

© Коллектив авторов., 2011

*И.Н. Захарова, М.Д. Аргатская, В.И. Свинцицкая, Н.Г. Сугян,  
Л.И. Елезова, И.С. Гагзова*

## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СИНБИОТИКА, СОДЕРЖАЩЕГО *BIFIDOBACTERIUM BB-12*, *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA-5* И ФРУКТООЛИГОСАХАРИД

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, ФГУ «УНМЦ  
Управления делами Президента РФ», Москва

С целью оценки метаболической активности кишечной флоры на фоне приема синбиотика Нормобакта (саше) проведено динамическое исследование степени выраженности клинических симптомов дисбиоза кишечника, а также уровня короткоцепочечных жирных кислот в кале (методом газожидкостного хроматографического анализа) у 30 детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта в возрасте от 3 до 7 лет (основная группа). На фоне полученной терапии Нормобактом у 93,3% детей основной группы отмечалось купирование абдоминального болевого синдрома. У 96,7% больных отмечалось достоверное уменьшение явлений диспепсии по сравнению с группой сравнения (30 детей аналогичного возраста с дисбиозом кишечника, не получавших Нормобакт) ( $p \leq 0,05$ ). Кроме того, включение Нормобакта в комплексную терапию способствовало нормализации частоты стула уже к 5-му дню от начала терапии у 56,7% детей, к концу 10-х суток – у 93,3%, в то время как в группе сравнения к 5-м суткам происходила нормализация частоты стула только у 33,3%, а к концу 10-х суток – у 63,3% ( $p \leq 0,05$  критерий  $\chi^2$ ). На фоне лечения Нормобактом отмечены положительные сдвиги в экосистеме толстой кишки, заключающиеся в тенденции к восстановлению метаболической активности толстокишечной микрофлоры, тенденции к восстановлению (в ряде случаев – восстановлению) показателей, характеризующих качественный состав микроорганизмов и соотношение аэробных/анаэробных популяций микрофлоры, а также их протеолитическую активность, при восстановлении среды обитания индигенной микрофлоры.

*Ключевые слова:* дети, микробиоценоз кишечника, синбиотик Нормобакт, короткоцепочечные жирные кислоты.

Authors evaluated metabolic activity of intestinal microflora during taking of symbiotic Normobact (sachets). Examination involved 30 children aged 3–7 years with functional disorders of gastrointestinal tract (main group) and 30 children with intestinal dysbiosis which did not received Normobact (control group). Examination included estimation of intestinal dysbiosis clinical presentation and determination of short-chain fatty acids ion stool by method of gas-liquid chromatography. Reduction of abdominal pain during Normobact taking occurred 93,3% of children. 96,7% of patients in main group significantly reduced signs of dyspepsia in comparison with control ( $p \leq 0,05$   $\chi^2$  criterion). Usage of Normobact led to such positive changes of intestinal microbiocenosis as tendency to restoration of colonic metabolic activity, tendency to restoration (and complete restoration in some cases) of parameters characterizing quantitative composition aerobic/anaerobic populations ratio, proteolytic activity of intestinal microflora and restoration of indigenous flora environment.

*Key words:* children, intestinal microbiocenosis, symbiotic Normobact, short-chain fatty acids.

### *Контактная информация:*

*Захарова Ирина Николаевна* – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ГОУ ДПО  
Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава  
Адрес: 123995 г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1  
Тел.: (495) 496-52-38, E-mail: kafedra25@yandex.ru  
Статья поступила 15.04.11, принята к печати 25.04.11.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека заселяют разнообразные анаэробные и аэробные микроорганизмы. Они распределяются как вертикально – от ротовой полости до дистальных отделов толстой кишки, так и горизонтально – от просвета (просветная) до различных слоев слизистой оболочки (мукозная или пристеночная) [1]. Сообщество микроорганизмов кишечника представлено постоянно обитающей микрофлорой (главная, автохтонная, индигенная, резидентная), составляющей порядка 90%, а также добавочной (сопутствующая, факультативная – около 10%) и транзитной (случайные виды, аллохтонная, остаточная – 0,01%) [2–4]. Представители нормальной микрофлоры кишечника обладают адгезивной способностью к эпителию слизистой оболочки кишечника, образуют пристеночный слой, обеспечивая колонизационную резистентность организма. Они устойчивы к неблагоприятным внешним воздействиям за счет образования клеточного муцина и бактериального полисахарида, синтезируют антибиотикоподобные вещества (бактериоцины). Нормальная микрофлора кишечника принимает активное участие в синтезе биологически активных веществ, подавляющих рост и размножение патогенных микроорганизмов [5, 6].

