

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА:

ОТ ПОНИМАНИЯ ПРОБЛЕМЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В обзоре представлены современные данные о синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), не являющемся самостоятельным заболеванием. Разбираются провоцирующие факторы в возникновении СИБР и результаты изменения гастроинтестинальной физиологии. Описываются подходы к лечению в соответствии с механизмами возникновения пищеварительных расстройств. Большое внимание уделяется эффекту терапевтического действия пробиотических препаратов, приводится научное досье штамма *L. rhamnosus GG*.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, тонкая кишка, микробиоценоз, пробиотики, штамм *L. rhamnosus GG*.

N.I. URSOVA, MD, Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy
BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME: FROM PROBLEM UNDERSTANDING TO TREATMENT

The review summarizes recent findings on the syndrome of small intestine bacterial overgrowth (SIBO) which is not a separate disease. The triggers of SIBO and the impact on gastrointestinal physiology are considered. Treatment approaches are described taking into account the mechanism of occurrence of digestive disorders. The article highlights the therapeutic effect of probiotic medicines and refers to the research profile of *L. rhamnosus strain GG*.

Keywords: bacterial overgrowth syndrome, small intestine, microbiocenosis, probiotics, *L. rhamnosus strain GG*.

Тонкая кишка – это территориально ограниченный участок, определенное анатомическое функциональное место желудочно-кишечного тракта с множеством одновременно существующих микроорганизмов – бактерий, вирусов, одноклеточных грибов и простейших. Бактериальный профиль тонкой кишки характеризуется относительным постоянством, поддерживается механизмами аутостабилизации и подчиняется общебиологическим законам взаимодействия живых организмов и окружающей среды [1–3].

По анатомо-физиологическим и экологическим характеристикам тонкая и толстая кишка резко отличаются друг от друга благодаря эффективно функционирующему барьеру – *valva ileocaecalis* (баугиниева заслонка), который открывается и закрывается наподобие привратника, пропускает содержимое кишечника только в одном (аборальном) направлении, обеспечивая выраженное защитное воздействие на физиологию тонкокишечных микроорганизмов. Такие состояния, как баугинит, наличие свища между тонкой и толстой кишкой, хирургическое удаление илеоцекального угла с илеоцекальным клапаном, могут привести к избыточной колонизации тонкой кишки. Убедительным подтверждением значения илеоцекального клапана в предотвращении заброса фекальной флоры в тонкую кишку стали данные, полученные с помощью клинического эксперимента. В него вошли 19 добровольцев, которым с помощью колоноскопии провели четырехпросветный зонд за губы баугиниевой заслонки в направлении подвздошной кишки и таким образом смоделировали недостаточность илеоцекального клапа-

на [4]. У всех испытуемых через месяц наблюдения с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой выявили избыточную колонизацию тонкой кишки условно-патогенными микроорганизмами. Результаты данного исследования подтверждаются также работами российских хирургов, которые прооперировали более 500 пациентов с недостаточностью баугиниевой заслонки. В действительности обнаружена значительная взаимосвязь между синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке и хирургической патологией, последняя определяет процесс бактериальной транслокации [5].

Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБР) не является самостоятельным заболеванием, а трактуется как патологическое состояние, при котором эндогенные фекальные (анаэробные) или орофарингеальные (аэробные) бактерии имплантируются в несвойственный для них биотоп [6]. За счет такой чужеродной транслокации в тонкой кишке резко меняются структура микробного пейзажа, внутривидовые, межштаммовые, межвидовые взаимоотношения бактерий, обмен информацией между микробными клетками и клетками хозяина, нарушается метаболическая активность бактерий, которая перестает быть доброкачественной [7, 8]. Основу СИБР составляет реализация патологического действия неестественных бактерий для тонкой кишки, которые становятся потенциально патогенными [9–12].

