных другой причиной. Клиника дисбактериоза определяется симптомами выпадения симбионтных свойств микрофлоры кишок, нарушениями обмена веществ макроорганизма, вызванными этим состоянием реактивных и защитных сил, а также заболеванием, на фоне которого развился дисбактериоз. Клиническая картина дисбактериоза также зависит от его фазы и микробиологического варианта.

Не всегда клинические симптомы дисбактериоза обнаруживаются. Так, у практически здоровых людей можно наблюдать микробиологические признаки его при смене питания, климатических условий, переутомлении. Такой дисбактериоз может исчезнуть, не проявившись клинически. Его признаки отмечаются, если действие повреждающих агентов продолжается.

Часто нарушение микрофлоры бывает пусковым моментом для развития хронического воспалительного процесса в пищевом канале. Возникшее заболевание, меняя условия существования микроорганизмов кишок, усугубляет дисбактериоз. Это ведет к развитию новых проявлений. В других случаях, например у больных с резецированным желудком, он возникает вторично. Наличие дисбактериоза при многих заболеваниях затрудняет решение первичности патологии.

Основными симптомами и синдромами. Наиболее характерными симптомами дисбактериоза являются расстройства стула; они обнаружены у 96 % обследованных нами больных. Чаще бывает неустойчивый стул, поносы. Диарея при дисбактериозе обусловлена образованием в кишках большого количества деконъюгированных желчных кислот. Они оказывают послабляющее действие (Dowling, 1972), тормозят абсорбцию воды кишками, вызывают структурные изменения в их слизистой (Feldman и соавт., 1971; Treem и соавт., 1972).

Williams и Dickey (1969) различают диарею «с большим стулом», характерную для нарушения абсорбции, и «с малым стулом», наблюдающуюся при раздражении толстой кишки. Запоры, возникающие в основном при возрастном дисбактериозе, дисбактериозе при атеросклерозе и колитах, обусловлены тем, что микрофлора утрачивает способность стимулировать перистальтику толстой кишки (Абрамс и соавт., 1966).

Второй симптом дисбактериоза — метеоризм. В образовании кишечного газа большую роль играет интестинальная микрофлора (Gall, 1968; Levit, 1971). Основными в развитии метеоризма являются повышенное газообразование при дисбактериозе, а также нарушение абсорбции и удаления газа вследствие изменений в стенке кишок (Nafteг, 1968). Он вызывает тягостные ощущения, сопровождающиеся неприятным вкусом во рту, жжением в области сердца, перебоями его ритма, слабостью, разбитостью, нервозностью. Когда метеоризм нарастает остро, можно наблюдать так называемую диспепсическую астму, характеризующуюся вздутием живота, резкой одышкой, похолоданием конечностей, расширением зрачков.

У 80 % обследуемых нами было выражено урчание в различных отделах живота. У некоторых больных ускорялся пассаж пищи по тонкой кишке, что проявлялось метеоризмом и гастро-цекальным рефлексом.

Частый симптом дисбактериоза — боль в животе. Обычно она монотонная, тянущего и распирающего характера, усиливается во второй половине дня, сопровождается метеоризмом, в некоторых случаях — сильная коликообразная.

Если дисбактериоз осложняет энтероколиты и колиты, боль обуславливается мезентериальным лимфаденитом, становится постоянной, четче локализованной, усиливается после физической нагрузки. Пальпаторно можно выявить болезненность по ходу толстой кишки, расширенную и урчащую слепую кишку. Громкое урчание и шум плеска при пальпации слепой кишки — симптом Образцова — считаются характерными признаками энтерита. По-видимому, этот симптом вызывается дисбактериозом. Мы наблюдали его у 65 % больных атеросклерозом и анацидным гастритом, у них же диагностировались каудальный сдвиг пищеварения или недостаточность илеоцекального клапана.

Нередки при дисбактериозе симптомы полигиповитаминоза.

Самым ранним признаком недостаточности тиамин является нарушение моторной функции пищеварительного

тракта со склонностью к атонии (С. И. Матвеева, Н. А. Нилова, 1958, и др.). При дефиците никотиновой кислоты у больных наблюдаются раздражительность, подавленность, неуравновешенность настроения, явления глоссита с ярко-красной окраской слизистой оболочки языка, зева, рта, повышенное слюноотделение. О недостаточности рибофлавина свидетельствуют ангулярный стоматит, изменения слизистой оболочки губ: мацерация со слущиванием эпителия, трещины с сухими корками, болезненность, глоссит с синевато-красным окрашиванием языка (Х. И. Саидакбарова, 1974), дерматит на крыльях носа и в носогубных складках, изменения ногтей и выпадение волос. Нерезко выраженная кровоточивость также может быть симптомом дисбактериоза.

Н. А. Шмелев и Э. С. Степанян (1977) показали, что одной из причин длительного недостатка пиридоксина (витамина В₆) в организме является дисбактериоз, который сопровождается резким снижением количества *E. coli* в содержимом кишок.

Недостаточный синтез цианокобаламина фолиевой кислоты, а также конкурентное использование их условно патогенной и патогенной микрофлорой приводит к развитию нормохромной, редко гиперхромной анемии (Н. Недкова-Братанова, 1970). Ранними симптомами гипокальциемии, развивающейся при дисбактериозе вследствие нарушенного обмена желчных кислот, считают онемение губ, пальцев, кистей рук и стоп. Более ранние признаки гипокальциемии бывают обусловлены не столько дисбактериозом, сколько тяжелыми изменениями слизистой оболочки кишок.

К симптомам дисбактериоза можно отнести и некоторые формы аллергии, например, хроническую пищевую крапивницу. Известно, что микробы кишок благодаря декарбоксилазной активности могут вызывать повышенное образование гистамина и гистаминоподобных веществ, измененная слизистая кишок у больных не продуцирует гистаминазы (Е. Ю. Лимар и соавт., 1970). Hoffman (1966) наблюдал женщину с выраженным зудом кожи и эритематозной сыпью. При бактериологическом исследовании фекалий у нее был высеян в большом количестве энтерококк. После применения антибиотика клинические симптомы аллергии исчезли.

Изменение иммунобиологической реактивности организма при кишечном дисбактериозе характеризуется появлением и нарастанием в сыворотке крови аутоантител к ткани кишки (Е. П. Евтушенко, 1972), усиленной продукции

ей лизоцима лизоцимпродуцирующими клетками кишечной стенки (Т. И. Кудинова, 1976).

Нарушение зубиоза различных отделов кишок, проявляющееся усиленным выделением иммуноглобулинов в просвет кишки и повышенным уровнем их в копрофильтратах, чрезмерным выделением с фекалиями энтерокиназы и других ферментов, сказывается на нарушении белкового обмена (И. Б. Куваева, 1970, 1974).

Признаком дисбактериоза может быть и стеаторея, увеличение в кале содержания жирных кислот и мыл вследствие нарушенной энтерогапатической циркуляции желчных кислот.

Дисбактериоз иногда сопровождается гиперхолестеринемией, однако она может быть диагностическим признаком его только тогда, когда сочетается с изменением холестеринпревращающей активности колифлоры (С. Ф. Олейник, М. В. Панчишина, 1975).

О развитии условно патогенной и патогенной микрофлоры (III—IV стадия дисбактериоза) свидетельствуют лейкоцитоз, повышенная температура, увеличенная СОЭ, гипергаммаглобулинемия.

Клинические проявления дисбактериоза можно объединить в несколько синдромов: желудочно-кишечной диспепсии, правого и левого подреберья (З. Маржатка, 1969), расстройства всасывания, аноректальный синдром, гиповитаминоз группы В (Ю. К. Купчинская и соавт., 1972), синдром анемии, интоксикации и сепсиса (кандидозный, стафилококковый и др.).

Синдром желудочно-кишечной диспепсии характеризуется сохраненным аппетитом, ощущением полноты в надчревной области, аэрофагией, отрыжкой, изжогой, тошнотой, метеоризмом и затруднением дефекации. При этом синдроме нарушается моторика кишок, возникают дискинезии, проявляющиеся болью в животе типа кишечной колики, после которой обычно развивается гиперкинезия кишок, наступает опорожнение и боль прекращается. Дискинезии возникают вследствие брожения органических кислот, раздражающих слизистую оболочку. В избытке выделяется углекислый газ, вызывающий метеоризм. Усиленное слизиотделение раздраженной стенкой кишки приводит к гниению, образующиеся при этом метан, сероводород, метилмеркаптан усиливают метеоризм. Гнилостная диспепсия в чистом виде встречается только при IV фазе дисбактериоза. Вследствие нарушения процессов брожения и гниения изменяется вид и состав кала. При усиленном брожении кал кашицеобразный, жидкий, пенистый, светлой

окраски, с кислым запахом, вызывает жжение в заднем проходе.

О «каудальном» сдвиге пищеварения косвенно можно судить по скорости прохождения контрастного вещества из желудка в подвздошную кишку. Обычно такой переход длится от 3 до 5 ч. При таком сдвиге пищеварения контрастное вещество может достигать подвздошной кишки уже через 30 мин, особенно после приема завтрака вслед за контрастным веществом.

Дискинезии толстой кишки диагностируют с помощью орального введения бариевой взвеси и при ирригоскопии. При оральном введении контраста наблюдаются регионарный спазм, охватывающий один или несколько сегментов кишки (симптом шнура, блока); спазм сфинктеров толстой кишки, изменение гаустрации, аритмичность и замедление продвижения контрастного вещества по различным отделам толстой кишки.

Во время ирригоскопии обнаруживают замедленное заполнение толстой кишки, спазмы сфинктеров, неизменный рельеф слизистой оболочки. После акта дефекации кишка опорожняется неравномерно (М. М. Сальман, А. Ф. Тихонова, 1974).

Недостаточность илеоцекального клапана диагностируется серийными рентгенограммами после введения контрастного вещества через прямую кишку.

Раздражение толстой кишки проявляется периодическими интермиттирующими расстройствами стула. У одних людей они возникают раз в несколько дней, у других — ежедневно утром или после приема пищи. Некоторые больные предъявляют и другие жалобы, характерные для кишечной диспепсии: вздутие, неприятные ощущения внизу живота, урчание, часто жжение и боль в аноректальном отделе, раздражение кожи вокруг заднего прохода и промежности.

Иногда наблюдаются атипичные формы функциональной диспепсии — синдром правого и левого подреберья, проявляющийся приступообразным вздутием живота и болью или приступообразным усиленным выделением газов. (З. Маржатка, 1969). Он может возникать не только при дисбактериозе, но и при патологии печени и желчных путей. Это следует учитывать при решении вопроса о хирургических вмешательствах на желчном пузыре.

Синдром левого подреберья необходимо дифференцировать с патологией сердца, сопровождающейся болью. При дисбактериозе скопившиеся газы поднимают левый купол диафрагмы и изменяют положение сердца. Это сопровож-

дается тахикардией, отклонениями электрокардиограммы, ухудшением общего самочувствия.

Причиной боли в паховой области могут быть раздраженная толстая кишка, терминальный илеит, недостаточность илеоцекального клапана, солярный синдром, блуждающая почка, подвижная слепая кишка, атеросклеротическое поражение сосудов брыжейки, аппендицит и др. Аппендэктомия при упорном болевом синдроме в правой паховой области оказывает эффект только в отсутствии дисбактериоза, в противном случае неприятные ощущения могут даже усиливаться (З. Маржатка, 1969).

А. Г. Саакян (1970) наблюдал 38 больных, у которых в анамнезе отмечались приступы болей. Неправильная интерпретация их (хронический рецидивирующий аппендицит) привела к оперативному вмешательству, что не улучшило самочувствия больных.

— Синдром кишечной диспепсии бывает проявлением расстройств различной этиологии, и поэтому при дифференциальной диагностике необходимо принимать во внимание органические заболевания кишок и вторичные кишечные диспепсии. Часто нераспознанными остаются паразитарные кишечные заболевания, хронические интоксикации, малосимптомный гипертиреоз. Тяжелый, неподдающийся лечению понос, этиологию которого не удалось установить, может быть и кишечным проявлением синдрома Цолингера — Эллисона (опухоль поджелудочной железы, выделяющая вещество, подобное гастрину, сопровождающаяся пептической язвой в луковице двенадцатиперстной кишки и в $1/3$ случаев — упорными поносами).

— Синдром расстройства всасывания, обусловленный дисбактериозом, встречается при дивертикулезе, стриктурах тонкой кишки, синдроме слепой петли, при наложении энтероэнтероанастомоза, а также нерациональном применении антибиотиков. Патогенетически он обусловлен размножением в тонкой кишке большого количества условно патогенной микрофлоры. Этот синдром характеризуется упорной диареей с преобладанием гнилостного брожения, симптомами нарушения всасывания желчных кислот, моносахаридов (Gracey и соавт., 1971), воды (Treem, Phillips, 1972), кальция (Oliver, 1970), полигиповитаминозом, апатией, парестезиями, депрессией, анемией, индиканурией, стеатореей (Н. Недкова-Братанова, 1970).

— Аноректальный синдром как проявление дисбактериоза чаще развивается при длительном лечении антибиотиками (Х. П. Планельес, А. Харитоновна, 1965; В. Варро, 1967; Fakety, 1967). Ему предшествует продромальная стадия:

Несколько дней больной отмечает упадок сил, головную боль, отсутствие аппетита, подавленность. Заболевание начинается тупой болью в аноректальном отделе и зудом вокруг заднего прохода, затем возникают потуги (до 40 раз в сутки), при которых выделяется слизь и даже кровь. Слизистая заднего прохода интенсивно краснеет и набухает, образуются радиальные трещины, воспаляются анальные сосочки и крипты. При ректороманоскопии обнаруживаются воспалительные изменения концевой отдала толстой кишки, варьирующие в пределах от катарально-эрозивных до тяжелых язвенно-некротических. У одних больных после отмены антибиотиков и соответствующего лечения болезнь затихает, у других — переходит в хроническую форму — принимает затяжное, упорное рецидивирующее течение, сопровождается болью, чувством тяжести, полноты внизу живота, трещинами, болью и зудом в заднем проходе. Опрелости и расчесы в этой области напоминают изменения при экземе.

✓ Нередко при дисбактериозе обнаруживают генито-ректальный синдром, при котором наблюдают покраснение кожи вокруг заднего прохода и половых органов, мошонки, ректальные и вагинальные геморрагии. Появляются жжение, зуд и боль в области заднего прохода, промежности и половой щели. Часто генито-ано-ректальный синдром сопровождается хейлитом и стоматитом. Прогноз при нем благоприятный. Лечение, направленное на восстановление нормальной микрофлоры кишок, дезинтоксикацию организма с применением общеукрепляющих средств, приводит к улучшению, боль в течение 2—4 нед затихает (В. Янчев, 1970).

✓ Особо опасными и наиболее тяжелыми проявлениями дисбактериоза кишок считают псевдомембранозный энтероколит и кандидамикоз. Развитие кандидоза обусловлено сочетанным действием различных факторов. Наиболее часто он возникает у детей или пожилых людей, болеющих тяжелыми хроническими заболеваниями, вследствие неправильно проводимой антибиотикотерапии или обострения уже существующего у больного кандидоза, вызванного антибактериальными препаратами. Наблюдаются симптомы поражения слизистых оболочек и кожи, расстройства деятельности кишок, полигиповитаминоз, нарушения обмена веществ, в тяжелых случаях — сепсис.

Первичное и часто встречающееся поражение — кандидоз видимых слизистых оболочек полости рта, реже — гениталий; протекает по типу молочницы или стоматита, глоссита, вульвовагинита. Висцеральный кандидамикоз

может возникать первично и вторично; протекает как заболевания верхних дыхательных путей и легких, мочеполовой системы, пищеварительного аппарата с возможным переходом в сепсис, иногда сопровождается эндокардитом и менингоэнцефалитом (Б. М. Прозоровский и соавт., 1956; П. Н. Кашкин, 1958; Л. Я. Нолле и др., 1965). Различные симптомокомплексы обнаружены при висцеральном кандидозе с неодинаковой частотой: глоссит — в 100 %, колит — в 64,3 %, аллергозы — в 35,7 %, сердечно-сосудистые заболевания — в 28,6 %, заболевания легких — в 21,4 %, гастриты — в 21,4 %, сепсис — в 14,3 %, язвенная болезнь — в 7,1 %, холецистопанкреатит — в 7,1 %, стоматит — в 7,1 % (Т. Б. Горчиев и соавт., 1971).

По наблюдениям Л. Я. Нолле и Д. Б. Штенберга (1958), в течении кандидоза следует различать три периода: скрытый, без клинических признаков; длительного неясного лихорадочного синдрома с многообразными проявлениями по общеинфекционному типу; висцерализации, с признаками известных заболеваний. Важное диагностическое значение приобретают массивный или длительный прием антибиотиков и гормональных препаратов в анамнезе, резко выраженная слабость и адинамия, чрезмерная потливость при отсутствии лихорадки или при небольшом повышении температуры, кандидоз кожи или видимых слизистых оболочек (стоматит и особенно глоссит и др.).

Кандидамикоз обычно проявляется различными формами стоматита и глоссита. Больные жалуются на жжение и чувство сухости во рту, чаще в области языка, болезненность при приеме пищи, иногда — на неприятный вкус во рту. Постепенно прогрессирует покраснение слизистой оболочки, на гладкой и отечной поверхности десен, языка и нёба образуются беловатые точечные высыпания, увеличивающиеся и сливающиеся в пленчатые налеты белого, сероватого или желтоватого цвета, они распространяются на углы рта, красную кайму губ, слизистую оболочку глотки, гортани, пищевода, могут возникнуть изъязвления.

При кандидозном глоссите вначале увеличивается язык, на его гиперемированной поверхности появляются различные по характеру и цвету налеты. В одних случаях на гиперемированной и отечной слизистой оболочке образуется обильный налет в виде крошек, особенно выраженный в области складок, верхние слои его легко удаляются, а нижние плотно держатся на слизистой оболочке, в других — на резко гиперемированной, блестящей, гладкой поверхности языка сосочки сглаживаются и атрофируются. На боковой и нижней его поверхностях налеты обычно отсутствуют или

наблюдаются тонкие, беловатые пленки. В отдельных случаях сосочки гипертрофируются, удлиняются, а слизистая оболочка языка приобретает темно-коричневую, почти черную окраску (меланоглоссит). Некоторые авторы рассматривают это как признаки гиповитаминоза РР.

Часто при антибиотикотерапии наблюдаются кандидозные заеды. Больные жалуются на болезненность при открывании рта. В углах рта слизистая оболочка мацерируется с обеих сторон, затем в пораженных местах возникают беловатые налеты, под ними — небольшие эрозии. Кандидозная заеда отличается упорным хроническим течением и склонностью к рецидивам.

