

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**Р. Н. Манкевич, Л. И. Матуш, Г. М. Лагир**

**КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ.  
СТАФИЛОКОККОВЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ.  
ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2020

УДК 616.98-053.2(075.8)  
ББК 57.33я73  
М23

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.12.2019 г., протокол № 4

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Ключарева; 2-я каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета

**Манкевич, Р. Н.**

М23 Кампилобактериоз. Стафилококковый энтероколит. Дисбиоз кишечника у детей : учебно-методическое пособие / Р. Н. Манкевич, Л. И. Матуш, Г. М. Лагир. – Минск : БГМУ, 2020. – 40 с.

ISBN 978-985-21-0557-6.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, терапии и профилактики кампилобактериоза, стафилококкового энтероколита у детей. Рассмотрены вопросы современного представления дисбиоза кишечника. Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.98-053.2(075.8)  
ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-0557-6

© Манкевич Р. Н., Матуш Л. И., Лагир Г. М., 2020  
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2020

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 6 ч.

**Кампилобактериоз** — острое инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующееся лихорадкой, синдромом интоксикации и преимущественным поражением ЖКТ. Эта инфекция в настоящее время довольно широко распространена (от 5 до 45 % случаев) и занимает определенную нишу в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) различных континентов. Заболеваемость кампилобактериозом повсеместно имеет неуклонную тенденцию к росту, в том числе в Республике Беларусь, что доказано исследованиями фекалий методом ПЦР у пациентов с гемоколитами.

Желудочно-кишечные заболевания стафилококковой этиологии встречаются как у детей первых месяцев жизни, так и у детей старше года, однако они отличаются по клиническим проявлениям, эпидемиологическому анамнезу. Стафилококковая инфекция, в том числе и стафилококковый энтероколит, у новорожденных и недоношенных детей, страдающих гипотрофией, ослабленных сопутствующими заболеваниями, может протекать тяжело и заканчиваться сепсисом и летальным исходом. В то же время у здоровых детей первого года жизни стафилококковый энтероколит может приобрести затяжное течение с развитием в последующем гипотрофии, дефицитных состояний.

**Дисбиоз кишечника** — это клиничко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений, а также желудочно-кишечных расстройств. Широкое, часто нерациональное применение антибиотиков, родоразрешение путем кесарева сечения, ранний перевод на искусственное вскармливание, частые респираторные и кишечные инфекции приводят к нарушению микробиома кишечника, что проявляется синдромом диареи. В связи с этим практическому врачу необходимо знать особенности течения данных заболеваний и уметь дифференцировать их с синдромом нарушенного микробиома кишечника.

**Цель занятия:** формирование у студентов и приобретение ими научных знаний о современных методах диагностики, лечения и профилактики кампилобактериоза, стафилококкового энтероколита и дисбиоза кишечника с учетом особенностей их клинического течения в зависимости от возраста ребенка и реактивности организма.

### **Задачи занятия:**

#### **1. Студент должен знать:**

- этиологию, классификацию, патогенез кампилобактериоза, стафилококкового энтероколита; причины, приводящие к развитию дисбиоза кишечника;
- основные клинические формы кампилобактериоза и их особенности;
- основные клинические формы ОКИ стафилококковой этиологии в зависимости от возраста ребенка;
- классификацию и клинические проявления в зависимости от степени компенсации дисбиоза кишечника;
- специфическую лабораторную диагностику и дифференциальную диагностику с другими ОКИ у детей;
- специфические и неспецифические осложнения этих заболеваний у детей;
- принципы лечения пациентов с кампилобактериозом, стафилококковым энтероколитом;
- принципы коррекции дисбиоза кишечника.

#### **2. Студент должен уметь:**

- проводить эпидемиологический анализ развития кампилобактериоза, стафилококкового энтероколита;
- осуществлять системное клиническое обследование ребенка с этими заболеваниями;
- составлять план обследования ребенка с кампилобактериозом, стафилококковым энтероколитом, дисбиозом кишечника;
- произвести забор мазка или испражнений для бактериологического обследования на кишечную группу;
- проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, сопровождающимися диареей;
- оценивать результаты лабораторного и инструментального обследования;
- ставить клинический диагноз при кампилобактериозе, стафилококковом энтероколите, дисбиозе кишечника;
- организовывать профилактические мероприятия в очаге инфекции.

#### **3. Студент должен овладеть:**

- методикой проведения эпидемиологического анализа развития у ребенка кампилобактериоза, стафилококкового энтероколита;
- методикой поэтапного выявления клинической симптоматики, в том числе при атипичных, тяжелых и осложненных формах заболевания;
- методикой интерпретации результатов современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования, применяемого

для диагностики кампилобактериоза, стафилококкового энтероколита, дисбиоза кишечника;

– методами и формами санитарного просвещения населения.

**Требования к исходному уровню знаний.** Необходимо повторить:

– из анатомии человека: анатомо-физиологические особенности ЖКТ у детей первого года жизни;

– микробиологии, вирусологии, иммунологии: характеристику возбудителей кампилобактериоза, стафилококкового энтероколита, основы формирования иммунитета; состав анаэробной и аэробной микробиоты кишечника;

– пропедевтики детских болезней: методы обследования и оценку клинико-лабораторных параметров;

– фармакологии: фармакологические свойства и основы клинического применения лекарственных средств, показания к назначению антибактериальных средств;

– клинической патологической физиологии: механизмы возникновения, развития и исходов патологических процессов и болезненных состояний при поражении кишечника, патогенетическое обоснование принципов их диагностики, лечения, профилактики; принципы формулирования диагноза заболевания.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Какие особенности ЖКТ у ребенка первого года жизни?
2. Что такое условно-патогенные бактерии? Назовите их и дайте им краткую характеристику.
3. Какой токсин продуцируют кампилобактерии?
4. Что относится к облигатной микробиоте кишечника?
5. Какой процент занимает аэробная микробиота у здорового ребенка?
6. Показания для назначения антимикробных средств. Классификация антибактериальных средств.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Источник и пути передачи инфекции при кампилобактериозе.
2. Клиническая симптоматика кампилобактериоза.
3. Основные принципы диагностики и лечения кампилобактериоза.
4. Охарактеризуйте желудочно-кишечные проявления при заболеваниях стафилококковой этиологии.
5. Какой характер стула наблюдается при стафилококковом гастроэнтероколите?
6. Основные принципы диагностики и лечения стафилококкового энтероколита.
7. Понятие о микробиоме кишечника.
8. Основные принципы коррекции дисбиоза кишечника.

## КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ У ДЕТЕЙ

Несмотря на то, что ведущими этиологическими факторами ОКИ в настоящее время являются энтеротропные вирусы, бактериальные инфекции по-прежнему сохраняют свою эпидемиологическую и клиническую значимость. В последние годы статистика демонстрирует некоторые изменения в соотношении частоты заражения тем или иным бактериальным возбудителем по сравнению с предыдущими годами. Так, сегодня в мире все большую распространенность имеет бактериальная диарея, причина которой — кампилобактерии.

По данным ВОЗ, *Campylobacter* является одной из четырех основных причин диарейных болезней во всем мире. Считается, что эта бактерия является наиболее распространенной причиной гастроэнтерита у людей. Инфекции, вызванные *Campylobacter*, протекают в основном в легкой форме, но могут, особенно у детей раннего возраста, приводить к развитию генерализованных форм, заканчивающихся летальным исходом.

**Кампилобактериоз** — это острое инфекционное зоонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи инфекции, характеризующееся симптомами общей интоксикации и поражением ЖКТ.