Установлено, что в процессе пищеварения при участии микрофлоры толстой кишки образуются низкомолекулярные метаболиты. Среди них выделяют газы ( $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CH_4$ ,  $NH_3$ ,  $NO$ ), аминокислоты ( $\beta$ -аланин,  $\gamma$ -аминомасляная, глутаминовая,  $\varepsilon$ -аминокапроновая), циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ), монокарбоновые кислоты (уксусная, пропионовая, изомаляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая), дикарбоновые кислоты (янтарная), оксикислоты (молочная) [7–12]. Среди них в количественном отношении лидируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) с длиной цепи  $C_2$ – $C_6$ . Впервые КЖК были обнаружены в фекалиях человека в 1878 г. В 1912 г. было показано, что под воздействием КЖК увеличиваются сократительная способность и секреторная активность толстой кишки [13]. В 1944 г. начато изучение механизмов всасывания КЖК из кишечника животных.

В течение последних 20 лет были изучены процессы всасывания и метаболизма КЖК у человека [14–16]. Установлено, что КЖК образуются при ферментации углеводов (невсасывающийся крахмал, олигосахариды, пищевые волокна) анаэробными бактериями, как главной, так и условно-патогенной флоры (бифидобактерии, пропионобактерии, бактероиды, фузобактерии, клостридии, пептострептококки, копрококки, лактобациллы, эубактерии и др.) [17]. При расщеплении углеводов образуются уксусная (ацетат), пропионовая (пропионат) и масляная (бутират) кислоты [4, 12, 18]. Изобутират, изовалериат и 2-метилбутират образуются из аминокислот (валина, лейцина и изолейцина соответственно), которые также являются значимым источником КЖК для человека. Следует отметить, что 30% белков в кишечнике преобразуются в КЖК [19]. КЖК образуются также при распаде липидов и нуклеиновых кислот. Существенным источником исходных субстратов брожения является сам организм, а именно, гликопротеиды слизи, специфическая оболочка эпителия – гликокаликс, отмершие и отделившиеся от основного пласта клетки эпителия и «остаточные» белки [20]. Важно отметить, что каждая КЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры [7, 21–23]. В табл. 1 представлены данные о микрофлоре кишечника, продуцирующей различные виды КЖК.

КЖК участвуют в поддержании гомеостаза, физико-химических параметров приэпителиальных зон, энергообеспечении эпителия, иммунорегуляции, антибактериальной и противовирусной защите. В кишечнике КЖК способствуют регуляции ионного и водного баланса, детоксикационной функции печени, влияют на рециркуляцию желчных кислот, процессы всасывания, транзит пищевого химуса, участвуют в метаболических процессах, предупреждают опухолевую трансформацию колоноцитов. Обнаружено, что продукция КЖК в просвете кишечника имеет регионарные различия. Образование КЖК с неразветвленной

Таблица 1

## Микроорганизмы кишечника, продуцирующие КЖК

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<i>Bifidobacterium, Lactobacillus, Actinomyces, Ruminococcus</i>	Уксусная	+ молочная
<i>Veillonella, Propionibacterium, Arachnia, Anaerovibrio (polar flagella)</i>	Пропионовая	+ уксусная
<i>Acidaminococcus, Bacteroides, Clostridium, Eubacterium, Lachnospira, Butyrivibrio (polar flagella), Gemmiger, Coprococcus, Fusobacterium</i>	Масляная	+ уксусная без изомаляной
<i>Streptococcus, Leptotrichia buccalis, Peptococcus</i>	Молочная	–
<i>Megasphaera, Clostridium</i>	Масляная, изомаляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая	