Развитие СИБР может инициировать целый ряд факторов, например нарушение функции илеоцекального клапана, моторики пищеварительного тракта (гастростаз, дуоденостаз, хронический запор) или кишечного всасы-

вания – мальабсорбция, мальдигестия, энтеропатии. Важную роль в формировании СИБР играют разные воспалительные и функциональные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулез, СРК и др.). Нередко причиной СИБР бывает побочное действие длительного бесконтрольного применения лекарственных средств, таких как антибиотики, цитостатики, ингибиторы протонной помпы и др. В патогенезе СИБР определенное значение могут иметь механические нарушения слизистого барьера за счет применения объемных клизм или гидроколонтерапии [4, 5, 13–16].

Провоцирующие факторы предопределяют то, что СИБР не имеет органической природы и базируется на нарушении функциональных путей регуляции деятельности микрофлоры. Соответственно этому при длительном изменении микробиоценоза тонкой кишки можно предполагать долговременные неблагоприятные патофизиологические последствия в работе органов пищеварительной системы, которые в дальнейшем будут связаны с высокой манифестацией хронических заболеваний. Вследствие микробного обсеменения двенадцатиперстной кишки, уменьшения популяционной численности и активности тонкокишечных комменсалов, происходит ослабление бактерицидности дуоденального содержимого с модуляцией различных метаболических реакций, в том числе энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Возникает преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот, их гидроксилирование нарушает природный механизм холестерина гомеостаза, стимулирует интестинальный ионный дисбаланс с развитием секреторной диареи [17, 18].

Кроме того, одно из неблагоприятных воздействий избыточного роста потенциально патогенной флоры в тонкой кишке обусловлено тем, что в биотопе происходит изменение ферментативной активности поджелудочной железы за счет микробного гидролиза и снижения концентрации ферментов, трактуемое специалистами как «феномен разведения». Существуют данные о том, что течение панкреатической недостаточности приобретает затяжное течение, способствующее возникновению мальабсорбции пищевых веществ [18–21]. Соответственно этому врачи-педиатры констатируют неблагоприятные последствия СИБР в работе желудочно-кишечного тракта, клинически проявляющиеся гастроинтестинальными дисфункциями: диареей, мальабсорбцией и метеоризмом [17, 21].

Описанные изменения гастроинтестинальной физиологии отрицательно сказываются на состоянии органов пищеварительной системы, которые, претерпевая определенную эволюцию, приводят к трансформации функциональных расстройств в клиническую стадию дуоденита, колита, рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Дуодениты, сопровождаясь дуоденальной дискинезией, функциональной дуоденальной недостаточностью, гипертензией и забросом дуоденального содержимого с измененными бактерицидными свойствами в общий желчный и панкреатический протоки, инициируют развитие хронического холецистита и панкреатита у детей [21].

С практических позиций важно также знать, что, кроме вышеописанных действий микрофлоры с дисбиотическими изменениями, выяснена ее существенная патологическая роль в функционировании слизистого фильтрационного барьера кишечника [8, 22, 23]. Следует напомнить, что в ответ на внедрение патогенных микробов в криптах и ворсинках происходит гиперплазия бокаловидных секреторных клеток с прибавлением их количества и площади распределения, которые могут инициировать чрезмерную продукцию слизистого секрета. Уменьшение кислых и увеличение нейтральных муцинов в секрете приводит к повышению его вязкости. Этому также способствует возникновение между молекулами муцинов дисульфидных мостиков и водородных связей. Усиливается эффект гидрофобности с адгезивными реакциями [23]. Другими словами: адаптивная защита эпителиального барьера переходит в патологическую фазу с изменением качественных характеристик состава и толщины слоя кишечной слизи. Такая ремоделированная слизь не в состоянии полноценно выполнять свои специфические функции (транспортную, фильтрационную, антибактериальную). При этом активно обсуждается и тот факт, что при уменьшении слизистой массы и деструкции ее функциональных компонентов (муцинов) бактериальная флора оказывает на нее зависимое влияние, т.е. еще в большей степени меняет морфологию и молекулярные свойства слизи [22, 24].