**Этиология.** Кампилобактерия относится к семейству *Campylobacteriaceae*, которое включает 3 рода: *Campylobacter*, *Arcobacter* и *Helicobacter*. Род *Campylobacter* насчитывает 19 видов и подвидов, которые выделены от животных и человека. Наиболее часто заболевания у людей вызывают *C. jejuni* (95 %), реже *C. coli*, еще реже *C. fetus* и *C. laridis*.

Род *Campylobacter* (в переводе с греческого и латинского означает изогнутый стержень) включает грамотрицательные мелкие, слегка изогнутые палочки в виде запятых или спиралевидной, S-образной формы. Они не образуют спор. Их длина составляет 0,5–0,8 мкм, ширина — 0,2–0,5 мкм. Они имеют один или два жгутика, подвижны, характеризуются быстрыми винтообразными движениями. Это грамотрицательные и в основном микроаэрофильные бактерии. Кампилобактеры — это комменсальные организмы, живущие в ЖКТ птиц и млекопитающих в течение длительных периодов в основном бессимптомно. Геномы *Campylobacter* относительно невелики (примерно от 1600 до 1900 генов). Полные геномы нескольких штаммов *Campylobacter* в настоящее время секвенированы; выявлено неожиданное разнообразие генов, участвующих в биосинтезе и модификации поверхностных структур углеводов, которые могут быть вовлечены в антигенную вариацию и молекулярную мимикрию.

Кампилобактерии сравнительно легко погибают при воздействии неблагоприятных для них внешних условий (содержание кислорода в воздухе более

21 %, высушивание, нагрев, воздействие дезинфицирующих средств, кислая среда и т. п.). Возбудители растут на агаровых средах с добавлением 1%-ного глицерина, образуя мелкие колонии. *C. jejuni* и *C. coli*, которые составляют почти все случаи энтерита, лучше всего растут при 42 °С. Это, вероятно, представляет собой адаптацию к жизни в кишечнике птиц, естественных хозяев термофильных кампилобактерий, поскольку нормальная температура тела птицы находится в этом диапазоне (от 38 до 42 °С). Хотя *C. jejuni* погибает от соляной кислоты при рН 2,3, но может выживать в молоке или воде в течение нескольких недель. Виды, которые являются патогенными для человека, могут быть комменсальными и непатогенными для животных и могут различаться по диапазону хозяев. *C. jejuni* преобладает у домашней птицы, *C. coli* — у свиней, а также колонизирует крупный рогатый скот.

Бактерии имеют термостабильные О-антигены и термолабильные Н-антигены. Они также обладают липополисахаридным эндотоксином. Отмечена антигенная связь кампилобактерий с бруцеллами.

**Эпидемиология.** Уровень инфицирования отличается в развитых и развивающихся странах. В развитых странах пиковая частота заражений приходится на детей младше 1 года; вторая, более широкая пиковая частота атак наблюдается у лиц в возрасте 20–29 лет. В развивающихся странах симптоматическая инфекция в основном поражает детей младше 5 лет и уменьшается с возрастом. Это, вероятно, связано с развитием защитного иммунитета вследствие высокого уровня воздействия *Campylobacter* на организм в раннем возрасте.

По оценкам Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США ежегодно происходит 0,8–2 миллиона случаев кампилобактериоза (около 1 % населения США в год). Заболеваемость сельского населения в 5–6 раз выше из-за большого потребления сырого молока. Среди всех возрастных групп наибольшая заболеваемость наблюдается среди детей младше 5 лет. По данным сети активного эпиднадзора за болезнями пищевого происхождения (FoodNet) и CDC, которая собирает данные о частоте заражения пищевыми патогенами, в 2017 г. общая заболеваемость кампилобактериозом составила 19,1 случая на 100 000 населения. Это было на 10 % больше по сравнению с 2014–2016 гг.

В развивающихся и развитых странах отмечается постоянный рост числа случаев заболевания кампилобактериозом. Так, Новая Зеландия сообщила о самой высокой в стране частоте кампилобактериоза, которая достигла максимума в мае 2006 г. и составила 400 случаев на 100 000 населения.

В странах с высоким уровнем дохода заболеваемость составляет 4,4–9,3 случая на 1000 населения, а в развивающихся странах достигает 73 случая на 100 000 человек.

Кампилобактериальные инфекции обычно самоограничены и редко приводят к смерти. Единичные случаи смертности наблюдаются обычно у пожилых людей или людей с ослабленным иммунитетом.

Источником инфекции являются больной человек и животные, а также носители. Животный резервуар — это ЖКТ собак, кошек и других домашних животных, которые могут быть инфицированы. У большинства инфицированных животных развивается пожизненное бессимптомное носительство.

Передача *C. jejuni* людям происходит при проглатывании загрязненной пищи или воды, включая непастеризованное молоко и недоваренную птицу, или при прямом контакте с фекалиями от инфицированных животных или людей. Инфекционная доза составляет 1000–10 000 бактерий.

Чаще заболеваемость кампилобактериозом носит спорадический характер, но могут быть пищевые и водные вспышки, возможно формирование внутрибольничных очагов кампилобактериоза. Механизм передачи фекально-оральный. Основной путь распространения инфекции пищевой. Ведущим фактором передачи является инфицированное мясо и мясные продукты (говядина, свинина, мясо птицы), прошедшие недостаточную тепловую обработку, а также сырое или загрязненное молоко. Значительно реже инфекция передается водным и контактно-бытовым путем. Инфицированные беременные женщины могут передавать инфекцию новорожденным детям при родах, также описана трансплацентарная передача инфекции плоду. Домашние животные (кошки, собаки, хомячки и др.) могут играть роль в передаче инфекции человеку.

Кампилобактериоз регистрируется в течение всего года, в летние месяцы отмечается сезонный подъем заболеваемости. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но в большей степени кампилобактериозу подвержены дети в возрасте от одного года до 3–5 лет, при этом уровень выделения бактерий у детей с острой диареей колеблется в пределах 10–46 %.

Бессимптомная инфекция также распространена. В Бангладеш до 39 % всех детей младше 2 лет имеют бессимптомную инфекцию, у взрослых она встречается редко.

Кампилобактерии чаще выделяются от мужчин, чем от женщин. Гомосексуальные мужчины подвергаются повышенному риску заражения атипичными видами *Campylobacter*, такими как *Helicobacter cinaedi* и *Helicobacter fennelliae*.

Иммунитет после перенесенной инфекции нестойкий (не более 1 года).

**Патогенез и патофизиология.** Кампилобактерии обладают большим спектром факторов патогенности: способностью к адгезии, инвазии и продукции токсинов. В связи с этим клинические проявления инфекции будут разнообразны. Инфицирующая доза зависит от индивидуальной чувствитель-

ности и составляет около  $10^2$ – $10^8$  бактерий. Попадая в организм, возбудители, преодолевшие желудок, внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки и ее лимфоидные образования. С помощью жгутиков и молекул адгезии бактерии адгезируются к эпителиальным клеткам и, обладая инвазивной активностью, легко проникают через наружную мембрану эпителиальных клеток или через межклеточные промежутки эпителия. Rev-1 является поверхностным антигеном, который, по-видимому, является основным и постоянным адгезином у всех штаммов *C. jejuni*. Размножение бактерий происходит в тонкой и толстой кишке, где находится местный очаг воспаления (энтерит, колит, энтероколит). Заражение микроорганизмом вызывает диффузный, кровавистый, отечный и экссудативный энтерит. Воспалительный инфильтрат состоит из нейтрофилов, мононуклеарных клеток и эозинофилов, наблюдается изъязвление эпителия слизистой оболочки. По лимфатическим сосудам кампилобактеры проникают в мезентериальные лимфоузлы, приводя к возникновению мезаденита. В патологический процесс может вовлекаться и червеобразный отросток. В патогенезе болезни имеет значение как эндотоксемия, так и бактериемия.