Таблица 2

## Сравнительная характеристика основной группы и группы сравнения

Параметры	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Всего детей	30	100,0	30	100,0
Девочки	15	50	20	66,7
Мальчики	15	50	10	33,3
На 1-м году жизни до 4 мес на грудном вскармливании	12	40	15	50
На 1-м году жизни с рождения на искусственном вскармливании	18	60	15	50
Получали антибактериальную терапию в анамнезе	30	100	29	96,7
Перенесенные острые кишечные инфекции в анамнезе	9	30	7	23,3
Атопия	5	16,7	8	26,7
Длительно и часто болеющие дети	18	60	20	66,7
<b>Клинические симптомы:</b>				
Сниженный аппетит	12	40	13	43,3
Боли в животе	18	60	17	56,7
Диспепсический синдром	20	66,7	22	73,3
<b>Сопутствующая патология:</b>				
Нарушения билиарного тракта	13	43,3	16	53,3
Хронический гастродуоденит	7	23,3	5	16,7
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы	4	13,3	5	16,7
<b>Характеристика стула:</b>				
Запоры	26	86,7	25	83,3
Неустойчивый стул	4	13,3	5	16,7

цепью наиболее интенсивно происходит в проксимальных отделах толстой кишки, где концентрация питательных веществ, а, следовательно, и рост и ферментативная активность микрофлоры максимальны. При этом деградация белков до изомеров КЖК проходит активнее в дистальных отделах толстой кишки [20, 24, 25]. Некоторыми авторами показано, что КЖК обладают известной антибактериальной активностью [26], благодаря чему они способствуют поддержанию баланса микрофлоры толстой кишки. Они могут как препятствовать колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, например, шигеллами и сальмонеллами, так и служить промоторами роста некоторых анаэробных бактерий. Таким образом, КЖК являются одним из факторов, обеспечивающих колонизационную резистентность ЖКТ [12, 27–29]. Установлено, что КЖК влияют на моторику ЖКТ: в низкой концентрации они оказывают стимулирующий эффект на гладкомышечные клетки кишечника через холинергический рефлекс, а в высокой концентрации – ингибируют моторику толстой кишки.

В настоящее время в литературе имеются данные об исследованиях содержания КЖК в фекалиях и сыворотке крови в норме и при заболеваниях ЖКТ. Исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа обладает высокой чувствительностью и специфичностью, возможностью быстрого получения данных. Выявлены характерные (специфические) изменения КЖК в кале и сыворотке периферичес-

кой крови у больных с синдромом раздраженного кишечника (с запором и диареей), хроническим колитом различной этиологии (медикаментозный, радиационный, ишемический, постинфекционный и др.) [23, 30]. Полученные данные показали возможность использования исследования КЖК в комплексном обследовании пациентов с этими заболеваниями, что позволило ускорить и упростить их диагностику. Этот метод отображает не только состояние микробиоценоза толстой кишки, но и может использоваться в качестве теста для оценки эффективности проводимого лечения и индивидуального подбора терапии [30].

Целью нашего исследования явилась оценка динамики содержания в кале КЖК на фоне приема синбиотика (Нормобакта, саше), содержащего *Bifidobacterium* Bb-12, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и фруктоолигосахарид (Рафтилоза), с целью коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей в возрасте от 3 до 7 лет.