Кандидоз кишок — нередкое проявление микоза. Многие авторы отмечают высокую летальность маленьких детей при этой форме, особенно при продолжающейся антибиотикотерапии. В более легких случаях после отмены антибиотиков быстро наступает выздоровление, иногда болезнь носит длительный характер с частыми рецидивами. Основным симптомом является упорный понос. Испражнения в одних случаях изменяются мало, в других становятся зеленоватыми, содержат примесь слизи и даже крови. Наблюдаются потеря аппетита, исхудание, боль в животе, метеоризм, парез кишок, зуд в области заднего прохода. Иногда могут возникнуть симптомы язвенного колита, отмечаются признаки аноректального синдрома и кандидоза в других органах.

Кандидоз кишок нередко рассматривают как хроническую дизентерию или рецидив ее, особенно когда им осложняется дизентерия и другие кишечные расстройства. Больные продолжают получать антибиотики широкого спектра действия, что ухудшает течение кишечной патологии, а иногда приводит к развитию иных, даже генерализованных форм кандидоза и бактериальных суперинфекций (стафилококковых, протейных). В некоторых случаях хроническая дизентерия протекает совместно с кандидозом кишечника.

Может развиваться тяжелая форма кандидоза — кандидосепсис. Клинические проявления его не отличаются от наблюдаемых при бактериальном сепсисе: тяжелое общее состояние больного с типичной септической (гектической) лихорадкой, сопровождающейся сильным ознобом и обильным потоотделением. Иногда отмечается субфебрильная лихорадка. Аппетит отсутствует, выражена адинамия, бледность видимых слизистых оболочек, сухой обложенный язык. Характерных изменений периферической крови не наблюдается, возможна анемия, небольшой лимфоцитоз или

лимфопения, увеличенная СОЭ. Во внутренних органах имеются множественные абсцессы или очаги некроза. Решающим при диагностике этой формы кандидоза является обнаружение возбудителя при посеве крови.

Следующее грозное проявление дисбактериоза — стафилококковые поражения кишок. У детей раннего возраста они часто протекают как диспепсии с выраженной интоксикацией, рвотой, водянистым, впитывающимся в пленку стулом. Течение заболевания в большинстве случаев тяжелое, летальность до 7—8 %. У взрослых стафилококковые энтероколиты бывают двух типов: энтеротоксический, или гипертоксический, при котором развиваются тяжелый сосудистый коллапс, дегидратация и электролитные нарушения; неэнтеротоксический, сопровождающийся поражениями пищеварительного аппарата и имеющий тенденцию к хроническому течению.

Энтеротоксический тип обычно возникает через 1—8 сут после начала антибиотикотерапии, иногда — через 3—4 нед. Чаше заболевание начинается слизистым, слизистогнойным или гнойно-водянистым поносом. Больные жалуются на тошноту, рвоту, упадок сил, боль в животе, возбуждение. Наблюдаются метеоризм, тахикардия, гипертермия, а в тяжелых случаях — шоковое состояние и протрация, реже — желтуха. Описаны случаи глубоких язв кишок, прободения и перитонита с летальным исходом. Причиной смертельных стафилококковых энтероколитов бывают общие токсические поражения и локальные изменения в слизистой оболочке кишок. В некоторых случаях смерть наступает от коллапса еще до того, как отмечаются симптомы со стороны кишок.

Постантибиотический энтероколит неэнтеротоксического типа возникает на 2—12-й день терапии антибиотиками. Проявляется поносом с выделением слизи или слизи с кровью, рвотой (иногда кровавой), общим упадком сил и явлениями коллапса. Заболевание длится несколько недель или месяцев. Различают три стадии: функционально-токсическую катаральную с обильной экссудацией и секретцией слизи; эрозивно-ульцерозную с образованием мембран, изъязвлений и септическую.

Диагностическое значение при стафилококковых энтероколитах имеют данные ректороманоскопии. Воспалительный процесс в кишках носит серозно-десквамативный характер, реже — фибринозно-гнойный, некротический. Язвы — округлой формы, с глубоким дном и подрывными краями, при затяжном течении — плотные. Диагноз ставят на основании клинической картины с учетом результатов

лечения антибиотиками широкого спектра действия, вид возбудителя определяют при бактериологическом исследовании кала.

Псевдомембранозный энтероколит часто называют холероподобным синдромом вследствие клинического сходства с холерой. Начавшийся понос скоро становится профузным (до 20 раз в сутки), испражнения без запаха, напоминают рисовый отвар. Общее состояние быстро ухудшается, температура тела повышается до 39 °С и выше, пульс — до 160 в 1 мин. Развивается дегидратация и глубокое расстройство баланса электролитов, отчего больные в основном гибнут. Кроме холероподобного синдрома, бывает молниеносная гипертоксическая форма без рвоты и поноса. У больных внезапно развивается шок, в течение нескольких часов наступает смерть. Гипертоксическая форма является следствием быстрого размножения стафилококков на обширных поверхностях, способных быстро резорбировать образуемые там токсины (Х. Планельес, А. Харитоновна, 1965). Поступление стафилококков в кровь и развитие сепсиса наблюдается редко (В. Н. Красноголовец, 1965).

В зарубежной литературе есть указания на то, что в последние годы в результате длительного применения антибиотиков резко увеличилось число заболеваний, вызванных протеем, — энцефалитов, менингитов, пневмоний, энтероколитов. По мнению Л. Д. Гуторовой (1974), развитие протейной инфекции в большей мере определяется снижением общей сопротивляемости организма, чем причиной, вызвавшей ее. В. Н. Красноголовец (1965, 1979) различает три формы протейного дисбактериоза: легкую, характеризующуюся болью в животе, кашицеобразным стулом со слизью, болезненностью при пальпации сигмовидной кишки, обусловленными катаральным проктосигмоидитом (назначение антибиотиков неэффективно); средней тяжести с повышением температуры, иногда значительным, тошнотой, рвотой, болью в животе, жидким со слизью и гноем стулом, при ректороманоскопии обнаруживаются симптомы катарально-геморрагического и язвенного проктосигмоидита (применение антибиотиков вызывает ухудшение); тяжелую с резко выраженными симптомами интоксикации, обычно вызывается протеем в ассоциации со стафилококком или *Candida* (антибиотики ухудшают состояние).

Следует остановиться на варианте дисбактериоза, вызванного палочкой сине-зеленого гноя. Колиты, вызванные этим возбудителем, протекают очень тяжело, у детей раннего возраста летальность достигает 22—26 % (Eggers и соавт., 1958). А. А. Балябин (1974) изучил истории бо-

лезни 24 умерших, у которых ухудшение состояния обусловила палочка сине-зеленого гноя. У 2 человек заболевание началось остро: рвотой, болью в животе, обильным стулом. Смерть наступила на 2—11-й день от нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. У 10 больных причиной энтероколита, вызванного палочкой сине-зеленого гноя, была антибиотикотерапия (лечились в течение недели по поводу дизентерии), у остальных он развился на фоне тяжелых хронических заболеваний. Клинические симптомы напоминали токсикоинфекцию, но были слабее выражены и медленнее прогрессировали.

Патанатомические изменения в кишках катарально-геморрагического и фибринозно-гнойного характера. Некротическое воспаление наблюдалось при обнаружении палочки сине-зеленого гноя и стафилококка и было обусловлено последним.

Клинические особенности дисбактериоза при разных состояниях. Возрастной дисбактериоз обычно диагностируется только с помощью микробиологических исследований. Клинически он ничем не проявляется, однако незначительное нарушение питания, переутомление, перегревание приводят к возникновению симптомов диспепсического синдрома: тяжести в надчревной области, метеоризму, боли в области желудка и кишок. По данным аспирационной биопсии, у 30 % пожилых людей при этом синдроме слизистая оболочка желудка не изменена. Поэтому можно считать, что диспепсический синдром у них обусловлен дисбактериозом.

Более выраженные признаки дисбактериоза, характеризующиеся нарушением обмена веществ (гиповитаминоз, анемия, расстройство всасывания), наблюдаются в тех случаях, когда у пожилых людей развиваются дивертикулезы (на шестом десятилетии они встречаются у 15 %, а на девятом — у 60 %), колиты и другие заболевания пищеварительного аппарата.

Нередко симптомы дисбактериоза обнаруживают при атеросклерозе. В. Т. Каменецкий, Ф. О. Черный (1962) сообщают, что поражения кишок и желудка часто сочетаются с атеросклерозом и гипертонической болезнью. Жалобы больных атеросклерозом могут быть обусловлены патологией пищеварительного аппарата, застоем крови в кишках при нарушениях кровообращения, атеросклерозом брюшного отдела аорты и ее ветвей и дисбактериозом.

Атеросклеротическим поражением мезентериальных сосудов объясняют так называемый транзиторный ишемический колит (Marston и соавт., 1966). Один из ведущих его симптомов — боль, связанная с усилением или перегрузкой, обус-

ловленной процессами пищеварения, спазмом сосудов, вызванных бактериальными эндотоксинами. Боль начинается через 15—20 мин после приема пищи и длится до 3 ч. У некоторых больных в связи с прогрессирующим течением заболевания она носит постоянный характер. Локализация боли разнообразна. Чаще всего она отмечается в левой боковой области, хотя может быть и в селезеночном углу, реже — в надчревной или у пупка. Возникает без продрома, сопровождается поносом и микрокровоотечением. В кале увеличивается количество жира и азота. Рентгенологически обнаруживается аэроколия. Многие исследователи (А. А. Мясников, 1960; М. Т. Шнейдерович, 1964; Lapicergella, 1952, 1971) все длительные нарушения пищеварения у больных с признаками атеросклероза аорты и коронарных артерий относят к ишемическим состояниям пищевого канала, обусловленным атеросклерозом мезентериальных сосудов.

Под нашим наблюдением находилось 320 больных атеросклерозом второго периода II и III стадии без признаков декомпенсации, ибо у больных с недостаточностью кровообращения IIБ—III стадии диспепсические и кишечные расстройства связаны в первую очередь с нарушением гемодинамики. 302 больных предъявляли жалобы диспепсического характера. У 280 человек преобладали запоры и метеоризм (часто развивался приступообразно, иногда после приема пищи), сопровождающиеся распирающей болью в надчревной области и стенокардией.

Симптомы, подобные брюшной жабе, могут развиваться и на почве дисбактериоза кишок. Из всех больных атеросклерозом только у 12 можно было заподозрить истинную брюшную жабу, у 1 развился тромбоз мезентериальных сосудов, причем до заболевания диспепсических расстройств у нее не было. У остальных они отмечались вследствие функциональной и секреторной недостаточности и дисбактериоза.

У 28 больных наблюдалась сильная приступообразная боль в надчревной области и вокруг пупка, сопровождающаяся вздутием, неприятным вкусом во рту, болезненностью при пальпации слепой и восходящей части толстой кишки, позывами к дефекации (вскоре после еды и следовали за каждым приемом пищи), запорами. Боль не была связана с приемом пищи и указать причину ее больные затруднялись, она носила ремиттирующий характер, длительность приступа была различной (от 10—15 мин до часа), боль не снималась спазмолитиками и нитроглицерином. Подробный опрос и клиническое обследование показало,

ли, что все больные, у которых развивались вышеописанные приступы, принимали в течение 3—4 дней антибиотики в связи с пневмонией или холециститом.

Во время лечения антибиотиками у них отмечались трещины в углах рта, малиновый язык, у 25 из ротовой полости высевалась кишечная палочка. Все эти признаки позволили нам установить дисбактериоз. Для лечения был применен мексаформ (1 сутки) и колибактерин. Уже на 4—5-й день боль исчезла, а к 10—15-му дню самочувствие пациентов значительно улучшилось.

Описанный выше симптомокомплекс мы назвали синдромом ложной брюшной жабы. Так как он исчезал под действием препаратов, нормализующих кишечную флору, мы считали причиной его дисбактериоз.

Таким образом, у некоторых больных атеросклерозом с признаками дисбактериоза I—II степени применение антибиотиков может его углублять, что клинически проявляется синдромом ложной брюшной жабы.

Нередко такое нарушение моторной функции пищевого канала, как «синдром левого подреберья», вызванное дисбактериозом, может быть причиной рефлекторной стенокардии как у пожилых, так и у молодых людей.

Малонизвестным симптомом дисбактериоза является вторичная гиперлипемия (от невысоких до выраженных цифр). По нашим данным, гиперхолестеринемия у больных атеросклерозом сопровождается высеиванием штаммов эшерихий с выраженной холестеринсинтезирующей способностью (рис. 5).

Дисбактериоз может вести к более сложным изменениям липидного обмена, что необходимо учитывать при диагностике и типировании гиперлипемий.

Различают первичные гиперлипемии Фредриксона и их фенокопии (вторичные гиперлипемии, возникающие при многих заболеваниях).

Фенокопии гиперлипемий, обусловленные патологией пищеварительного аппарата и дисбактериозом, имеют определенные характеристики.

Фенокопия IIA типа гиперлипемии проявляется увеличением количества холестерина и бета-липопротеидов крови, ускоренным пассажем пищи по тонкой кишке, появлением холестеринсинтезирующей активности эшерихий. Такая фенокопия, встречающаяся у больных с резко выраженной секреторной недостаточностью желудка, каудальным сдвигом пищеварения, синдромом «слепой петли», связана с нарушением выведения холестерина из-за его продолжительной рециркуляции по кишечно-печеночному кругу.

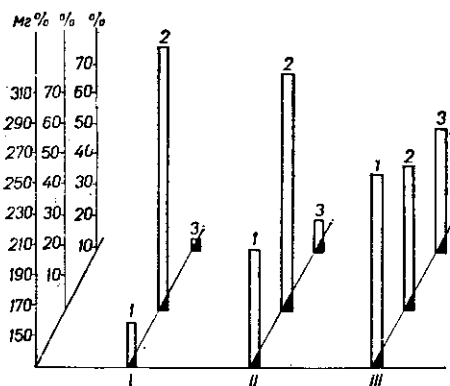


Рис. 5. Уровень холестерина крови (1), количество холестеринпревращающих (2) и холестеринсинтезирующих (3) штаммов эшерихий у детей (I), здоровых взрослых (II) и больных атеросклерозом (III).

Фенокопия IIБ типа гиперлипемии характеризуется повышенным содержанием холестерина, триглицеридов, пребета- и бета-липопротеидов, резко выраженной холестеринсинтезирующей активностью эшерихий. Такая фенокопия наблюдается у лиц с недостаточностью илеоцекального клапана, дискинезиями желчевыводящих путей по гипотоническому типу, характеризуется снижением желчеотделения, увеличением деконъюгации желчных кислот, повышением синтеза холестерина печенью, тонкой кишкой и эшерихиями.

Фенокопия IV типа гиперлипемии диагностируется на основании увеличенного количества триглицеридов, пребета- и бета-липопротеидов при нормальном уровне холестерина плазмы; эшерихии, выделенные от таких больных, являлись слабыми кислотообразователями и обладали холестеринтрансформирующей активностью. Фенокопия IV типа наблюдается при дисбактериозе, который характеризуется также сниженной кислотообразующей способностью эшерихий, выраженной их холестеринтрансформирующей активностью, появлением в кишках большого количества лактозоотрицательных кишечных палочек. Очевидно, при этой форме синтез холестерина в печени ингибируется бактериальными продуктами превращения стерина. Эти продукты всасываются из слепой кишки или терминального отдела тонкой.

Клинические проявления дисбактериоза при перечислен-

ных липидемиях имеют определенные отличия: если для фенокопий IIА и IIБ типов характерны рассмотренные выше симптомы, свойственные дисбактериозу вообще, то при фенокопиях IV типа отмечается непереносимость свежего и кипяченого молока, а также богатых углеводами продуктов (картофель, сдоба и др.).

Дисбактериозы пищевого и сезонного происхождения обычно протекают бессимптомно.

Клинические проявления пищевого дисбактериоза обнаруживаются чаще через 1—2 нед после изменения характера питания (состава пищи, привычной кулинарной обработки, приправ, разных жиров и соусов) у многих здоровых и всех больных желудочно-кишечными заболеваниями. Симптомы дисбактериоза проявляются дискомфортом, сухостью во рту, нарушением и извращением аппетита, вкуса, неприятными ощущениями в животе, иногда несильной коликообразной болью, сопровождающейся позывами к дефекации. Понос бывает редко, значительно чаще стул полужидкий, обильный. После дефекации остается ощущение переполненной прямой кишки, жжение или зуд вокруг ануса.

Описанная симптоматика напоминает картину функциональной диспепсии, чаще броидильного характера (З. Маржатка, 1967). Наблюдаются также боль во всем теле неопределенного характера, быстрая утомляемость.

У практически здоровых людей диспепсия длится не более 10 дней, проходит самостоятельно и не требует врачебного вмешательства. В тех случаях, когда смена одного рациона питания другим проходит в период приспособления микрофлоры, явления дисбактериоза (клинические и микробиологические) в одних случаях уменьшаются, в других, особенно у больных, — усугубляются. Период приспособления, или пищевого дисбактериоза, по нашим данным, проявляется повышением уровня холестерина крови и холестеринсинтезирующей активности колифлоры.

Сезонный дисбактериоз у практически здоровых взрослых людей клинически не выявляется. Довольно часто его можно обнаружить у детей. Его симптомы: неустойчивый стул как у детей грудного, так и ясельного возраста, нарушение аппетита, отсутствие прибавки массы тела, срыгивание и даже рвота (Н. Н. Серебрякова и соавт., 1972).

В литературе нет данных о том, как меняются биохимические показатели крови в зависимости от сезонного дисбактериоза. Мы провели такие наблюдения у 58 человек (табл. 3).

В клинике профессионального дисбактериоза у лиц, контактирующих с антибиотиками, помимо кишечного дис-

Таблица 3. Показатели холестерина крови и холестеринпревращающих свойств *E. coli* у больных атеросклерозом в зависимости от сезона

Показатель	Зима (n=21)	Весна (n=16)	Осень (n=21)
Холестерин крови, ммоль/л ($M \pm m$)	6,06 \pm 0,21	6,08 \pm 0,18	6,81 \pm 0,23
Количество выделенных штаммов	101	80	104
холестеринпревращающие	48 (47,5 %)	25 (31 %)	24 (23 %)
холестеринсинтезирующие	53 (52,5 %)	55 (69 %)	80 (77 %)

Примечание: n — количество больных.

пепсического синдрома, выявляются симптомы недостаточности витаминов группы В разной степени, а также признаки, характерные для медикаментозного дисбактериоза.

Профессиональный дисбактериоз у людей, длительно контактирующих с тетрациклином и стрептомицином в условиях производства, подробно изучен (В. Л. Вильшанская и соавт., 1965, 1969, 1970; О. П. Матузова и соавт., 1976). Клинические симптомы его выявлены более чем у половины обследованных.