В ослабленном организме при большой инфицирующей дозе микроорганизм попадает в кровь. Происходит диссеминация возбудителя в различные органы и ткани с образованием вторичных очагов в сердце, ЦНС, легких, печени и др.

При проникновении микробов в кровь высвобождается токсин, который обуславливает развитие общей интоксикации. Эндотоксин вызывает неспецифические реакции макроорганизма: лихорадку, рвоту, боли в животе, неспецифическую активацию клеток иммунной системы в виде синтеза широкого спектра цитокинов. Кампилобактерии продуцируют энтеротоксины, близкие по строению к холерному токсину и термолабильному токсину *E. coli*, и несколько цитотоксинов (гемолизин, шигаподобный токсин, цитолетальный «взрывной» токсин (cytolethal distending toxin — CDT)). CDT ингибирует клеточный и гуморальный иммунитет через разрушение клеток иммунного ответа и некроз клеток эпителиального типа и фибробластов, участвующих в восстановлении поражений. Это приводит к медленному заживлению, а также к появлению симптомов заболевания. Выраженные рвота и диарея могут привести к возникновению дегидратации и гиповолемического шока.

В редких случаях инфекция может быть причиной развития гемолитико-уремического синдрома. Этому способствует повреждение эндотелиальных клеток, опосредованное эндотоксинами или иммунными комплексами, что ведет к внутрисосудистой коагуляции и тромботической микроангиопатии в клубочках почек и слизистой оболочке ЖКТ.

**Клиническая картина.** Согласно МКБ-10 кампилобактериоз относится к группе А04.5 — энтерит, вызванный *Campylobacter* spp.

В настоящее время общепринятой клинической классификации кампилобактериоза нет. Н. В. Воротынцева и А. В. Горелов (2001 г.) предложили выделять формы заболевания, исходя из общих патогенетических закономерностей (таблица).

**Классификация кампилобактериоза**

Тип инфекции	Варианты течения	Тяжесть заболевания	Длительность
Типичная — локализованная (гастроинтестинальная)	Гастроэнтеритический; энтероколитический; мезаденит; аппендицит	Легкая; среднетяжелая; тяжелая	Острая (до 1 месяца); затяжная (до 3 месяцев); хроническая (более 3 месяцев)
Типичная — генерализованная	Септицемия; септикопиемия	—	—
Атипичная	Стертая; бессимптомная; бактерионосительство (хроническое, реконвалесцентное, транзиторное)	—	—

Течение заболевания может быть гладким и негладким, с осложнениями (ранними и поздними) и рецидивами.

Инкубационный период заболевания длится от 1 до 10 дней, чаще 2–5 дней. Как правило (у 80 % пациентов), заболевание начинается в первые сутки болезни остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр. Лихорадочная реакция может быть различной степени выраженности. При кампилобактериозе не характерен выраженный интоксикационный синдром. Появляется слабость, головная боль, озноб, могут быть миалгии, артралгии. В тяжелых случаях возможно появление бреда и спутанности сознания. Дети раннего возраста становятся вялыми, беспокойными. Может наблюдаться рвота, обычно нечастая. С первого дня болезни появляются интенсивные боли в животе, чаще в мезогастральной области, могут появляться до развития диареи и сохраняться после ее купирования. Боли в животе нарастают, становятся приступообразными, их локализация меняется: в правой половине живота или в околопупочной области. Перед дефекацией боль усиливается, а после опорожнения кишечника уменьшается. Нередко боли в животе сопровождаются напряжением передней брюшной стенки, что требует исключения острого аппендицита. В редких случаях возможно разви-

тие терминального илеита, мезаденита и острого аппендицита. Тенезмы и ложные позывы регистрируются редко. Появляется обильный жидкий, затем водянистый, пенистый, зловонный стул. На 2-е–3-и сутки болезни стул учащается (до 10–20 раз в сутки), в нем появляется слизь и кровь, иногда в большом количестве.

При кампилобактериозе ввиду особенностей возбудителя и различия патогенетических механизмов поражения кишечника диарея развивается как по типу инвазивной, так и по типу секреторной. При этом наблюдается поражение ЖКТ на различных уровнях, которое может протекать в виде синдрома гастрита, гастроэнтерита, энтерита, гастроэнтероколита, энтероколита, колита или гемоколита. Длительность диареи колеблется от 1–2 до 7–10 дней. При кампилобактериозе, протекающем по гастроэнтеритическому типу, вследствие потерь жидкости со стулом и рвотой развивается обезвоживание.

В конце первой недели заболевания отмечается увеличение размеров печени, которые сохраняются до 3 недель. Может увеличиваться и селезенка.

Кампилобактериозу у детей свойственны два варианта начала болезни: острое (у 80 %), для которого характерно бурное появление всех основных симптомов в первые два дня болезни; подострое, когда к 1–2 симптомам, чаще болям в животе и симптомам интоксикации, на 2–3-й день присоединяются понос, рвота, лихорадка.

Клиническая картина кампилобактериоза зависит от возраста заболевшего ребенка. Для большинства детей раннего возраста характерно острое начало болезни с появления диареи, протекающей по типу энтероколита (гемоколита) с нормализацией стула на 2-й неделе болезни. Присоединяющаяся рвота, как правило, у них непродолжительна. Кишечные симптомы сочетаются с увеличением печени, умеренными проявлениями интоксикации и эксикоза 1–2-й степени. Температура может быть нормальной или субфебрильной. У детей старшего возраста заболевание может протекать в двух клинических вариантах. По течению кампилобактериоз может напоминать пищевую токсикоинфекцию с острым началом, повышением температуры до фебрильных цифр, появлением рвоты, часто повторной, симптомов интоксикации, болей в животе. В некоторых случаях инфекционный процесс на этой стадии заканчивается, но чаще к концу первых – началу вторых суток развивается энтерит, реже энтероколит. Вторым вариантом течения кампилобактериоза у детей старшего возраста характеризуется развитием энтерита и энтероколита на фоне невысокой температуры, умеренно выраженных симптомов интоксикации и выраженной кишечной дисфункции.

У большинства детей отмечается легкое или среднетяжелое течение заболевания, определяющееся выраженностью кишечного синдрома и уровнем общей интоксикации.

Бактериemia с *C. jejuni* встречается редко и чаще всего у пациентов с иммунодефицитом или с хроническими заболеваниями. Выделяют 3 варианта бактериемии:

- преходящая бактериemia, наблюдаемая у иммунокомпетентного пациента с острым кампилобактерным энтеритом; эти пациенты обычно полностью выздоравливают без лечения;

- вторичная бактериemia или глубокий очаг инфекции, такой как менингит, пневмония, эндокардит и тромбоз флебит у иммунокомпетентного пациента; бактериemia обычно происходит из кишечного тракта и реагирует на антимикробную терапию;

- хроническая бактериemia с рецидивами, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев и наблюдаться у пациента с ослабленным иммунитетом (может возникать из-за инфицированного постоянного катетера); часто у этих пациентов нет острого энтерита.

У детей кампилобактериоз может иметь рецидивирующее течение. Рецидивы наблюдаются на 10–23-й день от начала заболевания и протекают тяжелее основного заболевания. При возникновении рецидива ведущим симптомом остается диарея. Возникновение рецидивов не определяется ни степенью тяжести течения начального периода болезни, ни возрастом заболевшего.