Под нашим наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 7 лет с клиническими проявлениями функциональных нарушений со стороны толстой кишки, связанных с дисбактериозом. Дети находились на санаторно-курортном лечении в ФГУ ЦКС «Малаховка», предназначенного для детей с родителями ФМБА России. На фоне базисной терапии (дието-, фито-, физиотерапия) 30 детей основной группы (15 мальчиков и 15 девочек) получали синбиотик Нормобакт, содержащий  $4 \cdot 10^9$  лиофилизированных штаммов бактерий – пробиотиков: *Bifidobacterium* Bb-12, *Lactobacillus acidophilus*

Таблица 3

## Динамика купирования клинических симптомов у наблюдаемых больных

Симптомы	Группы	Количество больных (%) в группах на день от начала терапии		
		до лечения	5-е сутки	10-е сутки
Запоры	Основная	26 (86,7%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)*
	Сравнения	25 (83,3%)	20 (66,7%)	11 (36,7%)*
Неустойчивый стул	Основная	4 (13,3%)	3 (10%)	1 (3,3%)
	Сравнения	5 (16,7%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)
Абдоминальный болевой синдром	Основная	18 (60%)	8 (26,7%)	2 (6,7%)
	Сравнения	17 (56,7%)	9 (30%)	4 (13,3%)
Сниженный аппетит	Основная	12 (40%)	3 (10%)	0
	Сравнения	13 (43,3%)	4 (13,3%)	0
Диспепсический синдрома	Основная	20 (66,7%)	10 (33,3%)	1 (3,3%)*
	Сравнения	22 (73,3%)	12 (40%)	6 (20%)*

\* $p \leq 0,05$  при сравнении показателей у детей основной группы и группы сравнения.

LA-5 в соотношении 1:1 и пребиотик ФОС (фруктоолигосахарид) по 1 саше 2 раза в день в течение 10 дней. В группу сравнения были включены 30 детей (10 мальчиков и 20 девочек), получавших только базисную терапию. На момент включения в исследование у 51 ребенка (85%) отмечались функциональные нарушения со стороны ЖКТ в виде запоров различной степени выраженности, у 9 детей (15%) – неустойчивый стул.

Всем детям проводилось подробное клинико-анамнестическое исследование (табл. 2). Полученные данные показали, что 55% детей (33 человека) получали искусственное вскармливание с рождения. При сборе анамнеза обращало внимание, что почти все дети (98,3% – 59 человек) в течение последних 2 месяцев получали антибактериальную терапию по поводу различных заболеваний, 27% детей (16 человек) имели в анамнезе острые кишечные инфекции. 63% детей (38 человек) входили в группу диспансерного наблюдения как длительно и часто болеющие дети. 22% детей (13 человек) страдали различными атопическими заболеваниями (атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма).

У 48,3% детей выявлены функциональные нарушения билиарного тракта, у 15% – относительная экзокринная недостаточность поджелудочной железы и у 20% – хронический гастродуоденит в сочетании с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и дисфункцией билиарного тракта.

27% детей страдали запорами после перенесенной острой кишечной инфекции, 20% – после курса антибактериальной терапии и у 13% детей запоры были связаны с проявлениями гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. У 35% детей отмечались запоры в виде фрагментированного «овечьего» стула. Среди клинических проявлений функциональных нарушений ЖКТ у 58% (35 детей) отмечался абдоминальный синдром,

снижение аппетита – у 42% (25 детей), диспепсия – у 70% пациентов (42 человека).

Наряду с клинико-анамнестическими данными, у всех детей методом газожидкостного хроматографического анализа изучали уровни абсолютного содержания в кале КЖК с изомерами (КЖК – фракции  $C_2$ – $C_6$ ), к которым относят уксусную ( $C_2$ ), пропионовую ( $C_3$ ), изомаляную (изо $C_4$ ), масляную ( $C_4$ ), изовалериановую (изо $C_5$ ), валериановую ( $C_5$ ), изокапроновую (изо $C_6$ ) и капроновую ( $C_6$ ) кислоты.

Анализ полученных данных показал, что ни у одного больного не было отмечено аллергических реакций или отказа от приема препарата Нормобакт. Изучение динамики клинических симптомов у детей с функциональными нарушениями ЖКТ, связанными с дисбиотическими нарушениями, на фоне проводимой терапии показало, что включение синбиотика «Нормобакт» в комплексную терапию наблюдаемых больных способствовало более быстрому купированию клинических симптомов дисбиоза кишечника (табл. 3).