Такие состояния, как баугинит, наличие свища между тонкой и толстой кишкой, хирургическое удаление илеоцекального угла с илеоцекальным клапаном, могут привести к избыточной колонизации тонкой кишки

СИБР не обладает собственными клиническими признаками, а проявляется различными функциональными кишечными нарушениями: диареей, абдоминальной болью, метеоризмом и мальабсорбцией. При этом имеется достаточно исследований, подтверждающих, что на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи детям увеличивается количество пациентов с хронической абдоминальной болью. Наличие СИБР может оказывать существенное негативное влияние на показатели общего здоровья, качества жизни и повседневную активность ребенка [17, 21].

Выполненные 11 исследований, включенных в мета-анализ, показали, что положительный водородный тест чаще регистрируется у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, чем у здоровых (ОШ = 4,46; 95% ДИ = 1,69–11,8) [13]. Установлено, что у 30–84% больных СРК с помощью дыхательного теста выявляется СИБР. Результаты другого исследования положительно коррелируют с эпидемиологическими данными по развитию СИБР у детей с функциональными расстройствами билиарного тракта [21]. Существует ряд доказательств, демонстрирующих, что у 56% пациентов с муковисцидозом, у 30–65% пациентов с хроническим панкреатитом,

у 9–55% больных с целиакией СИБР выявляется статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой [14–16].

Как следует из представленных данных, в повседневной клинической практике пациенты с хронической абдоминальной болью представляют собой весьма разнородную группу как по клинической симптоматике, так и патогенетическим синдромам. Этих больных объединяет СИБР, который не является самостоятельным заболеванием, а возникает в ответ на повреждение различных органов и систем организма [17, 18]. Поэтому алгоритм правильной и эффективной коррекции СИБР будет складываться из нескольких составляющих, но первый, наиболее важный этап – выявление функционального, острого или хронического заболевания, лежащего в основе нарушений кишечной микрофлоры [25]. Для этого необходимо тщательное изучение истории заболевания, диетологического, медикаментозного, хирургического анамнеза и полное физикальное исследование ребенка с применением диагностических лабораторных тестов и средств визуализации. После устранения провоцирующих факторов в комплексе мероприятий по коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника важно использовать нутриционную поддержку, предусматривающую назначение функционального питания. Это новая концепция, подразумевающая оптимизацию микробной экологии пищеварительного тракта с помощью систематического употребления продуктов естественного происхождения, содержащих живые бифидобактерии и лактобациллы, бифидогенные факторы, пищевые волокна, антиоксиданты, их комплексы и др., которые благоприятно воздействуют на функциональные возможности организма человека или помогают снизить риск развития заболевания [25]. Штамм *L. rhamnosus* был выделен из кишечника здорового человека в 1985 г.: с этого времени собрано значительное количество доказательных подтверждений его положительного влияния на здоровье, с 1990 г. его активно используют в производстве продуктов функционального питания. Научный комитет EFSA присвоил *L. rhamnosus* GG статус QPS (Qualified Presumption of Safety). Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) признает *L. rhamnosus* одним из самых безопасных штаммов, используемых в питании детей раннего возраста. Клинические испытания показали, что благодаря исключительному профилю безопасности *L. rhamnosus* превышение дозы пробиотика не угрожает здоровью ребенка.

На протяжении многих лет обсуждается роль и кисломолочных продуктов в питании детей, их эффективность и безопасность подтверждена более чем достаточно [26–29]. Например, установлен факт изменения состава кишечной флоры после употребления йогурта, в различных отделах биоценотической ниши кишечника возрастает количество лактобацилл. Более того, кисломолочные продукты могут приводить к снижению содержания в кале специфических ферментов, таких как азоредуктаза или бета-глюкуронидаза. О нарушениях ферментной активности также свидетельствует появление соответ-

ствующих биохимических маркеров (водород, метан) в выдыхаемом воздухе или кале [30].