У всех контактирующих с антибиотиками увеличена активность энтерокиназы в кале, нередко отмечают общую слабость, ломота в суставах, зуд кожи, у отдельных лиц применение определенной пищи вызывает пароксизмальное вздутие живота (С. И. Ашбель и соавт., 1974).

Рассмотрим отличительные признаки дисбактериоза при желудочно-кишечных заболеваниях неинфекционной этиологии. Мы наблюдали 308 больных хроническим гастритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим холециститом. Клинические и микробиологические признаки дисбактериоза отсутствовали только у больных язвенной болезнью. Канцеролитическая активность крови у них колебалась от 3 до 20 % (в среднем — 12 %), в фекалиях — от 5 до 29 % (в среднем — 16 %).

Кишечно-диспепсический синдром как проявление дисбактериоза наиболее часто отмечался при хронических гастритах (у 84 человек из 148; 57,4 %). Непереносимость молока и молочных продуктов была у 42 человек (28 %). Она проявлялась неприятной отрыжкой воздухом, болями спастического характера по ходу кишок, метеоризмом, иногда поносом. Симптомы непереносимости молочных продук-

тов были приобретенными и отнесены нами к симптомам дисбактериоза; при назначении колибактерина они исчезали.

Причиной непереносимости молочного сахара считают недостаточность выработки лактазы пораженной кишечной стенкой. Вследствие этого большее количество лактозы попадает в толстую кишку и подвергается воздействию бактериальной лактазы. Ферментация лактозы в толстой кишке сопровождается образованием молочной кислоты, возбуждением моторики, повышенным выходом воды в кишки, что проявляется диареей (Недкова-Братанова, 1970). Это объяснение не совпадает с тем, что при непереносимости молочного сахара высеваются в большом количестве лактозоотрицательные штаммы (такие штаммы преобладали у всех наблюдаемых нами больных). По мнению Fischer (1957), непереносимость лактозы связана именно с недостаточностью бактериальной лактазы, которая может компенсировать дефицит этого фермента, макроорганизма.

У 17 % больных гастритами с гистаминоустойчивой ахилией отмечались ухудшение общего состояния, чувство тяжести в надчревной области, метеоризм после приема изделий из вареного и свежеспеченного теста. При исследовании микрофлоры повышено количество эшерихий со сниженной способностью к кислотообразованию, низкими канцеролитическими показателями и лактозоотрицательных штаммов. Клинические симптомы ликвидировались после курса колибактеринотерапии, микробиологические оставались длительное время.

Канцеролитическая активность колифлоры, испражнений и крови у больных хроническими гастритами была сниженной (канцеролитический показатель крови — 9,5 %, испражнений — 10 %). Активность энтерокиназы в кале повышалась незначительно.

Канцеролитические показатели у больных гастритами зависели от степени кислотности желудочного сока. Из 148 больных желудочно-кишечными заболеваниями у 43 диагностировано гиперацидное, у 50 — нормацидное, у 30 — гипацидное и 25 — анацидное состояния. Средний возраст больных в каждой из этих групп — 42 года. Канцеролитическая активность крови даже при гиперацидном состоянии у больных гастритом была сниженной. Наиболее низкие канцеролитические показатели крови и испражнений выявлены у больных с гипацидными и анацидными состояниями (8 %). При угнетенной секреторной способности желудка в кишках чаще обнаруживают штаммы эшерихий с невысокой канцеролитической активностью.

Таблица 4. Уровень холестерина крови (ммоль/л) в зависимости от кислотности желудочно-кишечного содержимого ($P < 0,05$)

Состояние желудочного сока	Количество обследованных	Возраст		Холестерин крови	
		абсолютная величина	$M \pm m$	абсолютная величина	$M \pm m$
Гиперацидное	20	16—55	$41 \pm 5,0$	3,1—6,54	$4,1 \pm 0,25$
Нормаацидное	34	18—64	$41 \pm 4,0$	2,86—7,14	$4,66 \pm 0,20$
Гипоацидное	29	16—59	$42 \pm 6,0$	3,1—7,42	$5,17 \pm 0,20$

У 5 больных с резецированным желудком признаками дисбактериоза были: бродильная диспепсия, возникающая чаще осенью, стеаторея, гиперхолестеринемия, увеличенная холестеринсинтезирующая активность эшерихий, повышенная активность энтерокиназы в кале.

Проследив динамику уровня холестерина крови в зависимости от секреторной активности желудка у 83 больных гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, мы отметили, что со снижением секреторной активности желудка (особенно при гистаминоустойчивой ахилии) содержание общего холестерина крови увеличивается (табл. 4). Трудно полагать, что у таких больных повышен синтез холестерина, более вероятно нарушение выведения его из организма, связанное с дисбактериозом. У всех больных с ахилией из кишок высеваются штаммы эшерихий, способные активно синтезировать холестерин.

Синдром кишечной диспепсии, горечь и сухость во рту, раздражительность мы наблюдали у больных хроническим холециститом. Г. Г. Кузнецова и соавторы (1975) обнаруживали симптомы дисбактериоза у большинства больных калькулезным холециститом. У больных, перенесших холецистэктомию, выявляются нарушения микрофлоры кишок (85 %). Чем тяжелее стадия дисбактериоза, тем чаще развивался у таких больных проктосигмоидит (Г. А. Григорьева, Г. Г. Кузнецова, 1980).

У больных с заболеваниями желчного пузыря и желчных путей канцеролитический показатель крови колебался от 8 до 26 % (в среднем — 15 %), испражнений — от 8 до 28 % (в среднем — 14 %). Несмотря на то что половина обследованных были в возрасте старше 40 лет и большинство из них до обследования получали антибиотики (синтомицин), значительного снижения канцеролитической активности крови и испражнений в этой группе мы не отметили. Длительная антибактериальная терапия у 8 больных холе-

циститамы привела к нарастанию симптомов болезни, снижению канцеролитических показателей крови и испражнений.

У больных холециститами, дискинезиями желчевыводящих путей и пузыря по гипотоническому типу мы наблюдали повышенное содержание холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Это обуславливается усиленным синтезом холестерина печенью и тонкой кишкой вследствие повышенной бактериальной деконъюгации желчных кислот (Heaton, 1972) и появлением холестеринсинтезирующей активности у эшерихий (М. В. Панчишина, 1981).

Таким образом, заболевания желудка и желчного пузыря протекают с дисбактериозом, который проявляется кишечно-диспепсическим синдромом, симптомами непереносимости молока и мучных изделий, нарушением канцеролитической и холестеринпревращающей активности коолифлоры, сказывающихся на уровне холестерина крови и ее канцеролитических свойствах.

При таких состояниях, очевидно, могут быть и другие нарушения обмена веществ, связанные с изменением свойств кишечной микрофлоры.

Дисбактериоз может быть причиной острого энтероколита (перегревание, смена пищевого рациона), осложнять течение хронических энтероколитов другой этиологии. При энтероколитах он проявляется кишечно-диспепсическим синдромом и симптомами нарушения всасываемости. Необходимо подчеркнуть, что нет симптомов, характерных только для энтероколита или дисбактериоза при нем. Вся симптоматика нарушения всасывания связана с функциональной недостаточностью слизистой тонкой кишки. Но подобную картину может вызвать и изменение основных свойств микрофлоры.

Большинство клинических проявлений зависит от степени заселения микробами тонкой кишки. Стойкая ремиссия наблюдается у тех больных, содержимое тонкой кишки у которых остается стерильным (И. С. Савощенко, Н. И. Екисенина и соавт., 1967).

Кишечно-диспепсический синдром при энтероколитах характеризуется гипо-гипермоторной дискинезией (П. Д. Тарнопольская, 1962), повышением гастроилеального рефлекса (Е. Н. Альтшуллер, 1971).

Гипермоторная дискинезия с поносами чаще сопровождается пролиферацией бактерий в тонкой кишке (66,4 %). У больных с запорами или нормальным стулом пролиферация выявляется реже (30,6 %).

Частым симптомом дисбактериоза при колите следует считать гиповитаминозы В₂ и РР, которые проявляются десквамативным и атрофическим глосситом.

При обильном заселении микрофлорой тонкой кишки развивается стеаторея и мегалобластическая анемия, о механизмах развития которых говорилось выше (Т. И. Кудина и соавт., 1975; Gellman, 1956; Varro, 1967). Назначение антибиотиков широкого спектра действия нормализует состояние больного. Одним из показателей дисбактериоза у этих больных служит гиперхолестеринемия. Heaton (1972), Montatis и соавторы (1968) отметили, что скорость оборота меченого холестерина у больных с синдромом терминальной илеопатии значительно выше нормы.

Нарушение микробного метаболизма у больных хроническим энтероколитом (повышение способности вырабатывать «ферменты агрессии» — фибринолизин, гиалуронидазу, плазмокоагулазу, лецитиназу, каталазу и др.) оказывает неблагоприятное воздействие на организм (А. В. Каспарова, 1971; А. Ф. Фолиянц, 1972). Так, при энтероколите, протекающем с выраженной бродильной диспепсией, часто обнаруживают гипогликемию (Л. Ф. Фролькис, 1975). Единого мнения о патогенезе данного явления нет. Вероятно, что гипогликемия обуславливается инсулиноподобным действием продуктов аминокислотного декарбоксилирования микробами кишок.

Когда дисбактериоз при энтероколите выявляют лишь в III—IV фазе, течение его более тяжелое, рецидивирующее, наблюдаются симптомы воспаления (повышение температуры, СОЭ, лейкоцитоз), применение антибиотиков неэффективно (Н. Т. Ларченко, 1974). По-видимому, такой дисбактериоз сопутствует хроническому энтерокоlitу у людей в районах с жарким климатом, где течение заболевания более тяжелое.

При хронических колитах степень дисбактериоза прямо пропорциональна тяжести заболевания. Ассоциативные формы дисбактериоза в основном отмечаются при выраженных изменениях слизистой оболочки кишок (Т. В. Смирнова и соавт., 1973). При этом заболевании чаще, чем при других формах дисбактериоза, изменяется белковый спектр крови, что зависит от степени тяжести колита и нарушений моторики кишок (преобладания поноса или запора). А. Б. Денисов и соавторы (1969) обследовав 182 больных хроническим колитом, обнаружили, что у лиц с преобладанием гипокинетического синдрома (запоры) в большей мере повышается количество γ -глобулинов и значительно α_1 -, α_2 -, β -глобулинов, а у больных с явлениями

дискинезий (чередование поносов и запоров) особенно высокий титр α_2 -глобулинов. У больных хроническим колитом с явлениями гипермоторики кишок (поносы) содержание α_2 -глобулинов еще выше, иногда достигает 17,1 %.

По мере нарастания клинических и морфологических симптомов у больных хроническими заболеваниями толстой кишки наблюдаются и более выраженные изменения в микрофлоре и глобулиновых фракциях крови.

Параллельно степени дисбактериоза у больных колитами увеличивается выделение с калом энтерокиназы и щелочной фосфатазы (Э. И. Атаханов и соавт., 1961; В. И. Алиева и соавт., 1964; А. М. Ногалляр и соавт., 1965). Из клинических симптомов дисбактериоза следует выделить «синдром раздраженной толстой кишки», повышенный гастроилеальный рефлекс. У большинства больных наблюдались расстройства стула, сопровождающиеся чувством неполного опорожнения, ложными и императивными позывами.

Признаки витаминной недостаточности встречаются в 50 % случаев, но выражены они незначительно. У больных колитом чаще наблюдаются десквамативный глоссит и выраженная складчатость языка (Х. И. Сандакбарова, 1974). Болевой синдром нередко возникает при спастических реакциях с привратника, желчного пузыря, коронарных сосудов.

Изучение анамнеза показало, что в 91 % случаев диспепсические явления (изжога, тошнота, отрыжка, неприятный вкус во рту) рассматривались врачами как хронический гастрит, хотя причиной их было поражение кишок (А. Г. Саакян, 1970).

Нередко при хронических колитах наблюдается непереносимость молочного сахара, совпадающая с высеиванием лактозоотрицательных эшерихий. Анемия, повышенная нервно-мышечная возбудимость вследствие нарушения обмена кальция развиваются при заселении микробами тонкой кишки.

В отдельных случаях дисбактериоз кишок с минимальными морфологическими изменениями в толстой кишке проявляется психо-невротическими симптомами — депрессией и гипохондрией, повышенным аппетитом, периодическими болями в области пупка, метеоризмом. Эта симптоматика обусловлена интоксикацией вследствие дисбактериоза. Недооценка симптомов часто приводит к тому, что таких больных принимают за симулянтов.

Дисбактериоз III—IV фазы и при колитах сопровождается признаками воспаления.

У больных хроническим колитом нередко развивается сенсбилизация к эшерихиям; повышается чувствительность

при внутривенном введении аллергена из этого микроорганизма и появляются в крови высокие титры агглютинирующих антител (А. М. Ногаллер, Р. А. Трубников, 1964; Б. И. Курочкин и соавт., 1966). У 56 % больных недизентерийными колитами обнаруживаются симптомы аллергии: крапивница, экземы, кожный зуд, дерматиты, эозинофилия (Е. А. Клочкина и соавт., 1970).

Длительно существующий дисбактериоз сказывается на состоянии прямой и сигмовидной кишок, что выявляют при ректороманоскопии. Ухудшение состава микрофлоры сопровождается симптомами ректосигмоидита. Наиболее тяжелые изменения в структуре слизистой оболочки наблюдаются при превашировании стафилококков в микробном ценозе.

Таким образом, дисбактериоз при хронических колитах характеризуется сенсбилизацией к эшерихиям, повышением глобулиновых фракций крови, симптомами расстройства стула и интоксикацией.

Степень дисбактериоза, время его возникновения, антагонистическая активность кишечных палочек влияют на глубину поражения дистального отдела слизистой оболочки кишок, проявления клинических форм сальмонеллеза и исходы заболевания. Дисбактериоз кишок может быть причиной затяжного течения сальмонеллеза и длительной дисфункции после него (Л. С. Безрукова, 1975).

Представляет интерес проблема дисбактериоза у онкологических больных. Явные симптомы дисбактериоза у них диагностируются только в его III—IV стадии, а признаки I—II стадии не изучены. Дисбактериоз обусловлен резким падением защитных сил организма и воздействием на микрофлору химиотерапевтических средств и облучения.

Мы обследовали 64 онкологических больных в возрасте 38—83 лет с длительностью заболевания до 7 лет. У 15 диагноз подтвержден на вскрытии, у остальных — гистологически. Симптоматическое лечение получали 34 больных (IV стадия), 30 подверглись радикальной операции, облучению или химиотерапии. Рак пищеварительного аппарата был у 37 человек, грудной железы — у 13, тела матки — у 3, легкого — у 7, рак других локализаций — 4, гистологически скirr желудка определялся у 1, аденокарцинома — у остальных.

У всех больных кишечная палочка высеивалась из ротовой полости. У больных IV стадии IV клинической группы, независимо от локализации опухоли, высеивались кишечные палочки, обладающие канцеростимулирующими свойствами, с нетипичным обменом углеводов. Дисбактериоз при злока-

чественных новообразованиях проявляется функциональной диспепсией или тяжелой интоксикацией с выраженными расстройствами всасывания, анемией, кровоточивостью. По-видимому, и микробиологические, и клинические симптомы дисбактериоза при онкологических заболеваниях будут отличаться от дисбактериозов при других заболеваниях. Об этом пока можно судить лишь на основании единичных наблюдений. Так, рак дистального отдела толстой кишки, несмотря на то что развивается на фоне хронических колитов и, следовательно, дисбактериоза, не проявляется повышением активности энтерокиназы в фекалиях, что, по мнению И. Т. Абасова (1962), может служить одним из дифференциальных симптомов рака и воспалительного заболевания толстой кишки. Baumgärtel и Zahn (1953) отметили и онкологических больных угнетение способности синтезировать витамин К колифлорой. У гематологических больных длительная химиотерапия сопровождается тяжелым дисбактериозом, который может проявляться резкой интоксикацией, эндогенным инфицированием и язвенно-некротическим энтероколитом.

Клиника медикаментозного дисбактериоза весьма разнообразна. Наиболее часто наблюдаются нарушения со стороны пищевого канала. Поскольку развитие этих осложнений зависит от реактивности организма, с наибольшей силой они проявляются, когда реактивность еще низкая (у детей раннего возраста) или резко ослаблена (у пожилых и истощенных больных). Микросимптомы медикаментозного дисбактериоза кишок: неприятный вкус во рту, потеря аппетита, давление в надчревной области, метеоризм, дезодорированный и несколько нерегулярный стул. Обычно эти проявления не слишком беспокоят больных, и после прекращения основного лечения проходят бесследно. Сравнительно редко наступают вздутие живота и кишечные колики. Особо неприятен так называемый генито-ано-ректальный синдром (Ю. К. Купчинская и соавт., 1972).

(Тяжелые дисбактериозы встречаются реже, чем бессимптомные. В большинстве случаев явления дисбактериоза бывают столь незначительны, что на них не обращают внимания. Denning и Kettel (1967), обследовав 670 больных, лечившихся антибиотиками, признаки дисбактериоза в полости рта обнаружили у 13 % больных (глоссит, меланоглоссит, хейлит), в то время как предъявляли жалобы лишь 4,8 % из них.

Нередко врачи не распознают дисбактериоз, ошибочно рассматривая его проявления как рецидив основного заболевания или вторичный токсикоз (А. Б. Черномордик,

1966). В тех случаях, когда возбудитель испытывает лекарственную зависимость от противомикробного средства, препарат не действует на него, и течение болезни усугубляется (А. Л. Либов, 1966; З. В. Ермольева, 1968). Такое обострение, например туберкулезного процесса, расценивается не как рецидив, а как «синдром зависимости» и требует отмены препарата (Е. Л. Мельников, 1967). В литературе описаны лекарственные лейкоцитозы, вызываемые антибиотиками, сульфаниламидными и кортикостероидными препаратами (Weintraub и соавт., 1962; Hart, 1964; Vigliani, Saita, 1964). Патогенез этих реакций неизвестен, указывается на возможность аллергии.