На фоне полученной терапии синбиотиком Нормобакт у 93,3% детей основной группы отмечалось купирование болевого абдоминального синдрома ( $p \geq 0,05$ ). У 96,7% больных отмечалось достоверное уменьшение явлений диспепсии по сравнению с группой сравнения ( $p \leq 0,05$ ). У детей группы сравнения положительная динамика была менее выраженной: купирование абдоминального болевого синдрома отмечено только у 86,7% детей, явлений диспепсии – у 20%.

Кроме того, включение синбиотика Нормобакт в комплексную терапию способствовало нормализации частоты стула уже к 5-му дню от начала терапии у 56,7% детей, к концу 10-х суток – у 93,3% детей, в то время как в группе сравнения к 5-м суткам происходила нормализация частоты стула только у 33,3%, а к концу 10-х суток – у 63,3% детей ( $p \leq 0,05$  критерий  $\chi^2$ ).

При анализе содержания КЖК у пациентов основной группы и группы сравнения обнаружено, что исходно у всех детей (при различных типах нарушения спектра КЖК) отмечается достоверное снижение суммарного абсолютного содержания кислот, что свидетельствует о снижении активности или численности облигатной микрофлоры, в том числе молочнокислой (бифидо- и лактобактерий) (табл. 4).

Результаты изучения профилей  $C_2-C_4$ , вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений анаэробных индексов (АИ), отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, позволили исходно выделить 2 типа изменения профиля КЖК. При 1-м типе наблюдается повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот (по сравнению с группой здоровых лиц), при 2-м типе – повышение относительного количества уксусной кислоты (табл. 4). Изменения данных параметров связаны с резкой активизацией анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, эубактерий и клостридий, продуцирующих пропионовую и масляную кислоты – при 1-м типе, или активизацию аэробных микроорганизмов (продуцирующих в основном уксусную кислоту), представителей факультативной и остаточной микрофлоры (при 1-м типе) [7]. Значения АИ отклонены либо в область отрицательных значений (АИ= $-0,866 \pm 0,021$  ед. – при 1-м типе), либо в область слабо отрицательных значений (АИ= $-0,367 \pm 0,010$  ед. – при 2-м типе) при норме АИ= $-0,576 \pm 0,012$  ед. Значения АИ при различных типах изменения профиля кислот свидетельствуют об изменении среды обитания микроорганизмов, способствующей росту либо анаэробных (1-й тип), либо аэробных популяций (2-й тип) микрофлоры.

Были также изучены отношение абсолютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (изо $C_5/C_5$ ) и уровень изокилот (суммарное относительное содержание изокилот – ИзоСн), которые образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды [7]. Полученные результаты показали, что исходно у пациентов отмечается достоверное повышение уровня изокилот (при обоих типах) и отношения изо $C_5/C_5$  (при 2-м типе), что свидетельствует о повышении протеолитической активности факультативных и остаточных аэробных и анаэробных микроорганизмов, в т.ч. условно-патогенных (в основном аэробных микроорганизмов) – при 2-м типе (табл. 4).

После проведенного курса лечения Нормобактом отмечалось изменение уровня КЖК у наблюдаемых детей. У пациентов основной группы и группы сравнения отмечается тенденция к нарастанию суммарного абсолютного содержания

кислот. При этом наиболее значимый прирост данного показателя отмечен у пациентов, получающих Нормобакт ( $p \leq 0,05$ ).

Изменение суммарного абсолютного содержания КЖК характеризует тенденцию к восстановлению активности толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий. Результаты изучения профилей  $C_2-C_4$  показали, что у пациентов с 1-м типом изменения профиля кислот к концу лечения препаратом Нормобакт (основная группа) (табл. 4) происходит нормализация уровней уксусной и масляной кислот, при тенденции к снижению относительного содержания пропионовой кислоты. Это свидетельствует о значительной тенденции к восстановлению соотношения аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов, при сохраняющейся незначительно повышенной активности анаэробных популяций микрофлоры, в частности родов бактероидов и пропионибактерий.