Несмотря на достаточно широкий спектр фармакологических и биологических препаратов для коррекции нарушенного микробиоценоза, использование их в терапевтической практике подчинено достаточно жесткой идеологии [25]. Сегодня в педиатрии успешная коррекция СИБР предполагает применение препаратов селективной деконтаминации, пре- и пробиотиков, назначение высококачественных энтеросорбентов [17]. В последнее время накоплен достаточный объем информации о влиянии энтерально принятых лактобацилл на микробиоценоз тонкой кишки [31–38]. Суммарный анализ результатов плацебо-контролируемых исследований свидетельствовал о быстрой нормализации стула, купировании метеоризма и снижении показателя водородного дыхательного теста, сохраняющихся в течение 21 дня после завершения лечения.

Многочисленные микробиологические и технологические исследования, которые проводились *in vivo* и *in vitro*, помогли идентифицировать штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые соответствовали новым критериям селекции пробиотиков и существующему понятию в микробиологии – «идеальный пробиотик» [34, 38].

Клинические испытания показали, что благодаря исключительному профилю безопасности *L. rhamnosus* превышение дозы пробиотика не угрожает здоровью ребенка

Из имеющихся в наличии материалов доклинических исследований разных штаммов особый интерес представляет *L. rhamnosus* [39]. Немаловажным преимуществом штамма является доказанное направленное действие и сильное его влияние на экосистему как тонкой, так и толстой кишки. *L. rhamnosus* – грамположительный гомотрофный микроорганизм, ферментирующий сахара с образованием молочной кислоты, в норме входит в состав микрофлоры ЖКТ, ротовой полости и влагалища, не содержит лактозы.

При исследовании устойчивости пробиотика к секретам ЖКТ штамм *L. rhamnosus* в течение определенного времени инкубировали с желудочным соком и желчью с последующим измерением количества жизнеспособных клеток. Подсчет выросших колоний сравнивали с числом колоний, полученных на такой же чашке без добавления к среде проверяемого фактора. Таким образом, доказано, что штамм *L. rhamnosus* обладает высокой устойчивостью к низким значениям pH и способностью выживать в присутствии желчи и панкреатического сока.

Для изучения адгезивной активности штамма к эпителиоцитам кишечника использовался один из трех вариантов методических подходов – культивирование для учета жизнеспособных микроорганизмов, прикрепившихся к клеткам-мишеням. У *L. rhamnosus in vitro* были исследованы адгезивные свойства к клеткам эпителия кишечника двух различных клеточных линий: Caco-2 и

HT-29. Установлено, что штамм относится к высокоадгезивным, обладающим отличным связыванием с эпителиальными клетками человека и, следовательно, имеет выраженную тенденцию к длительному персистированию в интестинальной экологической нише.

Экспериментально изучалась антагонистическая активность в отношении клинических штаммов патогенных микроорганизмов с использованием метода диффузии в агар. Оказалось, что *L. rhamnosus* очень хорошо элиминирует ряд бактериальных возбудителей кишечных инфекций – *Salmonella spp.*, *Listeria spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Enterococcus faecalis*. *L. rhamnosus* исследовался также на возможность замедления пролиферации *in vitro* грибов рода *Candida*. Штаммы пробиотика вносились в пробирку с 10 мл жидкой среды MRS. В ту же пробирку добавлялись штаммы грибов рода *Candida*. После предварительной инкубации в термостате определяли рост как *L. rhamnosus*, так и *Candida spp.* Способность бактерий-пробиотиков элиминировать грибы рода *Candida* оценивалась как снижение скорости роста *Candida albicans* по сравнению с контролем. *L. rhamnosus* продемонстрировал полное подавление роста грибов рода *Candida*, что является специфической характеристикой *L. rhamnosus* и делает его перспективным для создания комплексного биопрепарата, использующегося в терапии больных кандидозом.