Мы наблюдали 5 больных, длительно (1,5 мес) получавших антибиотики по поводу затянувшейся пневмонии, у которых наряду с симптомами кишечного дисбактериоза к концу лечения появлялись лейкоцитоз (до $11 \cdot 10^9/\mu$) и повышение температуры до 39°C . У пожилых людей такие симптомы могут возникнуть даже при сравнительно коротких курсах антибиотиков, выделяющихся через кишки, например мономицина. Срочная отмена антибиотиков и назначение колибактерина привели к нормализации этих показателей и, возможно, предупредили развитие грозных осложнений. Обследовав совместно с Н. А. Лисафиной 286 больных, получавших антибиотики в клинике внутренних болезней, симптомы кандидоза мы выявили у 3, выраженный гиповитаминоз (хейлиты, глосситы, трещины в углах рта) — у 12, симптомы дисбактериоза кишок (боли по ходу толстой кишки, метеоризм, расстройство стула) — у 12 человек. Аллергические реакции (крапивница и зуд кожи) отмечены у 2 больных, у 1 наступил анафилактический шок после введения пенициллина. Эозинофилия больше $0,36 \cdot 10^9/\mu$ эозинофилов обнаружена у 177 обследованных. Таким образом, клинические симптомы побочного действия антибиотиков были у 16 % больных.

Дисбактериоз, протекающий бессимптомно, выявленный методом посева мазков из зева на чашку Эндо с учетом колоний эшерихий, мы наблюдали у 15,4 % больных, получающих антибиотики.

На частоту дисбактериоза влияла длительность приема антибиотиков. Среди лиц, принимающих препараты до 2 нед, побочное действие наблюдалось у 9,4 %, а у тех, кто получал антибиотики 1 мес, — у 17,3 %. Частота дисбактериоза зависела также от сочетания антибиотиков при одинаковой длительности их приема. Так, в группе людей, принимающих один пенициллин, дисбактериоз обнаружен у 4 %, пенициллин и стрептомицин — у 16 %, пенициллин,

стрептомицин и сульфаниламиды — у 29,5 %. Нередко дисбактериоз развивается у больных, получающих левомецетин (из 32 человек у 6 появились желудочно-кишечные расстройства, а у 8 — они усилились).

Мы не наблюдали признаков дисбактериоза у лиц (12), принимающих полусинтетические препараты пенициллина (возможно, потому, что они выводятся преимущественно через почки) и эритромицин.

У больных ревматизмом, которым длительно назначали в основном пенициллин, клинических симптомов дисбактериоза не выявлено. Но кишечная палочка из ротовой полости (как показатель дисбактериоза) высевалась у 8 из 122 больных.

Наиболее длительно используют антибиотики при туберкулезе. Ф. Л. Вильшанская и соавторы (1968) обнаружили дисбактериоз в 73—89,6% случаев. Он характеризовался изменениями состава микрофлоры и нарушением ферментативных процессов в кишках, в частности повышением показателей энтерокиназы у 67 % больных. В период резко выраженного дисбактериоза отмечались и более значительные нарушения обеспеченности витаминами группы В.

На степень дисбактериоза, выраженность его клинических проявлений оказывают влияние не только длительность и массивность антибиотикотерапии. Пожалуй, более важным будут пути введения антибиотика и выведения его из организма. Все антибиотики, вводимые перорально, вызывают дисбактериоз, тем тяжелее, чем шире спектр действия антибиотика. Антибиотики, выделяющиеся из организма через кишки, также способствуют развитию дисбактериоза кишок.

Очень мало известно о действии антибактериальных средств на уровень холестерина крови. Coleman и Baumann (1957) сообщили, что у животных антибиотики снижают образование копростанола *in vitro* и повышают уровень холестерина крови. Подобное действие оказывает и сульфадимезин. Хотя, по мнению Forshtchi и Lewis (1968), при инфекционных процессах повышение уровня холестерина зависит от разных факторов, мы полагаем, что нарушение его выведения может быть обусловлено и антибиотикотерапией. Мексаформ и интестопан существенно не изменяли уровня холестерина крови в течение 5—14 дней (11 больных, $M_1 = 5,12 \pm 0,27$ ммоль/л), $M_2 = 5,36 \pm 0,31$ ммоль/л, $M_3 = 5,07 \pm 0,39$ ммоль/л). Вероятно, эти препараты не нарушают нормальную микрофлору кишок. Иная картина наблюдалась при приеме антибиотиков. Чем дольше больные принимали антибиотики (особенно по схеме: пеницил-

лин, стрептомицин и сульфаниламидные препараты, тем чаще наблюдались у них симптомы дисбактериоза и повышение уровня холестерина крови.

В настоящее время мало изучена связь между микробиологическими признаками дисбактериоза и его клиническими проявлениями, тем не менее некоторые данные по этому вопросу можно привести. Тяжелые морфологические изменения слизистой толстой кишки сочетаются с превалированием стафилококка и гемолитических штаммов эшерихий в фекалиях. Повышенная высеваемость *Citrobacter*, *Klebsiella*, лактозоотрицательных штаммов эшерихий наблюдается у больных с диспепсическим синдромом при перегревании, энтеровирусной инфекции. Непереносимость молочного сахара связывают с увеличением лактозоотрицательных штаммов. В отдельные нозологические формы выделен кандидозный, стафилококковый и протейный дисбактериозы. У больных злокачественными заболеваниями выявляется большое количество кишечных палочек с нарушенным метаболизмом углеводов и канцеростимулирующими свойствами. Гиперхолестеринемия как симптом дисбактериоза обнаруживается одновременно с ростом холестерин-синтезирующих штаммов эшерихий.)

Наблюдения и исследования в этом плане заслуживают внимания и их следует продолжить.

Дисбактериоз у детей. Проблема дисбактериоза имеет большое значение в педиатрии. Исследованиями последних лет показано, что все дети, рождающиеся от больных матерей, особенно недоношенные, имеют дисбактериоз. Если такие дети не находятся на грудном вскармливании, то у них дисбактериоз проявляется клинически. Дисбактериоз у детей любой этиологии приводит к нарушению процессов пищеварения и обмена веществ, поскольку при этом почти полностью утрачиваются витаминно-ферментообразующие и защитные свойства нормальной микрофлоры. Нарушения внутрикишечного метаболизма сопровождаются развитием полигиповитаминоза, гипотрофии, анемии и др. (Н. Н. Серебрякова, Г. К. Казьмина, 1972). У детей резко выражены клинические и микробиологические симптомы пищевого и сезонного дисбактериоза.

Диспепсия у детей раннего возраста часто бывает проявлением дисбактериоза.

Л. Д. Гудорова, А. И. Рязанова (1965) у всех больных диспепсией обнаруживали II—IV фазу дисбактериоза, причем микробиологические показатели его нарастали в соответствии с длительностью заболевания и сохранялись при клиническом выздоровлении.

При наблюдении 300 больных детей с дисбактериозом, несмотря на различие основных диагнозов, Н. Н. Серебрякова, Г. К. Казьмина (1972) отметили однообразные жалобы: плохой аппетит, срыгивание и рвоту, неустойчивый стул, длительный субфебрилитет, признаки общей астенизации. В клинической картине этих заболеваний также имелось много общих признаков: стойкая субфебрильная температура, аллергия (сыпь, реакции на введение лекарственных веществ, эозинофилия), патологические изменения со стороны пищевого канала, анемия, недостаточная прибавка массы тела и развитие гипотрофии, увеличение печени, селезенки, опрелости, молочница, стоматит. Авторы объясняют все симптомы заболевания наличием у детей выраженного дисбактериоза.

Тяжесть болезни зависит от выраженности дисбактериоза. Наиболее тяжелое течение обнаружено при ассоциации патогенных штаммов кишечной палочки и стафилококков. По данным О. Л. Зыковой (1973), заболевание отличалось глубоким токсикозом и эксикозом, значительной потерей массы тела. После лечения наблюдался длительный упорный понос (от 2 нед до 2 мес), здоровье восстанавливалось медленно, были рецидивы и длительная остановка прибавки массы. Испражнения были водянистыми, что свойственно колиэнтериту, в дальнейшем появлялись желтые слизистые порции. Отмечены летальные исходы. Н. К. Гошоватюк (1972) описывает ребенка, от которого была выделена ассоциация золотистого стафилококка, вульгарного протей и гриба *Candida Albicans*. Заболевание протекало тяжело, длительно и закончилось летально. На секции был выявлен обширный язвенный процесс в кишках, осложнившийся перфорацией язв и перитонитом.

Непосредственной причиной смерти у трети недоношенных детей является язвенно-некротический энтероколит с перфорацией язв и перитонитом, возникший на фоне дисбактериоза (Л. Г. Афонина, 1976; Т. М. Голикова, 1977).

Дисбактериозом сопровождаются и другие заболевания у детей. Так, В. Г. Дорофейчук, Л. В. Ручкина (1971) у больных хроническими пневмониями обнаружили уменьшение содержания в кишках бифидумбактерий, даже их отсутствие, констатировали II—IV фазы дисбактериоза по А. Ф. Билибину. Различные по этиологии острые вирусные заболевания обычно протекают с изменением микрофлоры кишок. У детей с ненарушенной микрофлорой кишок основное заболевание протекало легко, с умеренной интоксикацией, без осложнений, длительность его не превышала 7—9 дней. Иной была картина болезни у детей с нарушенной

кишечной микрофлорой. Если выявлялся хотя бы один вид микроба (гемолитические палочки или лактозонегативные эшерихии) — признака дисбактериоза, течение заболевания отягощалось; при наличии микробных ассоциаций чаще возникали осложнения, увеличивалась длительность болезни в связи с резкой интоксикацией. Микробные ассоциации у детей были представлены в основном двумя видами микробов (протей и грибы, протей и лактозонегативные формы, лактозонегативные и гемолитические штаммы). Наиболее отчетливые изменения микрофлоры определялись в период максимальной выраженности симптомов заболевания. Клиническое выздоровление наступало раньше восстановления нормальной микрофлоры (А. Ф. Нестерина и соавт., 1971).

В. А. Таболин и соавторы (1977), выявив дисбактериоз у детей с целиакией, муковисцидозом, непереносимостью углеводов (врожденная ферментопатия) указывают на нецелесообразность включения в их лечение антибиотиков.

Значительные изменения микробной флоры кишок у детей наблюдаются при мегаколоне. Это страдание относится к наиболее тяжелым порокам развития толстой кишки. Для него характерны упорные длительные запоры, интоксикация, рвота, понижение аппетита. Ребенок с мегаколоном отстает в физическом и умственном развитии. При этом пороке у детей наряду с нарушениями белкового, витаминного, электролитного обмена отмечаются значительные нарушения в микрофлоре кишок. Применяемые до оперативного лечения с целью стерилизации кишок антибиотики в высоких дозах еще больше ухудшают микробный ценоз, что отягощает послеоперационный период. Назначение колибактерина до и после операции приводит к улучшению состояния больных и способствует благоприятному течению послеоперационного периода (Н. А. Курносова, Т. А. Атагельдыев, 1969).

На степень тяжести клинических проявлений дисбактериоза у детей указывает декарбоксилазная активность кала. У здоровых детей она очень низкая, т. е. практически отсутствует, у детей с желудочно-кишечными расстройствами, но без токсикоза повышена: у 36 из 37 обследованных активность гистидин-декарбоксилазы увеличилась в 12,5 раза, лизин-декарбоксилазы — в 31,3 раза, аргинин-декарбоксилазы — в 5 раз. У детей с желудочно-кишечными расстройствами, сопровождающимися токсикозом, декарбоксилазная активность кала повысилась еще больше, особенно гистамин-декарбоксилазы, — в 17,8 раза (Ю. В. Галаев, 1968).

Несколько по-иному оценивают данные о содержании

кишечных ферментов в фекалиях у детей первых двух лет жизни. У здоровых детей активность этих ферментов больше (Л. С. Фомина, 1959; А. Т. Грачева, 1960). Хронические расстройства питания, диспепсии, а следовательно, и дисбактериозы сопровождаются уменьшением содержания в фекалиях энтерокиназы и щелочной фосфатазы, что свидетельствует о снижении у таких детей ферментовыделительной функции кишок.

П. А. Алексеев и Л. Д. Пеннер (1973) установили, что клинические проявления и течение коли-инфекции у детей зависят от степени выраженности дисбактериоза. Заболевание протекает без осложнений при латентной или легкой степени дисбактериоза.

Протейный дисбактериоз обычно бывает легким или средней тяжести, редко — тяжелой формы. Температура 37,5—38,5°C отмечается в течение 5—7 дней, умеренная интоксикация. Стул светло-желтый, водянистый, без или с небольшим количеством слизи, до 6—12 раз в сутки, при тяжелых формах — со слизью и гноем, до 15—20 раз в сутки. Неприятный гнилостный запах испражнений. Заболевание затягивается до 45—60 дней. Иногда наблюдается парез кишок, при нем всегда резко выражен дисбактериоз.

Учащение токсикоинфекций и кишечных дисфункций, при которых не высевают возбудителя, заставило пересмотреть роль дисбактериоза в возникновении этих состояний. Клинические признаки дизентерии (неустойчивый, частый стул со слизью, потеря массы тела, симптомы интоксикации) лишь в 50 % были дизентерийной этиологии. У остальных больных кишечная дисфункция была вызвана дисбактериозом (Я. И. Дьякова и соавт., 1967).

В настоящее время общепризнано, что стафилококковые заболевания составляют тяжелую патологию раннего детского возраста. Они могут протекать в виде стафилококкового сепсиса и разных форм стафилококкового энтероколита.

Есть основание полагать, что и сепсис, и энтероколит возникают у детей с симптомами дисбактериоза, часто болеющих ОРЗ, рахитом, анемией и др. и получавших лечение без учета основного очага в кишках.

Сепсис развивается лишь у трети детей с бактериемией, которая также присуща дисбактериозу в детском возрасте. У другой части детей с бактериемией периодическое попадание микробов в кровь может приводить к длительному субфебрилитету без выраженных клинических проявлений (И. Н. Блохина, В. Т. Дорофейчук, 1979).

Применение в таких случаях антибиотиков, влияющих на микрофлору кишок, может быть причиной развития тя-

желого сепсиса, который протекает с обязательным наличием симптомов желудочно-кишечной дисфункции, синдромом колита и нарушением общего состояния. Развивается тяжелый токсикоз с эксикозом, сопровождающийся упорной рвотой, анорексией. Степень лихорадки, нарушение белковых фракций, лейкоцитоз и др. могут быть различными в зависимости от адаптивных реакций организма, его реактивности. Стафилококковый сепсис на фоне анергии будет протекать с тяжелым синдромом интоксикации, гипотермией. А лейкоцитоз зависит от степени нарушений кислотно-щелочного равновесия: чем больше ацидоз, тем выше лейкоцитоз.

Кандидозный дисбактериоз с поражением слизистых оболочек также довольно часто встречается у детей. Клинически он проявляется кандидозным стоматитом, хейлитом, вульвовагинитом.

Кандидамикоз слизистых оболочек начинается очаговым и диффузным покраснением слизистой мягкого нёба, которая принимает «лакированный» вид. Очаги поражения (молочница) могут располагаться на внутренней поверхности щек, десен, глотки, языке. На пораженных местах появляется серовато-желтый налет, легко отторгающийся, под ним остается слегка эрозированная, красноватая поверхность слизистой оболочки. Развиваются токсикоз, анорексия, появляется жидкий водянистый стул со слизью, зеленого цвета, 3—6 раз в сутки.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время врач располагает большим количеством средств для борьбы с дисбактериозом кишок. Однако лечение и профилактика этого заболевания представляют трудности, что в значительной мере связано с неясностью причин и механизмов развития дисбактериоза при различных заболеваниях. Показания к назначению различных средств определяются с учетом этиологии, фазы дисбактериоза, его типа, клинических проявлений и др. Существуют определенные различия в терапии дисбактериоза у детей и взрослых.

В лечении дисбактериоза должны быть предусмотрены следующие этапы:

1) изменение химических процессов в кишках и борьба с условно патогенной флорой с помощью диеты — применение продуктов, обладающих бактерицидным действием, ан-

тибактериальных средств (интестопан, мексаформ, мексазе);

2) имплантация живых бактериальных препаратов (колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин);

3) повышение неспецифических защитных реакций организма, способствующих формированию здоровой микрофлоры.

Наиболее физиологичным является воздействие на микрофлору кишок с помощью пищи. Развитие дисбактериоза (сезонного, пищевого, возрастного) можно предотвратить, а течение его при ряде заболеваний облегчить назначением рационального питания. Рафинированные продукты неблагоприятно влияют на микрофлору кишок. Однообразное питание, щадящие диеты могут вести к дисбактериозу.

Механически и химически щадящую пищу следует применять только в случаях выраженного болевого синдрома, а также при кандидозе и стафилококковом энтероколите,

Важное значение имеет использование овощей, фруктов и растений, обладающих антимикробной активностью. Многие антибактериальные вещества, выделенные из растений, стимулируют иммунобиологические реакции организма, инактивируют бактериальные экзотоксины и гиалуронидазу. Одни вещества растительного происхождения (аллицин) обладают широким спектром действия, другие — оказывают в основном бактериостатическое влияние на грамположительные бактерии, третьи — на грибы.

Наиболее выражено антибактериальное действие у следующих фруктов.

Абрикос. Оказывает бактерицидное действие на гнилостные бактерии, протей, *Pseudomonas* (А. С. Заславский, 1952).

Барбарис. Антимикробное действие обусловлено берберинном, отмечена значительная активность в отношении стафилококков, стрептококков и дизентерийных бактерий (И. Шемякин и соавт., 1961).

Брусника. Свежий и автоклавированный сок (цельный и разведенный) подавляет рост грибов *Candida* (Ujvary и соавт., 1961).

Гранат. Сок сладких гранатов задерживает рост дизентерийных бактерий. Порошок из корки граната принимают для лечения поносов (Bustinza 1956).

Земляника лесная. Эфирный экстракт плодов наиболее активен в отношении стафилококка (А. С. Бондаренко, С. И. Зелепуха, 1962).

Кизил. Сок убивает дизентерийные и брюшнотифозные палочки (Р. П. Фирчук, 1972).

Клюква. Ягоды оказывают бактерицидное действие на кишечно-тифозные и гнилостные бактерии (Swartz, Medgek, 1968). Клюквенный сок повышает активность пеницилина (И. М. Старовойтов, 1963).

Малина. Плоды и листья обладают антибактериальными свойствами в отношении стафилококков (А. С. Бондаренко и др., 1960).

Рябина. Бактерицидное действие выявлено у парасорбиновой кислоты. Чувствительны к этой кислоте стафилококки, нечувствительны — грибы *Candida* (Kuhn, Gerchel, 1943).

Рябина черноплодная. Антоцианиды, выделенные из нее, задерживают рост стафилококка (С. И. Зелепуха и соавт., 1964).

Смородина черная. Антибактериальные свойства обусловлены наличием антоцианидов, эфирных масел. Водные настои свежих и высушенных ягод действуют на золотистый стафилококк и вульгарный протей. Кишечная и дизентерийная палочки нечувствительны *in vitro* к соку черной смородины. Водный настой повышает бактериостатическую активность тетрациклина, биомицина и окситетрациклина (С. И. Зелепуха, 1972).