У пациентов группы сравнения с аналогичными изменениями профиля кислот к концу наблюдения (табл. 4) отмечается достоверное повышение уровня уксусной кислоты (однако не достигающее нормальных значений) и тенденция к снижению относительного содержания пропионовой и масляной кислот, что свидетельствует о сохраняющейся повышенной активности факультативных анаэробных микроорганизмов. Вышеуказанные изменения содержания отдельных кислот сказываются на смещении значений АИ: к концу курса приема Нормобакта разность значений АИ составляет  $+0,232$  ед., в группе сравнения к концу наблюдения –  $+0,151$  ед.

Таким образом, изменения показателей АИ в сторону нормальных значений к концу лечения свидетельствуют о тенденции к восстановлению среды обитания индигенной микрофлоры, наиболее выраженное у пациентов, принимающих препарат Нормобакт. У пациентов со 2-м типом изменения профиля кислот к концу лечения препаратом Нормобакт (табл. 4) происходит нормализация уровней уксусной, пропионовой и масляной кислот, свидетельствующая о восстановлении соотношения аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов, о чем указывалось выше. У пациентов группы сравнения с аналогичными изменениями профиля кислот к концу наблюдения отмечается снижение уровня уксусной кислоты и повышение уровня масляной кислоты (не достигающие нормальных значений) при достоверном повышении относительного содержания пропионовой кислоты. Это свидетельствует о сохраняющейся повышенной активности факультативных аэробных микроорганизмов и сниженной активности облигатных родов анаэробных микроорганизмов-продуцентов масляной кислоты. Вышеуказанные изменения содержания отдельных кислот сказываются на смещении зна-

Таблица 4

Результаты исследования суммарного содержания в кале КЖК (фракции С<sub>2</sub>–С<sub>6</sub> с изомерами), профилей С<sub>2</sub>–С<sub>4</sub>, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокислот и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте у наблюдаемых больных до и после лечения

Профиль КЖК	Сумма, мг/г	Уксусная кислота, ед.	Пропионовая кислота, ед.	Масляная кислота, ед.	АИ, ед.	изоС <sub>5</sub> /С <sub>5</sub> ед.	изоСн, ед.
Норма	10,51± 2,5	0,634± 0,007	0,189± 0,006	0,176± 0,004	-0,576± 0,012	До 2,1	0,059± 0,008
1-й тип до лечения	4,78± 1,57*	0,536± 0,014*	0,217± 0,010*	0,247± 0,013*	-0,866± 0,021*	2,41± 0,48	0,098± 0,015*
1-й тип после лечения (основная группа)	6,83± 1,92*	0,612± 0,018**	0,208± 0,008*	0,180± 0,011**	-0,634± 0,017*,**	2,18± 0,31	0,073± 0,016*
1-й тип после лечения (группа сравнения)	6,01± 2,03*	0,583± 0,016*,**	0,203± 0,011*	0,214± 0,017*	-0,715± 0,019*,**	1,98± 0,42	0,082± 0,017*
2-й тип до лечения	2,86± 0,71*	0,737± 0,019*	0,144± 0,009*	0,119± 0,008*	-0,367± 0,010*	7,27± 1,52*	0,096± 0,029*
2-й тип после лечения (основная группа)	3,91± 0,88*	0,649± 0,014**	0,173± 0,010**	0,178± 0,009**	-0,559± 0,014**	2,46± 0,44**	0,069± 0,031*
2-й тип после лечения (группа сравнения)	3,54± 0,76*	0,681± 0,017*,**	0,171± 0,010**	0,148± 0,007*,**	-0,468± 0,011*,**	3,97± 0,46*,**	0,073± 0,036*

p<0,05: \*при сравнении показателей с нормой, \*\*при сравнении показателей до и после лечения.

чений АИ: к концу приема Нормобакта разность значений АИ составляет -0,192 ед., в группе сравнения к концу наблюдения - -0,101 ед.