Сохранность барьерной функции оценивали, измеряя трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭС). Монослой клеточных линий эпителия Caco-2 растили на фильтре. Сначала к клеткам Caco-2 на 12 ч добавляли исследуемый пробиотик, а затем на 1 ч – воспалительный стресс-фактор в присутствии *L. rhamnosus*. Затем измеряли ТЭС монослоя через 4 и 24 ч. Результаты сравнивали с ТЭС монослоя клеток, который подвергался только воздействию стресс-фактора, и с ТЭС монослоя, который не подвергался никаким воздействиям. Установлено, что *L. rhamnosus* проявляет раннее и длительное стимулирующее действие на репаративные процессы, что имеет большое значение с точки зрения защиты слизистой оболочки кишечника.

С помощью экспериментальных работ убедительно доказано, что лактобациллы способны вызывать продукцию цитокинов IL-12, IL-6 и IL-10. Это подтверждает тот факт, что лактобациллы оказывают заметное влияние на иммунную толерантность слизистой оболочки и на развитие системных иммунных реакций, т. к. могут избирательно определять, какому типу иммунного ответа – Th1, Th2, Th3 способствуют дендритные клетки (DCs). Процесс распознавания DCs и селективный ответ на комменсалы или патогены осуществляется через семейство высокопластичных Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR2 различает компоненты оболочки грамположительных бактерий, таких как мурамилдипептид и липотейхоевая кислота. TLR4 представляет собой рецептор для липополисахаридов, входящих в состав оболочки грамотрицательных бактерий [40, 41].

На кишечных эпителиальных клетках лабораторных животных, получавших с кормом пробиотические бактерии, показано, что *L. rhamnosus*, *Bacteroides ovatus* и *E. coli*,

взаимодействуя с TLR2 и TLR4, индуцировали синтез разных цитокинов, причем противовоспалительное действие *L. rhamnosus* было более значимым, т. к. при совместном культивировании подавлялся синтез цитокинов, индуцируемых другими штаммами [42].

В настоящее время существуют надежные доказательства того, что *L. rhamnosus GG* демонстрирует стабильный эффект по сокращению риска развития острой диареи у детей, способствует усиленной выработке антител, а также синтезу вакциносpezifических антител после вакцинации, потенциально сокращает количество случаев респираторных инфекций среди детей, ослабляет симптомы атопического дерматита, снижает риск развития кариеса [31, 32, 43, 44]. Группой авторов было проведено исследование, которое показало, что применение штамма *L. rhamnosus GG* у младенцев и детей с ротавирусной диареей сопровождалось улучшением клинических исходов, повышением активности неспецифического гуморального иммунного ответа (увеличение количества клеток, секретирующих иммуноглобулины), а также увеличением продукции специфического антиротавирусного секреторного IgA [31]. Те же исследователи сообщили, что иммунгенность антиротавирусной пероральной вакцины может быть увеличена при одновременном назначении пробиотика *L. rhamnosus GG* [44]. Известно также, что пробиотическое действие штамма обусловлено наличием в его структуре ДНК иммуностимулирующих олигонуклеотидов, которая ингибировала *in vitro* IgE, что объясняет антиаллергическое действие *L. rhamnosus* [31].

На основании данных доказательной медицины, накопленных за последние годы, Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) совместно с Европейским обществом детских инфекционистов (ESPID) опубликовало руководство по тактике ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе, где указывается на целесообразность активной терапии пробиотиками совместно с оральной дегидратацией. При этом *L. rhamnosus GG* имеют высокую степень рекомендаций (уровень доказательности I, A) с оптимальной разовой и курсовой дозой ($>1 \times 10^{10}$ КОЕ/сут; в течение 5–7 дней) [45].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился новый препарат из группы синбиотиков Нормобакт L – бесспорно, удачный по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной стоимости. Состоит из фиксированной комбинации пробиотического штамма, который по существующей согласованной номенклатуре микроорганизмов относится к *L. rhamnosus GG*, и олигофруктозы. Последняя считается олигомером, ферментируется в верхних отделах толстой кишки и представляет собой специальный фактор для функционирования сахаролитической кишечной флоры у детей [46, 47]. *L. rhamnosus GG* и олигофруктоза – взаимосодействующие биологические элементы. Пробиотическое действие *L. rhamnosus GG* обуславливает в его структуре ДНК иммуностимулирующих олигосахаридов. В отношении штамма *L. rhamnosus GG* имеется полное научное досье, обосновывающее дифференцированное управление мик-