Черника. Имеет наибольшую антибактериальную активность по отношению к стафилококку (Н. А. Дербенцева и соавт., 1959) и штамму *Shigella sonnei* (Р. П. Фирчук, 1967).

Шиповник. Антибактериальные свойства обусловлены флавоновыми гликозидами. Угнетает в основном грамположительные бактерии (не действует на дрожжи), активность повышается при добавлении аскорбиновой кислоты (Н. В. Новотельников, 1957).

Яблоки. Многие сорта яблок оказывают ярко выраженное бактериостатическое действие на кишечные палочки, менее выраженное — на дизентерийные бактерии (Л. И. Вигоров, А. Я. Трибунская, 1961).

Овощи, ароматические плоды и специи также оказывают антибактериальное действие.

Горчица, редис, редька черная, хрен. Содержат горчичномасляные гликозиды, обладающие выраженным бактериостатическим действием широкого диапазона (А. К. Неграш, 1960, Пейчев и соавт., 1966). Из этих овощей выделено вещество ферментной природы, отнесенное к лизоцимам.

Гвоздика, корица, лавровый лист. Содержат эвгенол — активный антибактериальный препарат, действуют на дрожжи, спорообразующие анаэробы, молочнокислые бактерии.

Чеснок, лук. Содержат аллицин, повышают иммунологические реакции макроорганизма.

Морковь. Антимикробное действие обусловлено бензойной, хлорогеновой, кофейной и другими кислотами, проявляется в отношении дрожжей, спороносных анаэробов (Ж. Ламбреев и соавт., 1960).

Перец стручковый. Из перца выделен антибиотик капсидин (Gal, 1965), который оказывает активное действие на грибы.

Лекарственные травы оказывают не только антимикробное действие, но и болеутоляющее, снимают метеоризм. Наиболее часто употребляют следующие растения.

Аир (*Asopus calamus* L.), плоды фенхеля обыкновенного (*Foeniculum vulgare*). Благодаря акорину и анетолу, видимо, вторично действуют на микрофлору кишок, повышая секрецию пищеварительных желез.

Календула лекарственная (*Calendula officinalis*). Оказывает бактерицидное действие на стафилококки и стрептококки.

✓ Мелиса лекарственная (*Melissa officinalis*), ромашка аптечная (*Matricaria chamomilla*). Содержат эфирные масла, угнетают гнилостную микрофлору. Оказывают спазмолитическое и болеутоляющее действие.

Полынь горькая (*Artemisia absinthium*), тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*). Содержат азулен, терпены, пинен, уксусную кислоту, угнетают гнилостные микробы.

✓ Тмин обыкновенный (*Carum cavi*), укроп огородный (*Anethum graveolens*). Воздействуют на гнилостную микрофлору. Уменьшают газообразование.

Шалфей лекарственный (*Solvia officinalis*). Действует на гнилостную микрофлору. Водный настой при приеме внутрь уменьшает частоту высеваания стафилококка из фекалий.

Строгую диету следует применять лишь в тех случаях, когда у больного выражен кишечно-диспепсический синдром.

Если наблюдаются поносы, на 1—3 дня назначают голод, разрешается пить теплый чай из ромашки и мяты, красное вино, коньяк, разбавленный водой. Дальнейшее лечение назначают в зависимости от вида брожения, частоты стула, выраженности болевого синдрома. При бродильной диспепсии дают чай с сахаринном, разбавленный водой сок сладких гранатов. В течение 3—8 дней ограничивают углеводы. Разрешают бульон, уху, отвары овощей (сельдерей, петрушка, капуста, морковь), яйцо, кефир. В конце этого периода добавляют творог, вареную телятину или куриное мясо. В третий период крупяные отвары, овсяная, манная,

ячменная, рисовая каши, затем — масло. Когда стул становится нормальным, переходят на обычное питание.

Из фруктов можно рекомендовать бруснику, компот из барбариса, шиповника, с добавлением аскорбиновой кислоты, кизил. Бульоны, уху, овощные отвары, мясо готовить со специями: лавровым листом, перцем, гвоздикой.

Если преобладает гнилостное брожение — во время голода сладкий чай с лимонной кислотой, абрикосовый сок, тертое яблоко, очищенное от кожуры. Затем в течение 7—8 дней — слизистые крупяные отвары, картофельное пюре, рисовые пудинги, запеканки с фруктами, печеные яблоки, кипяченое молоко, трехдневный кефир. Полезны в этот период смородина черная, абрикос, рябина, клюква. Постепенно (по мере нормализации стула) добавляют яйцо и мясные продукты, в компоты — 10—15 г лактозы.

Если гнилостная диспепсия протекает с тенезмами, можно назначать отвар из сушеной черники, отвар мяты, горячий чай из зверобоя и тысячелистника (1 столовая ложка смеси на стакан кипятка).

Когда дисбактериоз протекает с запорами, в диету включают вареную свеклу, баклажанную икру, приготовленную без помидоров, цветную капусту. Особенно полезна морковь. Ее можно употреблять в сыром и вареном виде, протертую, по 200 г в день.

Лечебный эффект оказывают разгрузочные морковные дни — один раз в неделю в течение дня человек съедает 0,75—1 кг моркови, выпивает 2 стакана минеральной воды.

Хороший антимикробный эффект вызывает настойка хрена (З. Маржатка, 1965): $\frac{1}{2}$ кг измельченного на терке хрена настаивают на 1 л воды в течение 24 ч, пьют по 1 стакану перед обедом 3—4 дня. С этой же целью, но дальше можно использовать спиртовую вытяжку чеснока (5 г чеснока тщательно растереть в фарфоровой ступке, смешать с 40—50 г спирта, через день процедить; принимать по 10—20 капель 2—3 раза в день). Чеснок, не лишенный балластных веществ, антимикробным действием не обладает и может вызвать кишечную колику.

При болевом синдроме оказывают эффект плоды фенхеля обыкновенного (особенно *Ol. Foeniculi* по 5—10 капель на столовую ложку меда), корень аира, валерианы и семена укропа (равные по массе части смешать, измельчить в ступке, принимать по 1 чайной ложке, запивать чаем из ромашки), крепкий отвар ромашки и мяты.

При стафилококковом дисбактериозе по мере возможности в пище должны содержаться свежие или протертые, консервированные с небольшим количеством сахара земля-

ника, абрикосы, рябина красноплодная, смородина черная, малина, черника. При протейном дисбактериозе — абрикосы и черная смородина. При кандидозе кишок — брусника, приправы; из овощей — морковь, перец. В диету больных острой или хронической дизентерией следует включать барбарис, гранат, кизил, клюкву, чернику.

Очень часто клинически пищевой, возрастной, сезонный дисбактериозы проявляются нерезко выраженным кишечным дискомфортом, метеоризмом. В таких случаях мы рекомендуем в течение 1 дня съесть 4—5 печеных яблок, несколько сухарей из белого хлеба, пить чай или настой из листьев мяты без сахара. На второй день можно есть кашу рисовую, запеченную с яблоками и небольшим количеством сахара, сухари, чай. На третий день добавить компот из яблок с небольшим количеством лимонной кислоты и сахара, кисломолочные продукты. Обычно клинические явления дисбактериоза при таком питании проходят.

Описанные выше фрукты, овощи, травы являются богатейшими источниками витаминов, дефицит которых всегда отмечается при дисбактериозе.

Диетического лечения бывает достаточно для выздоровления больных сезонным и пищевым дисбактериозом. В том случае, когда дисбактериоз возникает на фоне заболеваний либо достигает III—IV фазы, в лечение должны быть включены антибактериальные препараты.

Хороший эффект оказывают энтеросептол, мексаформ, мексазе, интестопан.

Энтеросептол (Enteroseptol). Представляет собой 5-хлор-7-йод-8-оксихинолин (таблетки по 0,25 г), обладает выраженными антибактериальными свойствами. Подобно другим соединениям этого ряда практически не всасывается из пищевого канала, не оказывает системного влияния. Назначается как местнодействующее средство. Суточная доза — 0,75—1,0 г.

При приеме препарата изредка наблюдаются кожные высыпания, боли в суставах, явления йодизма, при длительном применении — периферические невриты и поражения зрительного нерва. Противопоказан больным с заболеваниями глазного нерва, при аллергии к йоду, гипертиреозе.

Мексаформ (Mexaform/Vioform). Таблетки содержат по 0,2 г 5-хлор-7-йод-8-оксихинолина, 0,02 г 4,7-фенантролин-5,6-хинона и 0,002 г оксифенония бромиды. Первые две составные части обладают сильным антибактериальным свойством. Оксифенония бромид является холино- и спазмолитиком. Суточная доза 3—6 таблеток. Возможные осложнения, меры предосторожности и противопоказания такие же,

как при применении энтеросептола. Кроме того, препарат противопоказан при глаукоме.

Мексазе (Mexase). Драже, состоящее из трех слоев. Во внутреннем слое содержится 0,1 г 5-хлор-7-йод-8 оксихинолина и 0,01 г 4,7-фенантролин-5, 6-хинона, в среднем — 0,15 г панкреатина и 0,025 г дегидрохолевой кислоты, во внешнем — ферментный препарат бромелин — 0,05 г. Суточная доза 6—8 драже.

Бромелин является смесью растительных протеолитических ферментов из ананаса. Расщепление белков под влиянием бромелина происходит при широком диапазоне pH среды (3,0—8,0). Этот препарат оказывает антибактериальное, протеолитическое и желчегонное действие.

Интестопан (Intestopan). Состоит из двух частей: бромсвинолина и бробенцохалдина. Наиболее активной бактериостатической частью препарата является бромсвинолин. Выпускается в таблетках. Суточная доза 3—6 таблеток.

В ряде работ анализируются результаты действия мексаформа на бактериальную флору кишок. Так, Sackman и Kladolfer (1961), Lutzmann и Deppe (1963) при пероральном введении определенной концентрации мексаформа крысам обнаружили уменьшение количества протей, сальмонелл, шигелл, грибов *Candida* в фекалиях. В то же время эта концентрация препарата не оказывала действия на эшерихии. Аналогичное действие оказывал мексаформ на кишечную флору человека (Seeliger и Werner, 1963). Sontag и Sackmann отмечают, что колибациллы менее чувствительны к мексаформу, чем шигеллы, псевдомонас, протей и дрожжи. Угнетение роста дрожжей и грамположительных бактерий создает условия для развития грамотрицательных микробов.

Мексаформ и мексазе с успехом применялись при клинически выраженном дисбактериозе II—III и IV фаз. Наряду с хорошим клиническим эффектом кишечная микрофлора нормализовалась у 2/3 больных. Лучший эффект был у больных с дисбактериозом, обусловленным протеом или ассоциациями его с другими микробами (А. Ф. Билибин, В. Н. Красноголовец, И. Н. Щетинина, Н. М. Грачева, 1970).

Широко применяется мексаформ для лечения кишечно-диспепсического синдрома при различных заболеваниях. В. А. Орлов и соавторы (1970) использовали его у 138 больных с нарушениями функции кишок (энтероколиты, синдром «раздраженной толстой кишки», язвенная болезнь, гастрит, хронический гепатит, запоры, сердечная недостаточность, дисбактериоз после лечения антибиотиками). Показателями к применению препарата были метеоризм, боли

в животе, запоры или понос. Больные получали его по 1 таблетке 3 раза в день, иногда по 2 таблетки 5—6 дней.

В половине случаев лечение проводилось несколькими курсами с 6-дневными перерывами. Хороший клинический эффект (исчезновение болей, метеоризма, нормализация стула, микрофлоры) отмечен у 70 % больных, удовлетворительный (когда исчезали не все симптомы, но клинически они становились менее выраженными) — у 18 %, неудовлетворительный — у 12 % больных (гепатитами, тяжелым инфарктом миокарда, метастатическим раком печени и др.).

Под воздействием мексаформа при хроническом энтероколите наряду с исчезновением кишечного диспепсического синдрома увеличивалась масса тела, нормализовалась температура, уменьшалось обсеменение микрофлорой тощей кишки (Ф. К. Меньшиков и соавт., 1970). С. И. Ашбель и соавторы (1974) применили мексаформ у больных профессиональными хроническими энтероколитами, вызванными антибиотиками. Препарат назначали по 1 таблетке 3 раза в день, курс лечения 7—12 дней. Лучший эффект был у больных, страдающих поносами. Сочетание леворина и мексаформа было эффективным в тех случаях, когда у больных высевалась обильная грибковая флора до лечения. У 6 больных отмечена аллергическая реакция через 2—4 дня после приема мексаформа. При лечении больных мексаформом С. Я. Дьячкова (1976) наблюдала повышение титра лизоцима, уровня пропердина крови.

В терапии больных дизентерией и колитами В. Н. Красноголовец, Е. А. Куликова (1970), Melames и соавторы (1962), Metanic (1965), Comprе и соавторы (1967) применили интестопан — по 2 таблетки 3 раза в день 6 дней. Хорошие результаты отмечались даже в тех случаях, когда применение энтеросептола было неэффективным. Интестопан оказывает выраженное бактериостатическое действие на дизентерийные бактерии, протей, стафилококки, дрожжеподобные грибы; он неэффективен при неспецифических язвенных колитах; лечение не приводит к нормализации кишечной микрофлоры.

Л. Г. Громашевская и соавторы (1972) отмечают, что лучший клинический эффект у больных дизентерией дает энтеросептол по сравнению с левомецетином. У больных, леченных левомецетином, чаще и продолжительнее повышалась активность щелочной фосфатазы и амилазы в фекалиях.

Энтероседив (Enterosediv). Представляет собой сочетание стрептомицина и бацитрацина с дийодхлороксинолином. В его состав входит витамин К, сульфатуанид, пектин,

каолин, пантотеновая кислота и цитрат натрия. Практически не всасывается из пищевого канала. Применяется в виде суспензии либо в таблетках 3 раза в сутки 7—10 дней.

Проявляя активность в отношении протей и гемолитического стафилококка, энтероседив не уничтожает нормальную кишечную палочку.

Большая часть бактерий протей и стафилококка, выделенных от больных при дисбактериозе, чувствительна к энтероседиву (Н. А. Жуковская и соавт., 1975).

Энтероседив оказывает выраженный антибактериальный эффект по отношению к условно патогенной микрофлоре у больных хроническими заболеваниями кишок (Н. А. Жуковская и соавт., 1975). Наличие в препарате витаминов и пектина усиливает его лечебное действие.

Несколько иные методы лечения применяют при III—IV стадии дисбактериоза, когда в ряде случаев диетические мероприятия и препараты типа энтеросептола недостаточно эффективны. При выраженной суперинфекции (кандида, патогенный стафилококк, протей, палочка сине-зеленого гноя или их ассоциации и соответствующей клинической симптоматике необходимо применение бактериофагов с учетом индивидуальной чувствительности выделенного патогенного микроба.

Бактериофаги обладают высокой специфичностью к патогенным и условно патогенным микроорганизмам. Они не оказывают влияния на нормальную микрофлору. Коли-протейный и стафилококковый бактериофаги выпускают во флаконах по 50—100 мл. Бактериофаги назначают 2 раза в день через рот и один раз в клизме. Разовая доза для взрослых — 50—60 мл за 1—1,5 ч до еды; длительность курсов 3—4 дня, интервал между курсами — 3 дня. Всего проводят 2—3 курса (В. Н. Красноглазовец, 1979; И. Н. Блохина, В. Г. Дорофейчук, 1979).

При лечении протейного дисбактериоза необходимо повысить неспецифическую резистентность организма. В пищу следует максимально включать блюда из черной редьки, хрена, специи (корица, перец, лавровый лист).

В терапии кандидамикозных дисбактериозов используются фунгицидные антибиотики, наиболее широко применяется нистатин. Менее эффективен он, когда дрожжеподобные грибы обнаруживают в ассоциации с другими условно патогенными микробами — протеем, стафилококком, лактозоотрицательными эшерихиями. Воздействует на патогенные грибы *Candida* леворин. Его назначают внутрь по 500 000 ЕД 2—3 раза в день.

Для лечения кандидозных глосситов, хейлитов рекомен-

дуют местно использовать гвоздичное масло, для лечения кандидоза кишок — гвоздичное масло внутрь по 4—5 капель на молоке 2—3 раза в день в течение 2 нед (М. Л. Хаин, цит. по С. И. Зелепухе, 1973).

При стафилококковом дисбактериозе целесообразно назначать стафилококковый анатоксин. Хороший клинический эффект он оказывал у больных со стафилококковым дисбактериозом кишок, протекавшим с бактериемией и генерализацией инфекции (В. Н. Красноголовец, 1970). Г. В. Выгодчиков сообщает, что при лечении стафилококковым анатоксином развивается выраженный анитоксический и антибактериальный иммунитет.

Для борьбы со стафилококковым дисбактериозом используют также хлорофиллипт — препарат из листьев эвкалипта. Он выпускается в виде спиртового раствора для приема внутрь и внутривенных вливаний. Для лечения острого стафилококкового энтерита хлорофиллипт рекомендуют применять комбинированно: внутривенно 1 мл 0,25 % раствора на 19 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в день 3—5 дней; внутрь по 25 капель 1 % спиртового раствора 3 раза в день; в клизме по 10 мл 1 % раствора на 500 мл кипяченой охлажденной воды. Первую клизму делают по типу очистной, вторую — объемом 100—150 мл — необходимо как можно дольше задерживать в прямой кишке. Процедуру повторяют 2 раза в день.

При хронических стафилококковых инфекциях хлорофиллипт применяют внутрь, как указано выше, и в виде клизмы. Курс лечения состоит из 15 процедур (В. Л. Надтока и соавт., 1975).

Хлорофиллипт не угнетает нормальную микрофлору человека, повышает антибактериальную активность тканей. Его можно применять длительно. Иногда возникают аллергические реакции — отечность губ и слизистой оболочки зева, крапивница, поэтому перед применением хлорофиллипта проверяют индивидуальную чувствительность больного. Ему дают выпить 25 капель препарата в 1 столовой ложке воды. Отсутствие аллергической реакции в течение 6—8 ч позволяет применять препарат в любом виде.

Увеличение частоты кишечных заболеваний невыясненной этиологии, не поддающихся лечению антибактериальными средствами и сочетающихся с дисбактериозом кишок, обуславливает использование биологических препаратов, в частности состоящих из живых бактерий нормальной микрофлоры пищевого канала. В настоящее время мы располагаем колибактерином, бифидумбактерином, лактобактерином и бификолом.

Колибактерин. Выпускаемый отечественной промышленностью препарат колибактерин представляет собой взвесь живых бактерий антагонистически активного штамма *E. coli* М—17 в отношении ряда патогенных и условно патогенных микробов.