**Генерализованная форма.** Вызывается преимущественно *C. fetus*. Из-за сродства *C. fetus* к генитальному тракту, а также из-за его тропизма к ткани плода *C. fetus*, а реже *C. jejuni* ассоциируются с перинатальной инфекцией. Чаще встречается у детей раннего возраста и беременных. Источником инфекции в этих случаях является мать. Новорожденные рождаются недоношенными с симптомами сепсиса. Отмечается стойкая лихорадка (до 40 °C и выше) с большими суточными колебаниями, ознобы, рвота, профузные поты, диарея, увеличение размеров печени, снижение массы тела, развитие анемии. Кишечные проявления могут лишь предшествовать развитию генерализованной инфекции и в дальнейшем не являться ведущими. Вследствие бактериемии развиваются органые поражения, которые выступают на первый план: гнойный менингит, менингоэнцефалит, эндокардит, тромбоз флебит, септический артрит, гепатит, плеврит и др. Могут возникать микроабсцессы в почках, миокарде, печени, головном мозге. У беременных возможны самопроизвольные выкидыши.

У пациентов с иммуносупрессией, у ВИЧ-инфицированных, недоношенных в связи с персистенцией кампилобактеров в организме возможно формирование **хронической формы**, которая характеризуется вялым течением, субфебрилитетом, прогрессирующим похудением. При обострениях могут развиваться органые поражения, как и при генерализованной форме.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией инфекция *Campylobacter* может быть более распространенной, может вызывать длительную или рецидивирующую

щую диарею, чаще ассоциироваться с бактериями и устойчивостью к антибиотикам.

Кампилобактерии могут выявляться при «диарее путешественников» среди жителей экономически развитых стран, посещающих регионы с высокой степенью циркуляции кампилобактерий среди населения. В различных регионах земного шара кампилобактериоз имеет свои особенности клинической симптоматики. Так, явления энтероколита и гемоколита с развитием инвазивной диареи дизентериеподобного течения в большей степени характерны для индустриально развитых стран европейского региона. Причем в клинике может быть абдоминальный болевой синдром столь выраженный, что требует исключения хирургической патологии или язвенного колита. Водянистый характер диареи с развитием эксикоза, напоминающий холеру, имеет место у жителей развивающихся стран (Африка, Азия, Латинская Америка).

**Атипичная (бессимптомная) форма.** Клинические симптомы болезни отсутствуют, но при серологическом обследовании выявляется нарастание титров специфических антител в крови.

**Стертая форма.** Симптомы заболевания кампилобактериоза слабо выражены и быстро проходят. Диагностируется эта форма преимущественно в эпидемических очагах.

Носительство кампилобактерий может быть реконвалесцентным (после перенесенного острого кампилобактериоза), транзиторным (выявляется у здоровых лиц в очагах инфекционных диарей), хроническим (более 3 месяцев).

Течение заболевания чаще острое. По тяжести течения выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Критериями тяжести при кампилобактериозе являются степень поражения ЖКТ и выраженность общеинфекционных симптомов, наличие осложнений.

Выздоровление обычно наступает через 1,5–2 недели, однако возможны рецидивы заболевания.

**Осложнения.** Они делятся на ранние и поздние. В острую фазу болезни (1–2-й день болезни) развивается синдром дегидратации, септический и гиповолемический шок, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром, кишечное кровотечение, аппендицит. Наиболее частыми ранними осложнениями кампилобактериоза являются реактивный панкреатит и паренхиматозный гепатит (на 1–2-й неделе болезни). Поздние осложнения кампилобактериоза развиваются через 3–8 недель от начала заболевания. Наиболее тяжелыми поздними осложнениями кампилобактериоза являются полинейропатии (синдром Гийена–Барре, острая моторная аксональная невропатия, синдром Миллера–Фишера).

Антигенное сходство между конкретными областями (концевым тетрасахаридом) липополисахарида *C. jejuni* и ганглиозидов человека (GM1) при-

вело к концепции молекулярной мимикрии. Эта концепция подразумевает совместное использование гомологичных эпитопов между бактериальными липополисахаридными и ганглиозидными поверхностными компонентами периферического нерва. Антитела, выработанные в ответ на *C. jejuni*, перекрестно реагируют на ганглиозиды и запускают синдром Гийена–Барре.

Острая моторная аксональная невропатия, или китайский паралитический синдром, характеризуется быстрым параличом с прогрессированием до тетраплегии и дыхательной недостаточностью и возникает у детей в северном Китае летом и осенью.

Синдром Миллера–Фишера характеризуется офтальмоплегией, арефлексией и мозжечковой атаксией.

Следующими по значимости являются асептические артриты, кардиты и кардиомиопатии, нефриты, узловатая эритема, возможно развитие синдрома Рейтера. После перенесенного кампилобактериоза вероятно формирование постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.

**Диагностика.** Клиническая диагностика кампилобактериоза затруднительна, т. к. для этого заболевания характерно многообразие клинических проявлений и отсутствие типичного симптомокомплекса. Количество лейкоцитов в гемограмме обычно находится в пределах референтного диапазона, однако может наблюдаться сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уровень аланинаминотрансферазы и СОЭ может быть слегка повышен. Другие лабораторные показатели находятся в пределах контрольных диапазонов. Клиническое течение инфекционного процесса при кампилобактериозе не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику с другими нозологическими формами ОКИ.

Диагностика проводится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, дополнительных методов обследования, направленных на определение ведущего в клинике синдрома и клинической формы заболевания, тяжести состояния пациента.

Лабораторная диагностика осуществляется микробиологическими методами, молекулярно-генетическими методами (ПЦР) и методами серологической диагностики.

Материалом для исследования при гастроинтестинальном кампилобактериозе служат фекалии. При генерализованных формах для исследования берется кровь, ликвор, гной и др.

Основным, надежным и наилучшим образом разработанным методом лабораторной диагностики кампилобактериоза является бактериологический метод исследования. Предположительный диагноз может быть поставлен путем исследования образцов кала с помощью темнопольного или фазово-контрастного микроскопа, который демонстрирует характерную подвижность, а также окраску стула по Граму, которая показывает формы

кампилобактерий (тонкие, короткие, изогнутые стержни). Эритроциты и нейтрофилы присутствуют в кале примерно у 75 % пациентов с энтероколитом. Бактериологический метод основан на выявлении живых микроорганизмов в исследуемом субстрате при посеве на специальные питательные среды, такие как Campy-BAP или Skirrow (содержат антибиотики, которые уменьшают появление других кишечных микроорганизмов), с последующей инкубацией в термостате при заданной температуре в микроаэрофильных условиях. Этот метод исследования обеспечивает постановку этиологического диагноза и контроль освобождения организма от возбудителя, является единственным методом при проведении дифференциальной диагностики кампилобактериоза с другими острыми кишечными инфекциями. Бактериологическое исследование с диагностической целью необходимо проводить в наиболее ранние сроки от начала заболевания и до начала антибиотикотерапии.

При отсутствии выделения возбудителя и при эпидемиологических исследованиях может быть проведена серологическая диагностика (ИФА для обнаружения антител к кампилобактериям), которая имеет вспомогательное значение. Диагностический рост антител обычно происходит после устранения клинических симптомов. Поскольку средняя продолжительность экскреции бактерий с калом в фазе выздоровления составляет менее 3 недель, серологическое тестирование может быть более чувствительным, чем культуральное, для диагностики недавней инфекции *C. jejuni* особенно при эпидемиологических исследованиях.

Исследование парных сывороток при кампилобактериозе не имеет большого диагностического значения, как при других ОКИ, т. к. отчетливое увеличение титров антител наблюдается только у одной трети пациентов.