робными клетками индигенной микрофлоры [48–53]. В крупных исследовательских центрах России проводятся клинические исследования с целью получения собственного опыта по использованию пробиотика Нормобакт L в курации пациентов с разнообразной нозологией. По обобщенным данным отечественных исследователей, отмечена достоверная эффективность препарата Нормобакт L в коррекции дисбиотических изменений кишечника у детей всех возрастных групп, у больных с аллергическими, инфекционно-воспалительными заболеваниями, вторичными иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, понятие СИБР за последнее время приобрело полные права на существование и, конечно же, в дальнейшем сохранит свое место в повседневной клинической практике. При этом многими специалистами отмечаются неудовлетворительные результаты коррекции СИБР, которые объясняются тем, что врачи общей практики плохо осведомлены о данном синдроме, недооценивают его последствия, не в полной мере владеют диагностическими алгоритмами, нерационально, как правило симптоматически, без верификации основного заболевания, проводят лечение. В этом аспекте первостепенная задача

клинициста – детальное выявление факторов риска СИБР, ранняя тщательная диагностика функциональных расстройств и заболеваний, своевременно назначенная оптимальная патогенетическая терапия.

Что касается программы коррекции СИБР как вторичного патогенетического звена поражения тонкой кишки, то она будет характеризоваться многонаправленностью с использованием препаратов селективной деконтаминации, энтеросорбентов, пре- и пробиотиков. Настоящий анализ, включавший большой набор объединенных данных, показал несомненную целесообразность применения комплекса некоторых технологических приемов с пробиотиками. В отвечающих методическим требованиям доклинических, экспериментальных и клинических исследованиях получены неоспоримые выводы о том, что лактобациллы (штамм *L. rhamnosus* GG) способны оказывать лечебный эффект. Приведенные в статье результаты об адгезивной, колонизирующей, иммуностимулирующей активности *L. rhamnosus* GG могут помочь врачам определить выбор оптимального препарата для нужд конкретного ребенка, в том числе клинического случая, каким представляется СИБР.