Механизм лечебного действия колибактерина не вполне ясен, а его антагонистические свойства, по-видимому, обусловлены высокой активностью размножения эшерихий (Б. И. Бланков и соавт., 1964).

Предполагают, что клинический эффект колибактерина обусловлен способностью восстанавливать ферментативную активность и колициногенность микрофлоры кишок в результате обмена наследственной информацией и передачи эпизомных факторов колициногенности (В. А. Шатило и соавт., 1977). Клинический эффект от применения препарата наступает раньше нормализации кишечной микрофлоры, регистрируемой к 20—25-му дню лечения (В. В. Поспелова и соавт., 1970). Колибактерин используется в различных лекарственных формах: молочнокислый колибактерин, сухой в ампулах и флаконах. Наиболее экономичной и самой эффективной формой является молочнокислый колибактерин, однако его приготовление в больницах связано с определенными трудностями. Не все больные принимают его, так как молоко при сквашивании приобретает горьковатый привкус. В Московском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии разрабатываются новые формы сухого колибактерина — капсулы и таблетки. Они содержат больше микробных тел в единице объема, это облегчает прием требуемых доз (В. В. Поспелова и соавт., 1970). Среднее содержание живых клеток в дозе выпускаемого препарата равно 12—15 млрд. Таблетка соответствует 1 дозе, в ампуле содержится 3—5 доз, во флаконе — 30—50 доз препарата.

Терапевтическая доза зависит от тяжести дисбактериоза и возраста человека. Взрослым назначают 6—10 доз в сутки в 2 приема. При назначении молочнокислого колибактерина, в 1 мл которого содержится в среднем 500—800 млн. живых микробных тел, доза препарата составляет 200 мл в день для взрослых. В наших исследованиях в 1 мл молочного колибактерина содержалось в среднем 500 млн. микробных тел, суточная доза препарата равнялась 300—400 мл в 2 приема

Колибактерин эффективен во всех случаях кишечного дисбактериоза. У больных хроническим колитом с дисбактериозом он нормализует кишечную микрофлору, восстанавливает ферментативную и моторную функцию кишок. По

данным Ф. Л. Вильшанской, утихание болей, ослабление метеоризма, улучшение аппетита и сна в 58,1 % случаев наступает в первые 10 дней лечения, в 22,1 % — от 11-го до 30-го дня, в 9,9 % — после 30-го дня и только у 9,9 % лечение неэффективно.

Применение колибактерина дает хорошие результаты более чем у половины больных неспецифическим язвенным колитом подлежащих консервативному лечению (Ж. М. Юхвилова, М. Х. Левитан, 1968). Наступающая ремиссия сопровождается репарацией слизистой оболочки пораженных отделов кишок и сдвигами кишечной микрофлоры в сторону нормализации (О. П. Марко, 1966). Колибактерин при язвенном неспецифическом колите назначают не менее 2—3 мес. В связи с опасностью рецидивов курсы лечения повторяют (И. Н. Щетинина, 1973).

☐ Колибактерин назначается и при туберкулезе, так как в результате продолжительного применения антибиотиков у больных иногда возникают кишечные расстройства, в связи с чем прекращается специфическое лечение.

Используют колибактерин для лечения кишечных заболеваний у детей. При длительной дисфункции кишок, сочетающейся с дисбактериозом, систематическое применение препарата в течение 2—3 мес дает стойкий клинический эффект в 62 % случаев (Т. П. Хахарева, И. С. Иванова, 1967).

Установлено, что у детей, принимавших колибактерин, в кишках увеличивается количество сахарозоположительных эшерихий. Эти микробы по своим свойствам сходны с палочками М-17, но в отличие от последней они не агглютиновались сывороткой М-17 и большинство из них продуцировали колицины. Продуцируемые колицины угнетали рост шигелл Зонне. Сахарозоположительные эшерихии обладали более высокой антагонистической активностью (В. А. Шатило и соавт., 1977).

При острой дизентерии с первых дней заболевания у 32,2 % детей обнаруживается дисбактериоз I фазы, у 28,8 % — II и у 39 % — III. При хронической дизентерии дисбактериоз IV фазы выявляется у 80,9 % больных. Применение молочнокислого колибактерина постепенно улучшает микробный ценоз. Нормальная кишечная микрофлора отмечалась у 27,6 % детей, принимавших колибактерин, и у 1,7 % детей контрольной группы, получавших обычное лечение в течение 1 мес (Г. И. Скирда, В. С. Лаврушко, 1969).

Целесообразно назначать колибактерин больным острой дизентерией в стадии реконвалесценции, это предупрежда-

ет развитие хронических форм заболевания (П. И. Сахаров, В. Н. Красноголовец, 1963).

Бактериологические исследования кала детей-реконвалесцентов показывают, что после перенесенной дизентерии микрофлора кишок остается нарушенной. У 31,4 % детей обнаруживаются гемолитические кишечные палочки, у 22,3 % — лактозонегативные, у 13,3 % — различные микробные ассоциации. Дисбактериоз кишок замедляет период выздоровления, у детей чаще бывает неустойчивый стул и обострения заболевания. У реконвалесцентов, принимавших молочный колибактерин, обострения дизентерии отмечаются в 4,6 раз реже, чем среди детей, не получавших препарат. У детей, которые принимали колибактерин, обострения наблюдались кратковременно и нерегулярно, течение их было легче — без явлений токсикоза, колитический синдром носил стертый характер (В. А. Балтер и соавт., 1969). Назначение колибактерина детям, больным хронической дизентерией, после курса антибактериальной терапии при неэффективности антибиотиков приводит к выздоровлению: исчезают симптомы интоксикации нормализуется функция кишок, заживляется слизистая оболочка и восстанавливается нормальная микрофлора.

Хороший клинический эффект от применения колибактерина отмечен нами у больных хроническими гастритами с выраженными клиническими и микробиологическими признаками дисбактериоза. При назначении молочнокислого колибактерина по 200 мл 2 раза в день (100 млрд. микробных тел) у 40 из 44 больных уменьшились боли, метеоризм, нормализовался стул, причем у половины из них уже на 4—5-й день. К 10—14-му дню у больных улучшилось общее самочувствие, очистился от налета язык, появился аппетит, повысилась канцеролитическая активность крови и испражнений, снизился уровень холестерина крови.

По данным Т. В. Смирновой и В. И. Черняковой (1981), колибактерин нормализует холесекрецию.

Применение колибактерина, особенно молочнокислого, показано у больных атеросклерозом разных стадий с дисбактериозом. Под нашим наблюдением находился 51 больной атеросклерозом II периода I—III стадии. После лечения молочнокислым колибактерином наряду с исчезновением диспепсии и нормализацией стула у 37 из них уровень холестерина крови на 10-й день уменьшился на 0,52—3,64 ммоль/л. Гипохолестеринемический эффект находился в прямой зависимости от исходного содержания холестерина.

Очевидно, назначение молочнокислого колибактерина показано больным с нормо- и гиперхромными анемиями,

особенно когда у них наблюдаются признаки дисбактериоза. Более широко следует применять этот препарат в случаях анемий у женщин в климактерический период.

Какими бы ни были взгляды исследователей на взаимосвязь дисбактериоза и рака, дисбактериоз кишок при этом заболевании значительно отягощает его течение. Нормализацией микрофлоры можно уменьшить симптомы интоксикации. Доказательством этому служат наблюдения *Burghart* (1940, 1941, 1943), который для лечения неоперабельных и фактически обреченных больных раком матки, прямой кишки и молочной железы применил препарат мутафлор (колициногенный живой штамм *E. coli*). Автор отмечает особенности течения болезни у лиц, принимавших мутафлор (64 женщины), по сравнению с больными, не получавшими его. У всех больных наряду с большими, прорастающими в соседние органы опухолями, плохим самочувствием, резкой слабостью, анемией, кахексией был выявлен резкий дисбактериоз, характеризующийся большим количеством протей и лактозонегативных штаммов эшерихий. Систематическое и длительное применение мутафлора приводило к ликвидации тяжелых признаков дисбактериоза и улучшению общего состояния больных. В течение 2—3 мес масса тела больных увеличивалась на 10 кг, у них уменьшились признаки анемизации, остановились кровотечения, исчезла боль, больные отказались от инъекций морфия.

Хороший паллиативный эффект мутафлора при лечении рака отмечали *Gruner* (1943), *Kepp, Groskopf*, (1944), *Bushman* (1956). Все исследователи, применявшие мутафлор для улучшения микробного ценоза, рекомендуют использовать также средства, повышающие неспецифическую резистентность организма, так называемые биогенные стимуляторы. Особенно необходимо оздоровить микрофлору у больных, которые получают лучевую терапию. Нарастание дисбактериоза, общей слабости, диарей, лейкопении в процессе радиотерапии можно предупредить введением живых микробов. *Niemeister* и *Schmidt* (1963) для этой цели использовали кишечную палочку в комбинации с бифидумбактериями и ацидофильными палочками (замороженные чистые культуры). Перечисленные выше исследователи комбинировали мутафлор с подкожными инъекциями коли-антигена.

Применение средств, способствующих восстановлению нормального микробного ценоза, у больных злокачественными новообразованиями должно быть более широким. Назначение их показано не только иноперабельным больным, но и во всех случаях, когда используются цитостатики, лучевая терапия, а также в послеоперационный период.

У больных острыми лейкозами под влиянием массивной химиотерапии происходит заселение кишок патогенными и условно патогенными бактериями, устойчивыми к антибиотикам. Тяжелый дисбактериоз у таких больных осложняется эндогенным инфицированием. Для борьбы с патологической микрофлорой используются большие дозы нескольких антибиотиков широкого спектра действия, применение которых оказывает стерилизующий эффект (Т. А. Насонова и соавт., 1981). Более физиологичным представляется использование для коррекции дисбактериоза у гематологических больных специфических бактериофагов и живых бактериальных препаратов (Т. В. Толкачева и соавт., 1978, 1981).

Для лечения медикаментозных дисбактериозов также рекомендуется колибактерин, но применять его вместе с антибиотиками и химиопрепаратами нецелесообразно (В. Н. Красноголовец, 1970). Колибактерин назначают в перерыве между двумя циклами приема антибиотиков (А. Б. Черномордик, 1973) или после окончания курса химиотерапии.

Лечение антибиотиками при ряде заболеваний (что служит наиболее частой причиной дисбактериозов) ограничивает использование колибактерина, поскольку штамм *E. coli* М-17 чувствителен к ним. В таких случаях целесообразно применять антибиотикоустойчивый колибактерин. Путем длительного пассирования на средах с увеличивающимися концентрациями антибиотиков А. Б. Черномордик и соавторы (1960) получили такой препарат. В литературе есть указания на лучшую приживаемость резистентных к антибиотикам форм эшерихий и более выраженный saniрующий эффект устойчивых к стрептомицину кишечных палочек при экспериментальной дизентерийной инфекции (Cooper, 1958; Коло, 1958).

Д. Г. Кудлай и соавторы (1967) усилили антагонистические свойства штамма М-17, сообщив ему способность продуцировать колицины. Вирулентность этого штамма (при введении взвеси живых бактерий в физиологическом растворе мышам внутрибрюшинно) даже несколько снизилась. В связи с приобретением колициногенности и возникновением иммунитета к соответствующим колицинам спектр чувствительности штамма к ним сузился, что дает ему преимущество в условиях формирования бактериального ценоза кишок. Поликолициногенный штамм *E. coli* М-17 стрептомициноустойчив, что облегчает его использование у больных, принимающих стрептомицин. Сохранение чувствительности такого колибактерина к биомицину, колимицину и левомицетину позволяет в случае необходимости подавить его раз-

множение в организме. Колициногенный вариант колибактерина обладает более высоким индексом антагонистической активности к условно патогенным бактериям (in vitro).

Степень эффективности колибактерина зависит от правильности его применения. Результаты лечения будут хуже, если препарат вводить в короткие сроки и бессистемно. Приживаемость штамма М-17 при приеме в течение 2—4 нед достигает 7,1 %, а свыше 4 нед — 19 % (Ю. Е. Бирковский, В. А. Шатило, 1972).

Для контроля за приживаемостью *E. coli* М-17 производят посев испражнений на среду Эндо, где лактоза заменена сахарозой. Не менее 10 выделенных сахарозоположительных культур исследуют в реакции агглютинации (на стекле) против культуры кишечной палочки штамма М-17, разведенной 1:10 (Ф. Л. Вильшанская, 1967).

Бифидумбактерин. Сухой лиофилизированный препарат живых бифидумбактерий выпускается в стеклянных флаконах в расфасовке по 5 доз, одна доза содержит 10^8 — 10^9 живых бифидумбактерий. А. М. Ляной, Е. С. Ильинской (1978) показана антагонистическая активность бифидумбактерий по отношению к стафилококкам, выделенным из кишок детей, больных диареей.

Бифидумбактерин приготовлен из штамма, устойчивого к антибиотикам кишечного спектра. Препарат назначается в дозе 10^8 — 10^9 микробных тел 2—3 раза в день, курс лечения 10—14 дней. Его получали взрослые здоровые и больные хроническим колитом, а также дети с различными кишечными заболеваниями. У здоровых людей препарат не вызывал никаких побочных явлений, у больных к 6—12-му дню проходили боли в животе, тенезмы и метеоризм, улучшился характер стула, исчезла примесь слизи в кале. Дисбактериоз у больных до начала лечения характеризовался уменьшением количества нормальной кишечной палочки, увеличением гемолитических и лактозонегативных штаммов, а также протей. У большинства больных *B. bifidum* обнаруживалась в низких разведениях. После лечения микрофлора кишок нормализовалась, повысилось содержание бифидумбактерий. Катamnестические наблюдения в течение 6 мес показали, что у одних больных клинический эффект был стойким, другим через 3—4 мес необходимо было повторить курс бифидумбактерина.

У детей до получения этого препарата длительное время наблюдались диспепсия и дисбактериоз II—III фазы, неподдавшиеся лечению. Применение бифидумбактерина уже через неделю привело к улучшению самочувствия и затем к быстрой нормализации кишечной микрофлоры у большин-

ства больных. Важно отметить, что для санации микрофлоры детей первого полугодия жизни до получения бифидумбактерина биологических препаратов не было (Ю. К. Зацепин, Г. И. Гончарова и соавт., 1969).

Всем детям, родившимся от матерей с тяжелой патологией, особенно недоношенным, Е. П. Козлова (1978) рекомендует применять бифидумбактерин с первых дней жизни. И. Н. Блохина и соавторы (1979) предлагают одновременно соблюдать так называемый бифидогенный режим питания, применять пищу с бифидогенными факторами (например, с лактозой).

И. И. Астахов (1978) провел широкий опыт профилактики стафилококковых заболеваний у новорожденных. У детей была отмечена меньшая интенсивность и длительность физиологической желтухи, более раннее отпадение пупочной культи, не было опрелости и молочницы. Заболеваемость стафилококковым энтероколитом снизилась в 9 раз.

У больных дистальным колитом бифидумбактерин нормализует состав кишечной флоры — восстанавливает уровень бифидумбактерий, снижает количество гемолитических форм (Г. Г. Кузнецова и соавт., 1974). Общее состояние при этом улучшается; исчезают тенезмы и метеоризм, уменьшаются боли по ходу кишок и воспаление. Для лечения соматических заболеваний, осложненных дисбактериозом, используют бифидумбактерин Н. Н. Серебрякова и соавторов (1977).

Бификол. Сотрудниками Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии разработан новый бактериальный препарат для нормализации кишечной микрофлоры — бификол. Он представляет собой лиофилизированную культуру совместно выращенных *E. coli* М-17 и бифидумбактерий (штамм № 1). В одной дозе препарата содержится не менее 10^6 живых бифидумбактерий и 10^7 живых особей кишечной палочки М-17 (суточная доза — 6—8 биодоз). Изучена антагонистическая активность бификола к патогенным микроорганизмам разных видов. Угнетающее действие его на шигеллы Флекснера и Зонне было более выражено, чем каждой монокультуры отдельно.

Отмечена безвредность бификола и хорошая переносимость даже у больных с экссудативными диатезами, кожными проявлениями аллергии или непереносимостью к отдельным лекарственным средствам в анамнезе (Н. Г. Рахимова, 1975). О. П. Мазитова и соавторы (1976) сообщают о хорошем лечебном эффекте бификола у лиц, контактирующих с антибиотиками.

Лактобактерин выпускается Пермским НИИ вакцин и

сывороток. Препарат высоко устойчив к антибиотикам, поэтому его можно применить во время антибиотикотерапии. Одна доза сухого лактобактерина содержит 6—7 млрд. живых микробных клеток. В ампулах может содержаться 1—3 дозы, во флаконах — до 20 доз.

Лактобактерин можно использовать как закваску для получения кисломолочных продуктов. Отмечаются отчетливые преимущества лактобактерина по силе конкурентного воздействия на бактерии дизентерии Зонне и культуры гемолитического стафилококка.

Высокой терапевтической и профилактической эффективностью обладают продукты с содержанием лактобактерий: ацидофильно-дрожжевой творог и молоко (С. П. Аскалонов, 1958; И. В. Касьяненко, 1960), ацидофильная паста (В. Л. Васильева, 1965).

Н. Б. Тарасова (1969) изучила антагонистические свойства 13 штаммов молочнокислых бактерий и отметила, что 2 из них (*Lb. fermenti* 90-ТС-4 и *Lb. plantarum* 8-РА-3) обладали высокой антагонистической активностью к патогенным 62 тест-микробам. Л. Л. Красик и соавторы (1972) испытывали препарат из *Lb. plantarum* 8-РА-3 на добровольцах, они принимали по 20—40 млрд. микробных тел через 30—40 мин после еды. Все наблюдаемые отметили приятный вкус препарата, ни у кого не было диспепсических расстройств, некоторые указали на улучшение аппетита, а при склонности к запорам — нормализацию функции кишок. Под влиянием лактобактерина в первые дни количество лактобацилл в кале увеличилось и уменьшилось содержание эшерихий, а на 7-й день количество лактобацилл снизилось, а число кишечных палочек возросло. Исследователи предполагают, что лактобациллы способны кратковременно приживаться в кишках.