В настоящее время одним из распространенных методов выявления кампилобактерий является метод экспресс-диагностики (ПЦР для обнаружения нуклеиновых кислот генома кампилобактерий). Повторный анализ исследования «случай-контроль», проведенного Liu с соавторами, показал, что заболеваемость *C. jejuni* была в два раза выше при выполнении количественной ПЦР в реальном времени, чем при использовании культурального метода или качественной ПЦР.

При сигмоидоскопии у пациентов с кампилобактерным колитом, проведенной в течение 5 дней от начала заболевания, выявляется гиперемированная слизистая оболочка прямой кишки с редкими мелкими афтозными язвами, при более позднем исследовании ( $\geq 7$  дней) отмечается гранулярность и гиперемия слизистой кишечника. Спектр гистологических данных в кишечном тракте варьирует от минимального отека с острыми и хроническими воспалительными клетками без застойных сосудов до умеренного воспаления и криптита с образованием абсцесса крипты.

**Лечение.** Терапия кампилобактериоза имеет общие подходы лечения ОКИ. В зависимости от клинической картины заболевания, типа диареи, степени выраженности симптомов выбирается метод лечения. Основой лечебных мероприятий является патогенетическая терапия, включающая диетотерапию, регидратацию (оральную и/или парентеральную), сорбенты, пробиотики и симптоматические средства (жаропонижающие, спазмолитики).

Большинство инфекций *C. jejuni*, как правило, легкие и самоограниченные. Коррекция электролитных нарушений и регидратация являются основой лечения энтерита, вызванного видами *Campylobacter*. Необходимость назначения antimикробных препаратов в неосложненных случаях остается спорной. Antимикробную терапию следует рассматривать у пациентов с ослабленным иммунитетом или у лиц с лихорадкой, усилением кровавой диареи или симптомами, которые длятся дольше 1 недели.

*C. jejuni* обычно чувствителен к эритромицину, азитромицину, гентамицину, тетрациклину и хлорамфениколу. В большинстве стран растет число сообщений об устойчивых штаммах к противомикробным препаратам, в том числе устойчивых к ципрофлоксацину и доксициклину.

В качестве этиотропных средств для лечения кампилобактериоза при инвазивном типе диареи рекомендованы в первую очередь макролиды (азитромицин, кларитромицин) с первых дней болезни, применение которых уменьшает срок течения болезни. Кроме того, у детей старше 8 лет может быть использован доксициклин. Для лечения генерализованных форм кампилобактериоза, резистентных к проводимой терапии, используют резервные препараты — карбапенемы. Длительность этиотропной терапии зависит от формы заболевания. При локализованных формах она составляет 3–5 дней, при генерализованных — не менее 14 дней.

Antимикробную терапию для всех пациентов с ослабленным иммунитетом и бактериемией, вызванной *C. jejuni*, следует выбирать на основании лабораторного теста на чувствительность. Начинают лечение гентамицином, имипенемом, цефалоспоридами III поколения или хлорамфениколом до тех пор, пока не будут получены результаты теста на чувствительность.

Поскольку инфекция, вызванная *C. fetus*, обычно носит системный характер, требуются внутривенные антибиотики. Аминогликозиды и карбапенемы обычно используются для эмпирического лечения. Альтернативные антибиотики для бактериемии, вызванной *C. fetus*, включают ампициллин, хлорамфеникол и цефалоспорины III поколения. Продолжительность терапии эмпирическая. Ципрофлоксацин и другие фторхинолоны могут быть альтернативой макролидам, но не рекомендуются пациентам моложе 18 лет.

Предлагаемые синергетические комбинации включают ампициллин с гентамицином и имипенем с гентамицином. Продолжительность терапии эмпирическая.

Пациенты с инфекцией ЦНС нуждаются в лечении в течение 2–3 недель цефалоспоридами III поколения, ампициллином или хлорамфениколом. Пациентам с эндоваскулярной инфекцией следует назначать гентамицин как препарат выбора в течение не менее 4 недель, альтернативой являются ампициллин или цефалоспорины III поколения.

**Профилактика.** Специфической профилактики кампилобактериоза не существует. Неспецифические меры включают комплекс мероприятий, направленных на профилактику инфекций с фекально-оральным механизмом передачи.

Пациенты с подозрением на кампилобактериоз подлежат госпитализации в организации здравоохранения по клиническим показаниям или изолируются в домашних условиях до полного выздоровления (в среднем на 7 дней). Эпидемиологическое обследование очага проводится с целью выявления источника возбудителя кампилобактериоза, контактных лиц, определения путей и факторов передачи возбудителя, а также условий, способствовавших возникновению очага, и разработки мероприятий по ликвидации очага.

Дети, переболевшие кампилобактериозом, посещающие детские общеобразовательные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, находящиеся в закрытых учреждениях с круглосуточным пребыванием, допускаются к посещению этих коллективов в случае клинического выздоровления и при отрицательном результате бактериологического обследования при выписке из стационара или лечения на дому, что подтверждается медицинской справкой о состоянии здоровья.

На лиц, контактных с больными кампилобактериозом, накладывается карантин до окончательного результата бактериологического исследования сроком не менее 7 дней.

## СТАФИЛОКОККОВЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

Стафилококковые инфекции остаются серьезной проблемой в педиатрии. Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) является важнейшим патогеном для человека, который способен вызывать более 100 нозологических форм от стафилодермий до септических эндокардитов и синдрома септического шока.

**Этиология.** Бактерии рода *Staphylococcus* включают 19 видов. Наибольшее значение в патологии человека имеют три вида стафилококка: золотистый (*S. aureus*), эпидермальный (*S. epidermidis*) и сапрофитный (*S. saprophyticus*). Стафилококки (грамположительные кокки) имеют шаровидную форму, располагаются обычно в виде гроздьев винограда. Стафилококки размножаются при температуре от 6,6 до 45 °С (оптимально 37 °С). Микробы резистентны

к высушиванию и действию солнечного света. Температуру 80 °С стафилококки выдерживают в течение 10 мин. В высушенном состоянии они сохраняются в течение 6 месяцев, в гное — 2–3 года, долго сохраняются на белье, игрушках, в пыли и пищевых продуктах.

Золотистый стафилококк включает 6 биоваров (А, В, С и др.). Патогенным для человека и основным возбудителем заболеваний является биовар типа А. Остальные типы биоваров патогенны для животных и птиц.

Стафилококки продуцируют токсины и ферменты (коагулаза, гиалуронидаза, фибринолизин, лецитиназа, ДНК-аза, протеиназа), имеющие наибольшее значение в патогенезе стафилококковой инфекции. Токсин, продуцируемый стафилококком, имеет 4 субстанции: альфа-, бета-, гамма- и дельта-гемолизины. Одним из решающих факторов патогенеза стафилококковых заболеваний является альфа-гемолизин — истинный экзотоксин. Золотистый стафилококк является условно-патогенным микроорганизмом. Он часто обнаруживается в составе кишечной микробиоты у детей.

Стафилококки быстро приобретают устойчивость к широко применяемым антибиотикам.

**Эпидемиология** схожа с эпидемиологией при других ОКИ, но с некоторым отличием.

Основным источником инфекции является человек — больной или бактерионоситель, на слизистой оболочке полости рта и носа которого локализуется стафилококк. Воздух помещений, предметы обихода инфицируются при кашле, чихании. Воздушно-капельным, пылевым или контактно-бытовым путем возбудитель попадает в организм ребенка. Передача возбудителя возможна также пищевым путем при употреблении инфицированной пищи. Наибольшую роль играют молочные и мясные продукты, кондитерские изделия с кремом, значительно реже встречаются заболевания, связанные с рыбными и овощными блюдами.