Таким образом, изменения показателей АИ в сторону нормальных значений к концу курса лечения свидетельствуют о восстановлении (основная группа) или тенденции к восстановлению (группа сравнения) среды обитания индигенной микрофлоры. Изучение отношения абсолютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (изоС<sub>5</sub>/С<sub>5</sub>) и уровня изокислот (ИзоСн) показало к концу курса лечения (или наблюдения) у пациентов основной группы и группы сравнения при обоих типах профиля кислот тенденцию к снижению суммарного относительного содержания изокислот, наиболее выраженное при приеме Нормобакта. Кроме того, при 2-м типе профиля кислот отмечается достоверное снижение отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (изоС<sub>5</sub>/С<sub>5</sub>) у пациентов, принимающих Нормобакт. В группе сравнения отмечена выраженная тенденция к снижению данного показателя. Изменение уровня изокислот и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте свидетельствует, с одной стороны, о

тенденции к нормализации процессов протеолиза, наиболее выраженной в основной группе, с другой стороны, - о естественной элиминации остаточных (условно-патогенных) микроорганизмах под воздействием препарата Нормобакт (табл. 4).

Таким образом, Нормобакт является высокоэффективным средством для нормализации микрофлоры кишечника у детей с дисбиотическими нарушениями. На фоне 10-дневного применения синбиотика Нормобакт отмечены положительные сдвиги в экосистеме толстой кишки, заключающиеся в тенденции к восстановлению метаболической активности толстокишечной микрофлоры, тенденции к восстановлению (в ряде случаев - восстановлению) показателей, характеризующих качественный (родовой) состав микроорганизмов и соотношение аэробных/анаэробных популяций микрофлоры, а также их протеолитическую активность, при восстановлении среды обитания индигенной микрофлоры. На фоне лечения Нормобактом ни у одного пациента не отмечено ухудшения самочувствия, аллергических реакций или других нежелательных эффектов, что свидетельствует о высоком профиле безопасности данного средства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.: Триада, 2007: 63 с.
2. Куваева И.Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. М.: Медицина, 1976: 228-246.
3. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. М.: Медицина, 1989: 208 с.
4. Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. Scand. J. Gastroenterol. 1997; 32 (Suppl. 222): 3-9.
5. Коршунов В.М., Смянов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника. Вестн. РАМН. 1996; 2: 60-65.
6. Kim WJ. Bacteriocins of lactic acid bacteria: their potential as food biopreservative. Food Rev. Intern. 1993; 9: 299-313.
7. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий: Пер. с англ. М.: МИР, 1982: 445 с.
8. Тамм А.О. Какому методу диагностики дисбиоза кишеч-

ника отдать предпочтение? Конференция «Психолого-деонтологические аспекты и новые направления в гастроэнтерологии. Поиски. Решения». М.-С., 1991: 109–110.

9. Тамм А.О., Сийгур У.Х. Клинические и биохимические методы диагностики дисбиоза кишечника. Там же: 107–109.

10. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. Рос. хим. журн. им. Менделеева. 1994; 38 (6): 66–78.

11. Alam M, Midtvedt T. Microflora and gastrointestinal peptides. Abstr. XII Intern. Sympos. Gnotobiology. Honolulu, 1996: 1259–1269.

12. Cummings JA. Short chain fatty acids in the human colon. Gut. 1991; 22: 763–779.

13. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. Лактофлора и колонизационная резистентность. Антибиотики и мед. биотехнология. 1987; 32 (3): 173–179.

14. Cummings JH. SCFA production, absorption and metabolism. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W. Strasbourg, 1993: 6–7.

15. Roediger WEW. Famine, fiber, fatty acids, and failed colonic absorption: does fiber fermentation ameliorate diarrhea. JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr. 1994; 18 (1): 4–8.

16. Cummings JA. Some aspects of dietary fibre metabolism in the human gut. In: Food and Health: Sci. a. Technol. London. Eds. G.G. Birch, K.G. Parker. Appl. Sci. Publish. Ltd., 1995: 441–458.