Н. Б. Тарасова (1969) использовала сухой лактобактерин из *Lb. fermenti* 90-ТС-4, содержащий в одной дозе до 5 млн. живых микробных особей, для нормализации кишечной микрофлоры у детей с дисбактериозами II—III фазы. В результате лечения (1 млрд живых микробных клеток ежедневно в течение 10 дней) в кале увеличивалось содержание лактобактерий и полноценных эшерихий, повысилась частота выделения и количество бифидумбактерий и энтерококка, уменьшилась высеваемость атипичных гемолитических и лактозонегативных штаммов патогенного стафилококка и протей. Несмотря на кратковременность применения и небольшую дозировку препарата, через 5 дней введения *Lb. fermenti* 90-ТС-4 выделялись у всех детей и удельный вес их в кишечной микрофлоре колебался от 20,1

до 59,1 %. Л. Л. Красик и соавторы (1974) изучали эффективность лактобактерина при лечении дизентерии, колиэнтеритов и дисбактериоза у детей. После его применения нормализация функции кишок наступала у детей на 2—3-й день у 57 % детей, на 4—6-й день — у 23,6 %, на 7—15-й день — у 19,4 %. Дозировка и длительность курса была индивидуальной и зависела от возраста ребенка и тяжести заболевания (1—6 биодоз в сутки, 1 биодоза не менее 2 млрд. микробных тел). Лактобактерин был эффективен при лечении этих инфекций в острый период, у реконвалесцентов этот препарат давал стойкий saniрующий эффект.

У детей с медикаментозным дисбактериозом лактобактерин вызывал выраженное клиническое улучшение, наблюдалась также тенденция к нормализации микрофлоры кишок. А. А. Левин (1978) применил лактобактерин для коррекции недостаточности кишечной лактазы и получил эффект более чем у половины больных.

Следует помнить, что в отдельных случаях лактобактерин может усиливать диарею и вызывать изжогу (Н. В. Лоскутова, Н. П. Давыдова, 1979).

Л. Г. Молчанова рекомендует использовать в лечебных целях молоко, сквашенное сырой палочкой *Lactobacterium Casei*. Л. Г. Гальченко (1967) применила молочнокислую смесь казеи у детей грудного возраста с воспалением легких и желудочно-кишечными заболеваниями. По сравнению с детьми, получающими кефир и пахтање, это способствовало более быстрому выздоровлению, нормализации кишечной микрофлоры и уровня протромбина в крови, сниженного в результате заболевания и применения антибактериального лечения.

Для восстановления зубиоза в кишках Т. И. Кудинова, Н. И. Екисенина, В. Ф. Семенихина (1973) использовали лиофилизированную культуру ацидофильных палочек у 30 человек. Одна доза препарата содержала 10^8 — 10^9 бактериальных клеток в 1 мл. Больные получали по 2 дозы 3 раза в день в течение 3—4 нед. Клиническая переносимость препарата была удовлетворительной, однако у 5 человек усилился понос. У половины больных, которые хорошо переносили препарат, наряду с улучшением аппетита, уменьшением метеоризма и болей в брюшной полости, наблюдалась нормализация стула и кишечной микрофлоры. У них увеличилось содержание эшерихий и бифидумбактерий, снизилось выделение стафилококка и грибов *Candida*. Однако полного восстановления микробного ценоза не наблюдалось. Авторы считают, что для улучшения клинического эффекта

следует увеличить срок применения лиофилизированной культуры ацидофильных палочек или назначить ее в сочетании с бифидумбактериями.

Тяжелым заболеванием является печеночная энцефалопатия, которую объясняют изменением обмена аммония, вызванного тяжелым кишечным дисбактериозом, и нарушением дезинтоксикационной функции печени. Для лечения ее применяют антибиотики (Danson и соавт., 1957), ограничивают белки в питании, а в отдельных резистентных случаях прибегают к хирургическому удалению толстой кишки (Atkinson, Goligher, 1960, Dienst, 1964). Macbeth и соавторы (1965) сообщили об эффективности изменения состава кишечной микрофлоры при этой патологии с помощью *L. acidophilus*. Предварительно в течение 3 дней больные получали неомицин, а затем в течение полугода молоко, заквашенное *L. acidophilus*. Кроме того, больные принимали около 8 г лактозы в день.

Положительный клинический эффект при хронических воспалительных процессах в желчевыводящих путях дает применение колибактерина и ацидофильно-дрожжевого молока (Э. В. Арчакова и соавт., 1974).

В Югославии для биологической нормализации сапрофитной флоры применяется бактисубтил — препарат чистой сухой культуры *Bacillus subtilis* с вегетативными спорами в количестве не менее одного миллиарда. Препарат рекомендуется при поносах у грудных детей и взрослых, при дисбактериозах медикаментозных, а также связанных с патологией пищеварительной системы, при сальмонеллезах, бациллярной дизентерии и паразитарных заболеваниях тонкой кишки.

Для нормализации микробного ценоза широко начинают использовать комплексные бактериальные препараты. В ФРГ, Англии, Франции, США запатентованы ассоциированные препараты эшерихий с другими представителями аутофлоры человека. В ГДР выпускается комплексный препарат омнофлора, состоящий из бифидумбактерий, ацидофильных и кишечных палочек.

Однако упомянутые бактериальные препараты, как и выпускаемые у нас в стране, обладают существенным недостатком: содержащаяся в них флора чужая для каждого данного больного, она не приживается в кишках человека. После отмены, например, колибактерина через 2—3 нед палочка М-17 элиминируется из кишок и замещается случайной флорой.

Возникла мысль о подсевании человеку его собственных штаммов, но отобранных по признаку высокой защитной

активности. Известно, что у тяжелобольного даже со злокачественной опухолью можно выделить достаточно сильные канцеролитические штаммы кишечной палочки, хотя содержание таких штаммов в кишках у них незначительно. Отобранные штаммы идентифицируют, выращивают в лабораторных условиях и в виде молочнокислого колибактеина возвращают больному — их хозяину.

Наш сотрудник И. В. Бурый доказал в эксперименте возможность приготовления такого аутоколибактеина и получения после его введения в организм определенного терапевтического эффекта.

Выращенные в лаборатории сильные канцеролитические штаммы эшерихий вызвали у животных повышение канцеролиза сыворотки крови.

Перспективным представляется продолжение поисков нормализации кишечной микрофлоры с помощью живых бактериальных препаратов.

Для лечения больных дисбактериозами можно использовать и кобылий кумыс. Под его влиянием у больных туберкулезом уменьшались гнилостные процессы в кишках, снижалось количество гнилостных бактерий и улучшались биологические свойства *E. coli* (М. Г. Жилин, 1953). Е. А. Толмачева (1954, 1964) разработала технологию изготовления кумыса из коровьего молока, изучила его действие на кишечную микрофлору. Применение коровьего кумыса приводило к резкому уменьшению спороносных анаэробных бактерий, главным образом *B. putrificus*, *B. perfringens* и *B. sporogenes*.

Для нормализации микрофлоры кишок важное значение имеет повышение сопротивляемости организма. С этой целью используют переливание крови, плазмы, белковых жидкостей. В. Н. Красноголовец (1970) рекомендует применять плацентин-3. Препарат вводят подкожно в дозе от 2 до 5 мл ежедневно в течение 20—30 дней. В ряде случаев способствует лечению дисбактериозов назначение других биогенных стимуляторов (например, АЦС по 0,1, 0,3, 0,5 мл в разведении 1:10 через 3—5 дней), повышающих защитные силы организма.

В последнее время все шире применяются препараты из группы пиримидиновых оснований — пентоксил и метацил. Они благоприятно влияют на обмен белков и связанные с ним процессы регенерации, оказывают противовоспалительное действие, активизируют иммунологические реакции, фагоцитарную активность лейкоцитов и клеток ретикулоэндотелия. Так как эти препараты уменьшают токсичность ряда антибиотиков, их можно использовать в

случаях, когда необходима длительная антибиотикотерапия.

Пентоксил назначают по 0,2—0,3 г на прием 3—4 раза в сутки после еды или в капсулах в течение 5—6 дней. Метацил применяется внутрь или в ректальных свечах в дозах до 1 г на прием 3—4 раза в сутки. Он не оказывает местного раздражающего действия и может быть использован продолжительное время.

Сходное с пиримидиновыми основаниями действие оказывает дибазол (М. В. Лазарев и соавт., 1968). Его применяют по 0,02 г 3—4 раза в день после еды (курс 15—20 дней). При лечении тяжелых дисбактериозов рационально применение бактериальных полисахаридов (0,005 % раствор продигнозана, 1,0 внутримышечно 1 раз в 4—5 дней, всего 3—4 инъекции).

К биогенным стимуляторам относится и 10—25 % спиртовой экстракт прополиса. Его назначают по 20—30 капель 2 раза в день на молоке либо воде, курс 20—30 дней. Установлено, что в минимальных количествах прополис *in vitro* и *in vivo* оказывает выраженное бактерицидное действие на золотистый стафилококк. Прием водно-спиртовой эмульсии прополиса сопровождается уменьшением общего количества бактерий в кале в основном за счет стафилококков и клостридий (С. Э. Паламбаха, 1972).

Схемы комбинированного лечения разных форм дисбактериозов. Лечение стафилококковых, протейных энтероколитов начинают с применения специфического бактериофага (А. М. Литвинова и соавт., 1978). Только при наличии бактериофагоустойчивых штаммов можно прибегнуть к антибиотикам.

При клинических симптомах дисбактериоза у детей необходимо исключить инфекционное поражение пищеварительного аппарата и органические его заболевания, не прибегая к антибиотикам. Затем ребенку следует назначить диету (в зависимости от типа диспепсии и частоты стула), раствор хлористоводородной кислоты с пепсином, порошок из гранатовой корки и биопрепарат — бифидумбактерин либо бификол. В тех случаях, когда из фекалий высеваются стафилококки и грибы, перед применением биопрепарата назначают на 1—2 дня энтеросептол. Одновременно вводят противостафилококковый глобулин. При кандидозе биопрепарат следует назначать с нистатином или леворином.

Из биопрепаратов детям, особенно новорожденным, рекомендуется наиболее физиологичный — бифидумбактерин. При кишечном дисбактериозе у детей младшего школьного

возраста, особенно, если ребенок длительно принимал антибиотики, предпочтительно использовать лактобактерин. Стойкий saniрующий эффект достигается и с помощью бификола (Г. К. Буланова и соавт., 1976; И. Н. Блохина и соавт., 1979).

Антибиотики широкого спектра действия при лечении кишечных дисфункций у детей должны применяться только строго целенаправленно, после определения чувствительности к ним стафилококка, протей или другого возбудителя. Курс лечения не должен превышать 5 дней. Заканчивать его необходимо назначением биопрепарата. Ослабленным детям, перенесшим тяжелые заболевания, у которых есть микробиологические признаки дисбактериоза без кишечной дисфункции, биопрепараты следует вводить не менее месяца.

Лечение больного дисбактериозом и желудочно-кишечными заболеваниями различно в период обострения и ремиссии, а также при заболевании, требующем применения антибиотиков. В период ремиссии всем больным рекомендуют еду, оказывающую выраженный секретогенный эффект на органы пищеварения. Мы не наблюдали обострений, если в период ремиссии больные употребляли блюда, включающие хрен, редьку, морковь, яйца, масло, специи. Хорошее самочувствие и снижение высеваемости кишечной палочки из ротовой полости отмечено нами у больных гастритами, которые длительно (в течение 1 мес) употребляли настойку полыни (по 30 капель 3 раза в день). В другой группе больных, в течение лета и осени принимавших свежий сок подорожника (1 столовая ложка на $\frac{1}{2}$ стакана молока), кишечная дисфункция наступала значительно реже. При запорах летом можно рекомендовать свежие ягоды черники, черешки ревеня, крепкий отвар цветков и листьев терновника, зимой — консервированный сок подорожника, морковь, в упорных случаях — молочнокислый колибактерин или ацидофильное молоко.

Сухой препарат колибактерина оказывает менее выраженный эффект. Курс лечения — 1 мес. Солевые слабительные для лечения запоров, связанных с дисбактериозом, не показаны.

В период обострения диетическое лечение сочетается с назначением энтеросептола и оксихинолина в малых дозах 3—5 дней, особенно в случаях, сопровождающихся болевым синдромом и метеоризмом. Более длительное использование антибактериальных препаратов, по нашим данным, не эффективно, а в некоторых случаях даже вредно. Затем назначают колибактерин в течение 1 мес, через 2 нед курс повторяют. Одновременно больные должны по-

лучать пентоксил или дибазол в указанных выше дозировках.

Если они принимали сульфаниламиды, то необходимо назначать никотиновую кислоту, поскольку сульфаниламиды тормозят синтез ее бактериями.

Для уменьшения количества микробов, продуцирующих летучие фенолы. К. П. Виллако и А. О. Тамм (1975) рекомендуют витамин В₁₂.

Если у больных есть клинические симптомы пролиферации микробов в тонкой кишке, лучше применять энтеросептол, но также короткими курсами.

В. К. Лавренов (1971) для терапии больных хроническим колитом использовал молочнокислый колибактерин. Одновременно проводились подводные промывания кишок настоем трав (ромашки аптечной, тысячелистника обыкновенного и зверобоя продырявленного). В результате лечения общее состояние больных улучшилось, нормализовалась кислотность желудочного сока, улучшились функциональные пробы печени, повысились бактерицидные свойства сыворотки крови. При гистологическом исследовании отмечалось ограничение и ослабление диффузного воспаления слизистой толстой кишки, исчезли абсцессы и изъязвления в ней.

Положительное влияние на кишечную микрофлору оказывают субаквальные промывания минеральной водой эссентуки (О. Ю. Волкова, А. Д. Ташинская, 1968). Р. Б. Птичкина и соавторы (1971) изучили микрофлору кишок и ее динамику у больных хроническими колитами под влиянием комплексного лечения, включающего субаквальные промывания кишок минеральной водой курорта Куяльник. В середине лечения, после второго-третьего промывания, значительно уменьшалось общее количество микробов. После окончания курса лечения количество микроорганизмов резко увеличилось за счет *E. coli*. При этом значительно повысилась антагонистическая активность выделенных штаммов эшерихий по отношению к протею.

Субаквальные ванны показаны больным с запорами, кишечными диспепсиями и колитами вне обострения, трансдуоденальные промывания кишок минеральной водой, подогретой до 45° (больным с бродильными и гнилостными процессами, при склонности к запорам; А. Т. Саакян, 1965, 1970).

В таких случаях следует шире использовать АЦС, плацентин-3, алоэ. Сразу после курса лечения антибиотиками назначают биопрепараты. Из рациона необходимо исключить трудно перевариваемые углеводы, применить диету,

обогащенную мясными продуктами, специями, клюквой и смородиной.

Значительное число больных с вторичной гиперлипемией, возникшей на фоне патологии пищевого канала и дисбактериоза, требует особого лечебного подхода. Иногда достаточно коррекции дисбактериоза. В других случаях следует применять гипополипдемические средства.

Исследованиями Т. В. Смирновой и В. И. Черняковой (1980) показано, что колибактерин меняет спектр желчных кислот, выделяемых печенью. Гипополипдемический эффект колибактерина может быть связан, во-первых, с нормализацией аэробной флоры кишок; во-вторых, эшерихия М-17, меняя спектр бактериальных кислот кишок, может оказывать влияние на скорость (или величину) синтеза холестерина печенью и тонкой кишкой.

Для коррекции нарушений липидного обмена у лиц с измененной секреторной активностью желудка мы рекомендуем начинать лечение с назначения одного из эубиотиков (интестопана, мексаформа) по 2—3 таблетки в сутки в течение 3 дней. Затем больные в течение месяца получают колибактерин, лучше молочнокислый.

Для улучшения вкуса и запаха колибактерина можно добавлять настойку мяты, сок моркови, подорожника, сахар или соль. Допускается добавление к молочнокислому колибактерину непосредственно перед употреблением одной трети кефира.

Клиническое улучшение (исчезновение симптомов дисбактериоза) отмечается на 5—7-й день, к 10—14-му дню наблюдается снижение уровня липидов, особенно холестерина и фракций бета- и пребеталипопротеидов.

При каудальном сдвиге пищеварения для уменьшения нежелательного поступления бактериальных метаболитов из подвздошной и слепой кишки во внутреннюю среду организма следует периодически проводить лечение трехдневными курсами эубиотиков — интестопаном, энтеросептолом. С этой же целью используются ромазулон, спиртовая вытяжка чеснока. Весной и осенью этой группе больных целесообразно назначать месячные курсы лечения молочнокислым колибактерином.

Дисбактериоз на фоне недостаточности илеоцекального клапана требует более длительного приема эубиотиков, антибактериальных средств растительного происхождения, периодического приема препаратов, влияющих на кишечную моторику (церукал), и молочнокислого колибактерина.

Профилактика дисбактериоза на современном этапе знаний сводится к профилактике пищевого, сезонного, ме-

дикаментозного и профессионального дисбактериозов. Предупреждение пищевого дисбактериоза включает рациональное питание, ограничение употребления рафинированных продуктов, достаточное использование пряностей и приправ. Если возникает необходимость больному желудочно-кишечной патологией сменить пищевой режим, мы рекомендуем на 1—2 дня назначать один из эубиотиков.

С целью профилактики сезонного дисбактериоза следует шире использовать чай из ромашки и мяты — весной, осенью — бруснику, печеные яблоки.

Подробные указания по предупреждению профессионального дисбактериоза у рабочих заводов антибиотиков представлены в методических рекомендациях, опубликованных Ф. Л. Вильшанской и соавторами (1978).

В связи с широким применением антибиотиков и других химиотерапевтических средств особую опасность в настоящее время представляет медикаментозный дисбактериоз. Для предупреждения данного вида патологии крайне необходимы строгие показания к применению препаратов указанной группы. Значительная часть антибиотиков, независимо от пути введения, выделяется через кишки. Именно такие антибиотики особенно угрожают микробному ценозу, они, по существу, разрушают его. Поэтому, если заболевание, требующее назначения антибиотиков, возникло на фоне любого вида дисбактериоза, следует назначать антибиотики, выделяющиеся с мочой.

Очень своевременно ставится вопрос о рациональном соотношении антибиотиков, биопрепаратов и средств, стимулирующих физиологические механизмы защиты организма при лечении заболеваний пищеварительного аппарата. Так, по данным И. Л. Богданова (1977), при лечении больных дизентерией следует делать акцент на биопрепараты, метилурацил, специфическую дизентерийную вакцину. При таком лечении значительно уменьшается бактерионосительство. Более того, в случаях относительно легко протекающей дизентерии рекомендуется назначать фуразолидон и энтеросептол или интестопан, а не другие антибиотики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Алексеева П. А., Пеннер Я. Д. Изменения состава и свойств кишечной микрофлоры у детей, больных коли-инфекцией. — Сов. здравоохран. Киргизии, 1973, № 4, с. 11—15.

Астахов И. И. Опыт применения бифидумбактерина для профилактики стафилококковых заболеваний у новорожденных. — Вопр. охр. мат., 1978, № 1, с. 75.

Ахрем А. А., Титов Ю. А. Микробиологическая трансформация стероидов. — М.: Наука, 1965.