Среди большого разнообразия клинических форм стафилококковой инфекции часто встречается поражение ЖКТ. При этой локализации принято выделять токсикоинфекцию и поражения ЖКТ преимущественно в виде энтероколита, энтерита, возникающие в основном у детей раннего возраста.

### **СТАФИЛОКОККОВЫЕ ЭНТЕРИТЫ, ЭНТЕРОКОЛИТЫ**

Энтериты и энтероколиты могут быть первичными, входными воротами при которых является ЖКТ, где развивается патологический процесс, и вторичными, возникающими при проникновении стафилококка в кишечник из других очагов в организме.

Заболевают преимущественно дети раннего возраста, ослабленные предшествующими болезнями. При возникновении заболевания имеют

значение анатомо-физиологические особенности ЖКТ ребенка: легкая ранимость слизистой оболочки, недостаточная моторная, ферментативная активность и бактерицидность желудочного сока, секретов поджелудочной железы, желчи и др.

При стафилококковых энтеритах и энтероколитах заболевание протекает менее бурно и длительно, чем при токсикоинфекции. Стафилококки размножаются на слизистых оболочках кишечника и в лимфатических узлах. Ферменты, выделяемые стафилококком, способствуют проникновению возбудителя в ткани и генерализации процесса, особенно у ослабленных детей. При этом часто определяется бактериемия, в капиллярах могут возникнуть септические тромбы. Морфологическая картина в слизистой и подслизистой оболочках кишечника может быть разнообразной: от серозно-десквамативных (при более легком течении заболевания) до фибринозно-гнойных некротических изменений с последующим образованием язв (при нарастании тяжести заболевания). Патологический процесс при стафилококковой инфекции чаще возникает и более выражен в тонкой кишке (энтерит), но также может распространяться и на толстый кишечник (энтероколит). Язвенные энтериты и энтероколиты могут приводить к перфорации. Комплекс токсинов, ферментов, других продуктов жизнедеятельности стафилококков поступает в кровь, ЦНС, вызывая интоксикацию.

**Клиническая картина.** Первичные стафилококковые энтериты, энтероколиты чаще возникают в результате пищевого или контактно-бытового заражения, которое нередко происходит уже в роддоме (от матерей, медицинского персонала и др.). Заболевание протекает относительно доброкачественно, начало может быть как острым, так и постепенным. Нередко заболевание начинается с катаральных проявлений со стороны верхних дыхательных путей. На этом фоне учащается стул до 3–4 раз, реже до 8–10 раз в сутки. Испражнения необильные, полужидкой или жидкой консистенции, со слизью, иногда с прожилками крови, редко с примесью гноя. Язык обложен белым налетом. Живот умеренно вздут или же без изменений. Интоксикация невыражена: несколько снижен аппетит, может наблюдаться срыгивание, иногда рвота. Температура тела чаще субфебрильная, реже фебрильная.

Явления энтерита, энтероколита протекают длительно, затягиваются на недели и даже месяцы, особенно без соответствующего лечения. Стул нормализуется не ранее 3–4-й недели болезни. Субфебрильная температура сохраняется 1–2 недели. Дети становятся капризными, бледными, анемичными. Они худеют, но значительной потери веса не наблюдается. Заболевание может протекать с периодами улучшения.

При вторичном варианте энтерита, энтероколита, являющимся частью общей генерализованной стафилококковой инфекции, заболевание протекает значительно тяжелее. Морфологические изменения в кишечнике (некроти-

ческие, язвенные, фибринозные) тяжелые и распространенные. Поражение ЖКТ присоединяется к другим очагам стафилококковой инфекции (отит, пневмония, стафилодермия). Характерно повышение температуры тела до фебрильных цифр, появляются упорные срыгивания или рвота, стойкая анорексия, снижение массы тела, анемия. Дисфункция кишечника начинается постепенно. Стул учащается до 6–8, 8–10 раз в сутки, появляется примесь слизи, прожилки крови. Характерен энтероколит, в том числе и язвенно-некротический. В наиболее тяжелых случаях заболевание протекает с выраженными симптомами токсикоза и нередко эксикоза. Живот вздут, язык обложен, отмечается увеличение печени и селезенки. Интоксикация проявляется высокой температурой, рвотой, сердечно-сосудистой недостаточностью и другими симптомами.

После ликвидации воспалительных очагов происходит медленное выздоровление. В течение 2–3 недель может сохраняться субфебрилитет, в испражнениях длительно сохраняется примесь слизи. В периферической крови отмечается лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Критерием выздоровления является ликвидация всех этих изменений.

**Диагностика.** Для подтверждения этиологического диагноза решающее значение имеет бактериологическое исследование испражнений. Серологический метод исследования используют для выявления антител в сыворотке крови. С этой целью применяют реакцию агглютинации со стафилококковым диагностикумом (аутоштаммом). Диагностическим признаком считается титр агглютининов в реакции агглютинации 1 : 100 или нарастание титра специфических антител в 4 раза и более.

**Лечение.** Подходы к лечению (патогенетическая, регидратационная и другие виды терапии) стафилококковых энтеритов и энтероколитов общие для ОКИ. Основа лечения — проведение адекватной антибактериальной терапии. Из антибактериальных лекарственных средств предпочтительнее использование полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов III и IV поколения (цефтриаксон, цефатоксим, цефепим и др.), гликопептидов (ванкомицин). В нетяжелых случаях альтернативной терапией могут служить макролиды (азитромицин). Часто назначаются энтеросорбенты и длительными курсами пробиотики.

### **ПИЩЕВАЯ ТОКСИКОИНФЕКЦИЯ**

Наиболее частыми формами стафилококковой инфекции у детей старшего возраста являются гастрит и гастроэнтерит с алиментарным путем заражения (пищевая токсикоинфекция). Под воздействием стафилококков и их

токсинов при пищевой токсикоинфекции возникают острые воспалительные изменения, преимущественно в тонкой кишке.

Наблюдается некроз эпителия, инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек лимфоцитами с выраженным расстройством кровообращения (мелкие кровоизлияния, стазы, полнокровие). Течение заболевания, как правило, бурное, но изменения обычно быстро подвергаются обратному развитию, клинические проявления держатся несколько суток, летальные исходы редки.

**Клиническая картина.** Клинические проявления пищевой токсикоинфекции появляются после очень короткого инкубационного периода (2–5 ч). Заболевание начинается остро. Появляются резкие боли в эпигастральной области, многократная, часто неукротимая рвота, резкая слабость, головокружение. Температура тела преимущественно высокая (39–40 °С), кожа бледная, покрывается холодным потом. В наиболее тяжелых случаях могут быть патологические изменения со стороны нервной (судороги, нарушение сознания) и сердечно-сосудистой системы (акроцианоз, приглушение сердечных тонов, нитевидный пульс, снижение артериального давления). На коже может появляться геморрагическая сыпь. Живот обычно мягкий, болезненный в эпигастральной области.

Заболевание может протекать по гастритическому типу (с поражением только желудка) без нарушения характера стула. Но чаще у детей поражается и тонкий кишечник с расстройством стула (гастроэнтерит). Стул обильный, жидкий, водянистый, с небольшим количеством примеси слизи, зловонный, до 4–6 раз в сутки. Понос может появляться через несколько часов от начала заболевания, ему обычно предшествует рвота. В тяжелых случаях развивается токсикоз с дегидратацией. При проведении своевременной терапии явления интоксикации быстро проходят, температура снижается, рвота прекращается и через 1–2 дня самочувствие улучшается, стул нормализуется к концу первой недели, реже к концу второй недели.