ЛИТЕРАТУРА

- Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol*, 2006, 21: 517–23.
- Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*, 2008, 57: 1605–15.
- Faith JJ, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 2013, 341, 1237439. doi:10.1126/science.1237439.
- Miller LS, Vegesna AK, Sampath AM, Prabhu S, Kotapati SK, Makipour K. Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study. *WJG*, 2012, 18: 6801–6808.
- Мартынов В.Л., Хайринов А.Х. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с недостаточностью баугиниевой заслонки и после ее хирургической коррекции (первые результаты). *Бюллетень сибирской медицины*, 2015, 14(2): 12–19.
- Shelley H, Brennan M, Heuschkel R. Hydrogen breath testing in children: what is it and why is it performed? *Castroint Nurs*, 2009, 7: 18–27.
- Sham HP, Yu EY, Gulen MF, Bhinder G, Stahl M, Chan JM, Brewster L, Morampudi V, Gibson DL, Hughes MR, McNagny KM, Li X, Vallance BA. SIGIRR, a negative regulator of TLR/IL-1R signalling promotes Microbiota dependent resistance to colonization by enteric bacterial pathogens. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003539. doi: 10.1371/journal.ppat.1003539.
- Богданова Е.А., Несвижский Ю.В., Воробьев А.А. Анализ взаимосвязи микробного состава пристеночного муцина и клинико-лабораторных показателей организма человека. Тезисы XXXII сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. М., 2005: 432–433.
- Wu C, Li Z, Xiong D. Relationship between enteric microecological disbiosis and bacterial translocation in acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 1998, 4(3): 242–45.
- Othman M., Aquero R., Lin HC. Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24: 11–6.
- Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*, 2007, 62: 1223–36.
- Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The Microflora Hypothesis of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 635: 113–34.
- Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moaguedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 1279–1289.
- Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 44: 212–218.
- Rubio-Tapia A, Bartom SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial over diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 157–161.
- Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rev*, 2007, 9(2): 116–122.
- Урсова Н.И. Синдромы нарушенного микробиоценоза у детей: причины, диагностика, терапия. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2015, 2: 58–65.
- Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите. *PMJ*, 2009, 17(15): 317–322.
- Пасечников В.Д., Литвиненко И.Л. Оптимизация терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы посредством комбинации панкреатина в энтеросорбительной оболочке и ингибитора протонной помпы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 2: 37–41.
- Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Устинова Н.Н., Казюлин А.Н., Трошина А.Н., Москалева А.Б. Длительная заместительная ферментная терапия у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека*, 2011, 2: 64–71.
- Урсова Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема. *Альманах клинической медицины*, 2014, 33: 39–48.
- Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cell and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73: 1131S–41S.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraeten H et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*, 2008, 135: 568–79.
- Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal cross-talk – a new paradigm for understanding the gut as the «motor» of critical illness. *Shock*, 2007, 28(4): 384–93.
- Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактики. Руководство для врачей. М., 2013. 328 с.
- Нетребенко О.К. Об использовании кисломолочных продуктов в питании детей первого года жизни. Некоторые забытые аспекты. *Педиатрия*, 2002, 6: 80–82.
- Bruck WM, Kelleher SL, Gibson GR. rRNA probes used to quantify the effects of glycomacropeptides and a-lactalbumin supplementation on the predominant groups of intestinal bacteria of infant rhesus monkeys challenged with enteropathogenic *Escherichia Coli*. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr.*, 2003, 37: 273–280.
- Абрамова Т.В., Георгиева О.В., Гуторова Т.В. Новый вид обогащенного биоогурта в питании детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6(3): 1–2.
- Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of longterm consumption of a fermented infant

- formula (With Bifidobacterium breve c50 and streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39: 147-52.
30. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27: 93-103.
 31. Szajewska H, Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33: S17-25.
 32. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73: 399S-405S.
 33. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека*, 2012, 13: 89-99.
 34. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(1 Suppl): 2-4S.
 35. Hunter JO, Madden JA. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effect of probiotics. *Br J Nutr*, 2002, 88(suppl. 1): 67-72.
 36. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with use of probiotics. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(2 Suppl): 430-36S.
 37. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*, 2000, 130(2S Suppl): 396-402S.
 38. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des*, 2003, 9: 175-91.
 39. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multi-strain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*, 2004, 96: 219-33.
 40. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2001, 1(2): 143-45.
 41. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implication for fundamental and biomedical research. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(16): 4985-96.
 42. Vinderola G, Matar C, Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of toll-like receptors. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12(9): 1075-84.
 43. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, Bricout H, Simondon F. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(12): 1365-1373.
 44. Quigley MA, Kelly YJ, Sackner A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics*, 2007, 119: 837-842.
 45. Guarino A, Albano F, Ashkenazi Sh, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2008, 46: 81-184.
 46. Roberfroid MB. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr*, 2007, 137(3): 830-37.
 47. Roberfroid M, Robertson D. Effect of inulin and oligofructose on health and well-being. *Brit J Nutr*, 2005, 9(1): 1-27.
 48. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in functional gastrointestinal disorders associated with abdominal pain in childhood. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 3: 1302-1310.
 49. Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Nutr*, 2010, 29(3): 312-316.
 50. Kianifar H, Jafari SA, Kiani M et al. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electron Physician*, 2015, 7(5): 1255-1260.
 51. Derrien M, van Hylckama Vieg JET. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol*, 2015, 23(6): 354-366.
 52. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): S115-S119.
 53. Martens U, Enck P, Ziesenis P. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *Ger Med Sci*, 2010, 8: 1-15.



XVI Научно-практическая конференция

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

с позиций доказательной медицины

28 марта 2017

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+