Ацерова И. С., Макиевская С. Е., Мисаутова А. А. Микрофлора кишечника и аутоиммунные реакции при хронических колитах. — Тер. арх., 1970, № 5, с. 36—40.

Барштейн Ю. А., Волощенко Ю. В. Патоморфология органов пищеварительного тракта при острой экспериментальной кандидозной кишечной инфекции. — В кн.: Кишечные инфекции. К.: Здоров'я, вып. 5, 1972, с. 184—187.

Беюл Е. А. Функциональная недостаточность тонкого кишечника и возможные пути ее компенсации при обширной резекции тонкого кишечника и хронических энтеритах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1965.—24 с.

Беюл Е. А., Екисенина Н. И. Хронические энтериты и колиты. — М.: Медицина, 1975.

Билибин А. Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека. — Клин. мед., 1970, № 2, с. 7—12.

Билибин А. Ф., Красноголовец В. Н., Шетинина И. Н., Грачева Н. М. Применение мексаформа и мексазы в клинике инфекционных болезней. — В кн.: Диагностика и лечение инфекционных болезней. М.: Медицина, 1970, вып. 2, с. 99—105.

Биологические препараты. — В кн.: Сб. науч. трудов Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии. М., 1979, с. 167—193.

Бирковский Ю. Е., Шатило В. А. Об эффективности применения колибактерина для профилактики острых кишечных инфекций. — В кн.: Кишечные инфекции. К.: Здоров'я, вып. 5, 1972, с. 77—81.

Бирковский Ю. Е. Лечение и профилактика дисбактериоза. — В кн.: Кишечные инфекции. К.: Здоров'я, 1977, вып. 9, с. 39—43.

Блохина И. Н., Дорофейчук В. Г. Дисбактериозы. — М.: Медицина, 1979.

Богданов И. Л. Вопросы патогенетической терапии при дизентерии в свете современного учения о ее патогенезе. — В кн.: Кишечные инфекции. К.: Здоров'я, 1977, вып. 9, с. 33—39.

Вильшанская Ф. Л. Характеристика микрофлоры при дисбактериозе кишечника. Патогенетическое значение дисбактериоза при кишечных расстройствах и эффективность применения с лечебной целью колибактерина. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1970.

Вильшанская Ф. Л., Штейнберг Г. Б., Мазитова О. П. Методические рекомендации по применению колибактерина и бификола рабочим заводов антибиотиков. М., 1978.

Гастроэнтерология. Ученые записки Тартуского государственного университета, Тарту, 1968.

Голубева И. В., Улиско И. Н. Классификационное положение Е. Со-

II и их положение в номенклатуре. — В кн.: Научные достижения в изучении коли-инфекций. М., 1973, с. 3—16.

Голюсова Е. В. и др. Лабораторная оценка факторов колициногенности и кишечного дисбактериоза при сальмонеллезной инфекции. — В кн.: Кишечные инфекции. К.: Здоров'я, 1979, вып. 11, с. 17—19.

Гринзайд М. И. Бактериальная флора кишечника при некоторых кишечных заболеваниях у детей. — В кн.: Тр. Куйбыш. ин-та ЭМГ. Куйбышев, 1966, т. 4, с. 95—103.

Гуторова Л. Д. Аэробная микрофлора кишечника детей в норме и патологии. Применение бактериологических данных для характеристики функционального состояния кишечника пищеварительного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1974.

Дибизева Г. В., Панченко В. М., Панчишина М. В. и др. Атеросклероз, атеросклеротический кардиосклероз, патогенез, клинико-лабораторная диагностика, лечение. — В кн.: Методические разработки для преподавателей и курсантов ЦОЛИУВ, ГИДУВов и ФПК. М., Изд. ЦОЛИУВ, 1981.

Дорофейчук В. Г., Паничев А. В. Способ количественного определения кишечной микрофлоры. — Лабор. дело, 1977, № 1, с. 42—45.

Екисенина Н. И. Клинико-патогенетическое обоснование некоторых принципов лечебного питания и антибактериальной терапии хронических колитов и энтероколитов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1969.

Жуковская Н. А., Виноградова М. А., Модестова С. В. Влияние энтероседева на микрофлору больных с хроническими заболеваниями кишечника. — В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1975, с. 309—313.

Зеленуха С. И. Антимикробные свойства растений, употребляемых в пищу. К., 1973.

Ивкина О. В. К вопросу бактериологической диагностики дисбактериозов. — В кн.: Кишечные инфекции. К., Здоров'я, вып. 5, 1972, с. 189—193.

Квятковская И. Я. Влияние антимикробных препаратов, применяемых в спиртовой и пивоваренной промышленности, на микрофлору кишечника. — Гиг. труда и профзаболеваний, 1981, № 4, с. 38—39.

Кишечные и воздушно-капельные инфекции, т. XIII. — М., Медицина, 1969.

Клемпарская Н. Н., Шальнова Г. А. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. — М.: Медицина, 1966.

Князев Ю. А., Виноградова М. А., Чульгина Т. Н. и др. Дисбактериоз при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. — В кн.: Совр. вопросы лечебной и профилактической медицины. М., 1981, вып. 2, с. 131—138.

Комплексное консервативное лечение больных хроническим энтероколитом. — В кн.: Метод. указания под ред. П. Ф. Крышеня. Днепропетровск, 1973.

Кочеткова В. А. Канцеролитическая активность кишечной палочки. — Мед. радиол., 1973, т. 18, № 7, с. 76—81.

Красноголовец В. Н. Лечение различных заболеваний, осложненных дисбактериозом кишечника. — Клин. мед., 1970, № 5, с. 54—59.

Красноголовец В. Н., Куликова Е. А. Результаты клинического испытания интестопана при некоторых кишечных заболеваниях. — В кн.: Диагностика и лечение инфекционных болезней. Вып. 2. М., 1970, с. 115—120.

Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника и его клиническое значение. — М.: Медицина, 1979.

Крышень В. П., Нестерова М. Ф. Микробная флора пищевого кана-

ла при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. — Врач. дело, 1982, № 9, с. 16—18.

Крышень П. Ф., Шамшонкова Т. П., Смирнова Т. В. Значение иммунологической реактивности организма и кишечного дисбактериоза при хроническом энтероколите. — Врач. дело, 1977, № 9, с. 86—90.

Куваева И. Б. Деятельность толстых кишок и функции нормальной микрофлоры при качественно различном питании: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1970.

Кудинова Т. И., Екисенина Н. И. Бактерицидные свойства сыворотки крови при хронических заболеваниях кишечника. — Тер. арх., 1970, № 7, с. 66—68.

Кудлай Д. Г., Лиходед В. Г. Бактериоциногенез. — Л.: Медицина, 1966.

Купчинскас Ю. К., Василяускас Б. И., Кемпинскас В. В. Побочное действие лекарств. — М.: Медицина, 1972.

Ленцнер А. А. Некоторые новые аспекты исследования лактобацилл желудочно-кишечного тракта человека и их возможное значение для клинической медицины. — В кн.: Гастроэнтерология. Тарту, 1968, с. 244—249.

Лизько Н. Н., Шилов В. М., Меркова Т. И. Исследование состава микрофлоры фекалий здоровых людей с использованием метода часовых стекол. — В кн.: Эпидемиология, клиника, профилактика и лечение острых и хронических кишечных инфекций. М., 1975, с. 98—100.

Лизько Н. Н., Шилов В. М. и др. О составе кишечной микрофлоры у космонавтов до и после космических полетов. — В кн.: Косм. биол. и авиакосм. мед., 1979, с. 9—13.

Маржатка З. Практическая гастроэнтерология. — Прага, 1967.

Марко О. П. Микрофлора кишечника при неспецифическом язвенном колите и ее изменения под влиянием бактериальных препаратов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1967.

Марков И. И., Вербинец А. А., Смирнова Т. В. и др. Бактериальная диагностика и лечение кишечного дисбактериоза у больных гастрогенным колитом, хроническим холециститом и язвенной болезнью. — В кн.: Методические рекомендации (Львов). — Днепропетровск, 1977.

Мартынова В. А. и др. Некоторые показатели естественного иммунитета при дисбактериозе. — Пробл. гематол. и перел. крови, 1977, № 3, с. 34—38.

Меньшиков Ф. К., Харьковский Н. Н. Применение препарата мексазы при хроническом энтероколите. — Тер. арх., 1972, № 7, с. 85—88.

Меньшиков Ф. К., Ларченко Н. Т., Марко О. П., Харьковский Н. Н. Лечение мексаформом больных хроническим энтероколитом, осложненным кишечным дисбактериозом. — Тер. арх., 1970, № 10, с. 31—33.

Мошнич П. С., Дицук И. И. и др. Влияние дисбактериоза, обусловленного ассоциацией условно патогенной флоры на течение дизентерии у детей — В кн.: Кишечные инфекции, К., «Здоров'я», вып. 11, с. 64—68.

Ногаллер А. М., Грубников Р. А. К характеристике иммунологической реактивности и процессов аутоенсибилизации при хронических колитах. — Тер. арх., 1964, № 2, с. 33—39.

Олейник С. Ф., Панчишина М. В. О канцеролитических свойствах крови. — В кн.: Вопросы онкологии. Вып. 8, 1968, с. 53—57.

Олейник С. Ф., Панчишина М. В. Биология канцеролита (колибактериальная противоопухолевая защита организма). — Львов: Вища школа, 1978.

Панчишина М. В. Диагностика и рациональная терапия приобретенных гиперлипемий при атеросклерозе. — Информ. листок, К., 1981, вып. 1.

Перетц Л. Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. — М.: Медгиз, 1955.

Петровская В. Г., Марко О. П. Микрофлора человека в норме и патологии. М., 1976.

Планельес Х. Х., Харитонова А. А. Побочные явления бактериальных инфекций. — М.: Медицина, 1965.

Применение колибактерина для профилактики и лечения кишечных заболеваний и технология его производства. — М.: Медицина, 1967.

Саакян А. Г. Постдисентерийный колит. — М.: Медицина, 1970.

Савощенко И. С., Кудинова Т. И., Екисенина Н. И. и др. О дисбактериозе у больных хроническим колитом и энтероколитом. — Сов. мед., 1967, № 9, с. 70—76.

Скирда Г. И. Сезонные изменения кишечной микрофлоры здоровых детей. — Педнатрия, 1971, № 11, с. 16—20.

Смирнова Т. В., Ходыкина А. В., Иванова А. С. и др. Сравнительные клинико-микробиологические параллели у больных неспецифическим язвенным колитом и хроническим гастритом. — Сов. мед., 1973, № 5, с. 88—92.

Смирнова Т. В., Иванова А. С. Модификация метода бактериологической диагностики дисбактериоза кишечника. — Лабор. дело, 1977, № 7, с. 423—426.

Смирнова Т. В., Нестерова М. Ф., Чернякова В. И. Микробная флора желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хроническим энтероколитом. — Врач. дело, 1980, № 2, с. 68—71.

Смирнова Т. В., Нестерова М. Ф., Шелепетина И. И. Экскреция летучих фенолов с мочой как косвенный признак дисбактериоза в тонкой кишке. — Врач. дело, 1979, № 8, с. 73.

Смирнова Т. В., Чернякова В. И. Среда, повышающая лецитовителазную и пигментообразующую активность стафилококков. — Лабор. дело, 1981, № 2, с. 102.

Смирнова Т. В., Чернякова В. И. О способности штамма эшерихий М-17 нормализовать холесекрецию. — В кн.: Сб. XIII Всесоюзная конф. «Функциональные проблемы гастроэнтерологии», К., 1981, т. 14, с. 235.

Тамм А. О., Виллако К. П. Клинические признаки измененной кишечной микрофлоры. — В кн.: Медицинский факультет — здравоохранению. Тарту, 1980, с. 143.

Толкачева Т. В. и др. Коррекция дисбактериоза кишечника биологическими препаратами у больных острыми лейкозами. — Пробл. гемат. и перелив. крови, 1981, т. 26, № 7, с. 24—28.

Толкачева Т. В., Мартынова В. А., Голосова Т. В. Микробиологическая характеристика дисбактериоза кишечника у больных острыми лейкозами. — Пробл. гемат. и перелив. крови, 1978, № 10, с. 19—22.

Толкачева Е. А. Кумыс. — М.: Медицина, 1966.

Фролькис Л. В. Хронические энтероколиты. — М.: Медицина, 1975.

Чахова О. В. Гнотобиология. — М.: Медицина, 1972.

Черномордик А. Б. Рациональное применение антибиотиков. — К.: Здоров'я, 1973.

Чернякова В. И., Смирнова Т. В. О влиянии пищеварительных секретов и некоторых желчесодержащих препаратов на штамм кишечной палочки М-17. — Врач. дело, 1982, № 5, с. 97—99.

Шатило Д. А., Милованова Л. П. Определение механизма антагонистической активности колибактерина и полученного колициногенного варианта палочки М-17 при шигеллезе Зонне. — В кн.: Кишечные инфекции. К., 1977, вып. 9, с. 43—49.

Шлыгин Г. К. Ферменты кишечника в норме и патологии. — М.: Медицина, 1967.

Эпштейн-Литвак Р. В., Вильшанская Ф. Л. Бактериальная диагностика дисбактериозов кишечника. Метод. письмо. М., 1969.

Cromwell C., Hoskins L. Antigen degradation in the human colon ecosystems. — *Gastroenterology*, 1977, 73, 1, p. 37—41.

Danielsson H. Present status of research on catabolism and excretion of cholesterol. — *Advances in Lipid Research*, Ed. by R. Paoletti and D. Kritchevsky. New York and London, 1963, v. 1, p. 335—387.

Dubos R., Schaedler R. W. Some biological effects of digestive flora. — *Assoc. Amer. Physicians*, 1962, 75, p. 160—167.

Dysbiose—Eubiose. Die Darmflora und ihre Beeinflussung durch Mechaform, Ciba, 1963.

Fekety F. R. Gastrointestinal complications of antibiotic therapy. — *JAMA*, 1968, 203, p. 210—212.

Germfree Research. (Biological Effect of Gnotobiotic Environments). Ed. by I. B. Heneghan, New York, 1973.

Heaton K. W. Bile Salts in Health and Disease, Edinburgh and London, 1972.

Hoffmann K. Untersuchungen über die Beeinflussung der Stuhlflora durch Krankheiten. — *Ernährungsforschung*, 1965, 10, 2, p. 405—410.

Horrocks J. C., De Domal F. T. Clinical presentation of the patients with «dyspepsia». — *Gut*, 1978, 19, p. 19—26.

Kelyi S., Barná K. The normal intestinal flora and the stability of its constituents. — *Acta Microbiol.*, 1966, XI, 2, p. 173—183.

Nissle A. Über die Bedeutung der Dysbakterie des Kolons für die Pathogenese des Krebses. — *Munch. med. Wschr.*, 1953, 95, S. 317—319.

Schmüger R. Bactisubtil zur Behandlung der Ernährungsstörung der Säuglinge und der Dysbakterie bei enteralen Antibiotika—Gaben. *Munch. Med. Wschr.*, 1960, 102, S. 1213—1217.

Tabaqchali S., Howard A., Teob-chan C. H., Bettelheim K. A., Gorbach S. L. Escherichia coli serotypes throughout the gastrointestinal tract of patients with intestinal disorders, *Gut*, 1977, 18, S. 351—355.

The Germ—free animal in research. Ed. by M. E. Coates, Gordon H. A., Westmann B. S., London, 1968.

Vivienne Aries, Crowther J. S., Drasar B. S. et al. Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. — *GUT*, 1969, 10, p. 334—335.

СОДЕРЖАНИЕ

Значение кишечной микрофлоры для жизнедеятельности организма человека	3
Изменение свойств и состава микрофлоры под влиянием разных факторов	19
Клинические проявления дисбактериоза	56
Лечение	86
Список литературы	112

**ДИСБАКТЕРИОЗ
КИШЕЧНИКА**

Второе, переработанное
и дополненное издание

Редактор
Л. И. Евсеева
Художественный редактор
Н. А. Костинская
Технический редактор
Л. А. Запольская
Корректоры
В. И. Коваль
Т. И. Черныш

Информ. бланк № 2736

Сдано в набор 05.07.83. Подп. к печ. 14.10.83. БФ 03960.
Формат 84×108/32. Бумага для глубокой печати. Гарн.
лит. Печ. выс. Усл. печ. л. 6,30. Усл. кр.-отт. 6,62. Уч.
изд. л. 7,44. Тираж 16 000 экз. Зак. 768. Цена 40 к.

Издательство «Здоров'я», 252054, Киев-54, ул. Чка-
лова, 65.

Белоцерковская книжная фабрика, 256400, г. Белая
Церковь, ул. К. Маркса, 4.

Панчишина М. В., Олейник С. Ф.

П16 Дисбактериоз кишечника.— 2-е изд., перераб. и доп.— К.: Здоров'я, 1983.— 120 с., ил., 0,07 л. ил.— (Б-ка практ. врача).

Изменение микрофлоры при различных физиологических состояниях и заболеваниях встречается довольно часто. Проблема дисбактериоза стала особенно актуальной в связи с широким применением антибиотиков и других противобактериальных средств.

В книге на современном научном уровне освещены клиника, виды и фазы дисбактериоза. Рассмотрены особенности его течения при заболеваниях пищевого канала, атеросклерозе, злокачественных новообразованиях, инфекционных болезнях и др.

Большое внимание уделено вопросам диагностики и лечения дисбактериоза.

411400000-170

П ————— 63.83

M209(04)-83

54.133

Новые книги издательства «Здоров'я»

Готовятся к печати и выйдут в свет в 1984 году следующие издания:

Острые кишечные инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами / Бернасовская Е. П., Бычковский В. Н., Бидненко С. И. и др. — К.: Здоров'я, 1984.—9 л. — Яз. рус. — 45 к.

В пособии освещены вопросы экологии условно-патогенных микроорганизмов, описана их резистентность к лекарственным средствам, используемым при лечении острых кишечных инфекций, вызванных этими микроорганизмами. Рассмотрены биологические свойства условно-патогенных микроорганизмов, а также условия проявления их действия. Изложены эпидемиология, бактериологическая и серологическая диагностика, клиника, лечение и профилактика этих заболеваний.

Для инфекционистов, эпидемиологов, бактериологов, терапевтов, иммунологов и др.

Паразитарные болезни человека / Шабловская Е. А., Падченко И. К., Мельник М. Н. и др. — К.: Здоров'я, 1984.—10 л.— Яз. рус. — 50 к.

В пособии изложены этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика паразитарных болезней, а также организация борьбы с ними.

Освещена эпидемиологическая значимость отдельных видов переносчиков при трансмиссивном механизме передачи этих заболеваний.

Для терапевтов, педиатров, паразитологов, инфекционистов, эпидемиологов, работников паразитологических и клинических лабораторий.