У детей раннего возраста заболевание, протекающее по типу токсикоинфекции, имеет менее благоприятное течение. Возникает синдром токсической диспепсии или острейшего энтерита. Стул очень обильный, зловонный, мутный, серого цвета. Повышенная температура тела, кишечная дисфункция сохраняются длительно (до 2 недель и более).

Часто, собирая анамнез, удается установить одновременное заболевание нескольких членов семьи или группы лиц из одного коллектива после употребления одной и той же пищи, что помогает в диагностике. В целях верификации возбудителя пищевой токсикоинфекции необходимо проводить бактериологическое исследование промывных вод из желудка пациента.

## ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА

Термин «дисбактериоз» появился в литературе во второй половине 20-х годов прошлого века и стал основой для разработки наиболее эффективных рекомендаций по его лечению и профилактике (применение пре- и пробиотиков, иммунокорректоров и т. д.). Следует отметить, что зарубежные специалисты редко используют термин «дисбактериоз», чаще применяют такое понятие, как «избыточный бактериальный рост в кишечнике». Нет этого термина и в МКБ-10. Это можно объяснить тем, что дисбактериоз с современных позиций не является самостоятельной нозологической формой, а определен как результат обширной группы патологических состояний с нарушением соотношения микробных видов. В литературе можно встретить трактовку понятия «дисбиоз», что является более корректным, ведь происходит количественное изменение не только микробов, но и грибов, вирусов, простейших.

По словам Turnbaugh и его соавторов, мы делим пространство нашего тела примерно со 100 триллионами микроорганизмов, которые в совокупности известны как микробиота. Микробиота играет важную роль в здоровье и заболевании людей. Ее иногда называют «забытым органом» (А. М. О'Нара, F. Shanahan, 2006). В настоящее время понятие «микробиота человека» утратило свою актуальность. Современный уровень знаний позволяет выражаться более корректно. Все чаще понятие «микробиота» заменяют термином «микробиом» (наряду с «микробиомом»), подчеркивая, что бактерии (и грибы, и вирусы, и простейшие) никак к флоре, т. е. миру растений, не относятся. В организме находится не просто набор бактерий, а настоящий биом — микробиом.

**Микробиом** — коллективные гены, ответственные за формирование микробиоты различных локализаций.

**Микробиота** — набор микроорганизмов определенной локализации.

**Виром** — полный набор генов вирусов в определенной локализации.

**Микобиом** — полный набор генов грибов в определенной локализации.

Но если биом с точки зрения экологов представляет собой крупную экосистему, то наше тело — это место обитания многочисленной популяции микроорганизмов, своего рода микробная экосистема, характеризующаяся своей генетической регуляцией и сложными взаимодействиями, чутко реагирующая на влияние факторов внешней и внутренней среды. Она настолько уникальна, что в мире не найдется двух людей с идентичным микробиомом.

В совокупности микробные сообщества, которые находятся в теле и на теле человека, составляют нашу микробиоту, и гены, которые они кодируют, известны как наш микробиом. Это сложное сообщество содержит и

бактерии, и эукариоты, и вирусы, которые взаимодействуют друг с другом и с хозяином, оказывая значительное влияние на здоровье и физиологию человека. Только небольшое их число может быть культивировано, несмотря на возможности высокопроизводительного секвенирования спектра известных микробов. Большинство вирусных последовательностей, которые в настоящее время идентифицируются у млекопитающих, являются новыми, что позволяет предположить разнообразие человеческого вирома.

Недавнее развитие высокопроизводительных технологий секвенирования следующего поколения расширило нашу способность характеризовать микробиом человека при различных состояниях здоровья. Понимание того, что наш генетический «ландшафт» представляет собой совокупность генов, встроенных в наш собственный геном, а также в геномы нашей микробиоты, привело к появлению многочисленных проектов по микробиому по всему миру. Крупномасштабные проекты, такие как «Микробиом человека» (The human microbiome project — HMP), были инициированы для характеристики микробиома здорового человека. Также проводятся исследования для изучения вероятных заболеваний, связанных с микробиомом, и предпринимаются усилия, чтобы понять, как микробиом меняется в зависимости от образа жизни, генетики, возраста, питания, лекарств и окружающей среды (Turnbaugh et al., 2006; Blaser et al., 2008, Garrett et al., 2010; Castellarin et al., 2011, Wang et al., 2011; Kostic et al., 2012; Li et al., 2014; Falony et al., 2016; Жернакова и др., 2016). Только недавно были предприняты некоторые национальные и международные инициативы для характеристики микробиома человека в различных этнических популяциях. Эти исследования показали значительные различия в составе микробиома у здоровых людей из разных расовых и этнических категорий.

Микробиомы также различаются от человека к человеку. «Когда вы смотрите на общие активные микробиомы между двумя здоровыми людьми, даже если они живут в одном городе, вы видите огромное количество разногласий в их микробиоме», — сказал Rob Knight, профессор педиатрии, компьютерных наук и инженерии Калифорнийского университета в Сан-Диего. Этот эксперт по микробиому человека отмечает, что изменчивость в микробиоме кишечника помогает объяснить, почему люди по-разному реагируют на одни и те же продукты. «Хороши или плохи помидоры для вас, полезен для вас рис больше, чем мороженое и так далее, объясняется вашим микробиомом», — говорит он.

Уникальность микробного сообщества каждого человека, по-видимому, стабильна во времени (по отношению к населению в целом), что может быть еще одной особенностью человеческого микробиома, специфически связанного со здоровьем. Это постоянство сохраняется при условии постоянства диеты, заболеваний и факторов окружающей среды. Понимание этого яв-

ляется важным шагом в обеспечении возможности прогнозирования болезненных состояний и разработки методов лечения для устранения дисбиоза (дисбаланса в микробном сообществе). Примером могут служить успехи в лечении *C. difficile* (инфекции). Теперь пациенты могут получать фекальные трансплантаты от донора со здоровым микробиомом, чтобы «перезагрузить» свое внутреннее сообщество и собственно выздороветь.

Исследования микробиома человека показали, что даже здоровые люди заметно отличаются по микробам, которые занимают места обитания, такие как кишечник, кожа, дыхательные пути и урогенитальный тракт. Многие из этого разнообразия остаются необъяснимым, хотя многочисленные исследования показывают, что на формирование микробиома оказывают влияние диета, окружающая среда, генетика хозяина и раннее воздействие микробов. Для жителей мегаполисов США или европейских стран характерны городская индустриальная жизнь, изысканная высокобелковая диета с высоким содержанием белка, улучшенные санитарно-гигиенические методы и привычное использование антибиотиков и других лекарств.

**Основные представители микробиома.** Микробиом в нашем организме распределен неравномерно, по его топографии и видовому составу принято различать микробиом кожи, полости рта, дыхательных путей, урогенитального тракта и кишечника. Микробиомы кишечника, полости рта и кожи являются наиболее разнообразными, в то время как микробиомы дыхательных путей и урогенитального тракта менее вариабельны. Микробы, которые колонизируются в нескольких нишах в нашей ротовой полости после рождения, и образуют устойчивую экосистему, которую называют оральным микробиомом. Известно, что такие заболевания, как периодонтит, кариес и даже рак, связаны с дисбалансом в составе микробиома полости рта. По данным исследований (Robinson et al., 2010), оральные бактериальные сообщества у отдельных людей более сходны, чем бактериальные сообщества кожи и рта у одного и того же человека. На каждом участке тела также имеется значительная межиндивидуальная изменчивость.