17. Riul L, Arzese A, Trani G, Botta GA. Interference of short chain fatty acids produced by anaerobes with endocellular pathogens: an experimental model. Abstract book XIX Intern. Congress Microb. Ecology and Disease. Rome, 1994: 1021–1027.

18. Miller TL, Wolin MJ. Pathways of acetate, propionate and butyrate formation by the human fecal microbial flora. Appl. Environ. Microbiol. 1996; 62 (5): 1589–1592.

19. Scheppach W, Christl SU, Bartram HP, et al. Effects of short-chain fatty acids on the inflamed Colonic Mucosa. Scand. J. Gastroenterol. 1997; 32 (Suppl. 222): 53–57.

20. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach. W. - Strasbourg, 1993: 50 p.

21. Hove H, Norgaard H, Mortensen PB. Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. Eur. J. Clin. Nutr. 1999; 53 (5): 339–350.

22. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Тер. архив. 2001; 2: 67–72.

23. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. «Дисбактериоз» кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М., 2004: 56 с.

24. Sellin J, Shelat H. Short-chain fatty acid (SCFA) volume regulation in proximal and distal rabbit colon is different. J. Membr. Biol. 1996; 150 (1): 83–88.

25. Wisker E, Feldheim W. Energy value of fermentation. Short Chain Fatty Acids. Falk Symposium, comp. by Scheppach. W. Strasbourg, 1993: 123.

26. Toshio M, Toshihiro Y, Akihiro M. et al. Antimicrobial activities of organic acids determined by minimum inhibitory concentrations at different pH ranged from 4,0 to 7,0. J. Jap. Soc. Food Technol. 1994; 41: 10.

27. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 томах. М.: Издательство ГРАНТЬ, 1998: 416 с.

28. Cowley HM, Hill RH. Differential effects of SCFA on mucosal structure of the gastrointestinal tract of gnotobiotic mice. Abstr. Book. XIX Intern. Congress on microbial ecology and disease. Rome, 1994: 1007–1015.

29. Basson MD, Sgambati SA. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. Metabolism. 1998; 47 (2): 133–134.

30. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М., 2003.

## РЕФЕРАТЫ

### ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВИРИЛИЗИРУЮЩЕЙ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ НИЗКИМИ ДОЗАМИ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Цель исследования – оценить рост и контроль над надпочечниковой секрецией у детей с вирилизирующей врожденной гиперплазией надпочечников (ВВГН), получающих дексаметазон. Оценивались используемые дозы препарата, контроль секреции андрогенов надпочечниками, рост и зрелость скелета у 8 детей с ВВГН, с младенчества получавших дексаметазон. 3 мальчика и 3 девочки с классической ВВГН (уровень 17-гидроксипрогестерона в момент постановки диагноза >20 000 нг/дл) начали получать дексаметазон с момента постановки диагноза (не позднее 10-го дня жизни). Кроме того, больные получали флюорокортизон и натрия хлорид. Средняя начальная доза дексаметазона была 0,1 мг (0,28±0,015 мг/м<sup>2</sup>); вся доза вводилась утром шприцом-дозатором в виде 0,1

мл эликсира. Продолжительность лечения составила 6,5±2,0 года, после чего соотношение костного и паспортного возраста (дельта КВ/дельта ПВ) составило 0,9±0,06). Последние показатели Z-шкалы роста были +0,5±0,2, индекс массы тела – 18±0,2. Уровни 17-гидроксипрогестерона, анростендиона и тестостерона ближе к вечеру были, соответственно, 780±238 нг/дл (23,4±7 нмоль/л), 42±10 нг/дл (1,4±0 нм/л) и 11,5±3 нг/дл; (0,4±0,1 нмоль/л). Данные наблюдения показывают, что малые дозы дексаметазона могут успешно использоваться для лечения ВВГН с дебютом в младенчестве.

Rivkees SA, Stephenson K. Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2009; 14: 274–282.