Наиболее крупным микробиомом нашего тела является, несомненно, кишечный. Он изучен лучше других бактериальных сообществ человека, и многолетние исследования показали, что именно он в большей степени влияет на здоровье своего носителя. Микробное сообщество кишечника представляет собой мощную систему, состоящую более чем из 1000 видов бактерий и  $10^{14}$  клеток, необходимых для гомеостаза кишечника и поддержания общего здоровья индивидов. Биомасса кишечных бактерий у взрослого человека может достигать 1,5–3 кг.

Плотность кишечной микробиоты возрастает, начиная с дистальных отделов тонкого кишечника в направлении к толстой кишке, где составляет около 70 % всех микроорганизмов, населяющих организм человека. Несмотря

на большое разнообразие видов микроорганизмов в составе микробиоты, 90 % их представителей принадлежит к четырем типам бактерий: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria (рисунок). Наибольшую плотность микробиоты в толстом кишечнике составляют типы Firmicutes и Bacteroidetes. Actinobacteria и Proteobacteria всегда присутствуют в составе микробиоты кишечника, но в относительно невысоком содержании.

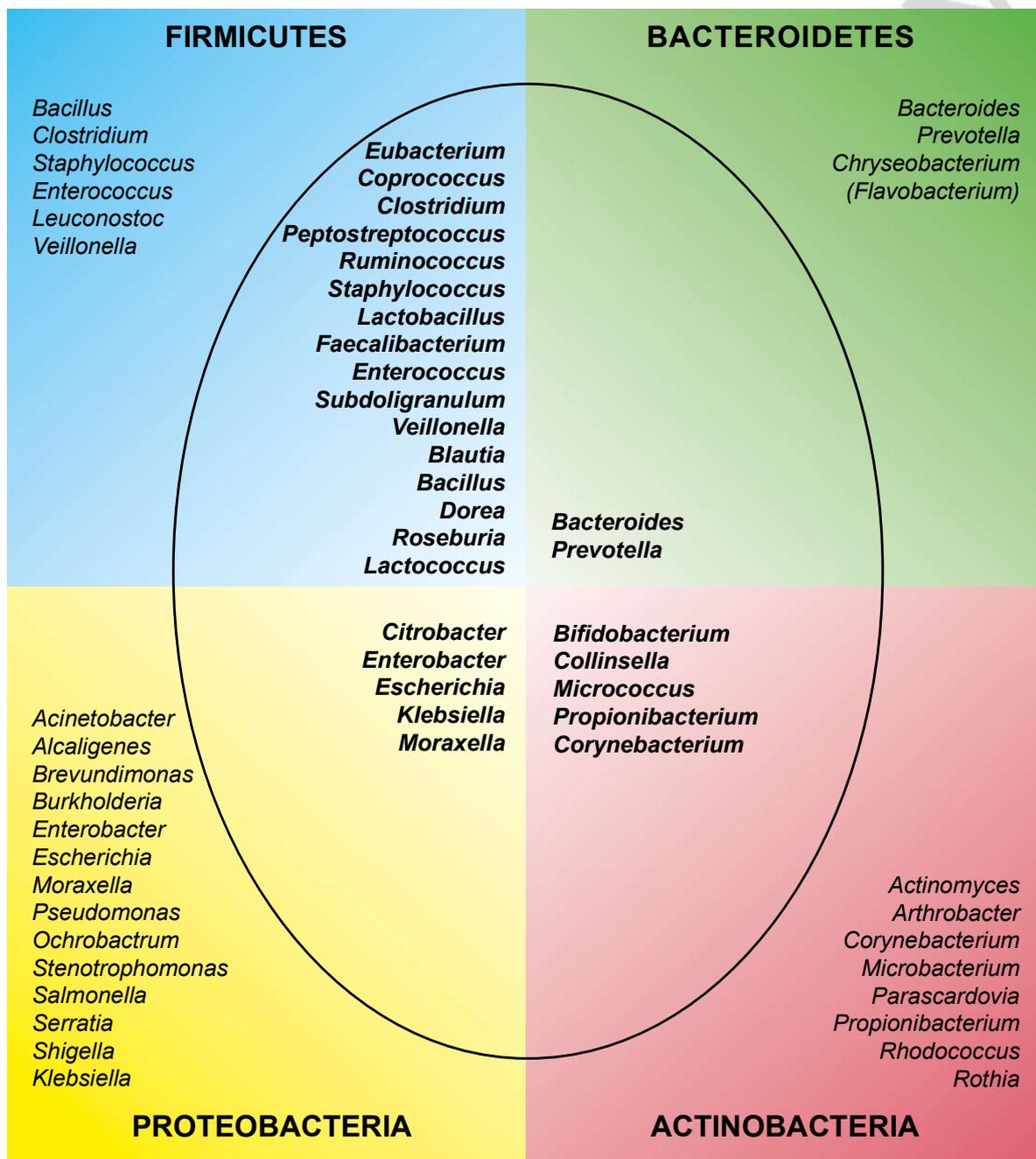


Рис. Четыре типа микроорганизмов, преобладающих в микробиоте человека (в центре — основные представители нормальной микробиоты, на периферии — условно-патогенные)

Тип *Firmicutes* представлен как облигатными, так и факультативными анаэробными бактериями. В состав типа *Firmicutes* входит класс *Bacilli*, который включает вид *Bacillales* (род *Bacillus*, род *Staphylococcus*), вид *Lactobacillales* (род *Enterococcus*, род *Lactobacillus*, род *Streptococcus*), а также класс *Clostridia*. Большинство представителей этого типа являются грамположительными бактериями, способными формировать эндоспоры. В составе типа *Firmicutes* одним из клинически значимых является класс *Clostridia*. В связи с высокой гетерогенностью этот класс разделен на кластеры. У представителей кластеров *Clostridium XIVa* и *IV* выявлены полезные микроорганизмы, принимающие участие в реализации функций ЖКТ человека. Эти бактерии концентрируются в складках слизистой оболочки кишечника, продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК, например бутират), поддерживая и регулируя функции кишечного эпителия. Кроме того, они поддерживают локальный иммунный гомеостаз кишечника, привлекая регуляторные Т-лимфоциты толстого кишечника. Представители кластера *Clostridium I* (*C. perfringens*, *C. tetani*) и *Clostridium XI* (*C. difficile*) являются патогенами и способны вызывать инфекционные заболевания человека. Так, например, *C. difficile* способны нарушать эпителиальный барьер кишечника, повреждая эпителиальные клетки и приводя к инвазивным формам инфекции.

В состав типа *Firmicutes* входит класс *Bacilli*, представителями которого являются кислородоустойчивые бактерии *Enterococcus spp.* и *Streptococcus spp.* Они определяются в кишечнике в небольшом количестве, но при различных патологических состояниях могут избыточно размножаться.

Тип *Bacteroidetes* представлен как аэробными, так и анаэробными неспорообразующими грамотрицательными облигатными бактериями, которые колонизируют практически все пространство кишечника. Одним из преобладающих в данном таксономическом типе является род *Bacteroides*, в меньшем количестве представлен род *Prevotella*. *Bacteroides* разлагают сложные полисахариды до КЦЖК (ацетат, пропионат, бутират), которые реабсорбируются и вовлекаются в биохимические энергетические процессы организма человека. КЦЖК также участвуют в регулировке дифференциации эпителиальных клеток кишечника, созревании и стимуляции иммунной системы, а также ряда других важных биологических процессов. При резком повышении относительной плотности в просвете кишечника некоторые представители рода *Bacteroides* приобретают патогенные свойства. Так, например, *B. fragilis* кроме благоприятного влияния на развитие иммунной системы могут вызывать инфекционные осложнения, такие как интраабдоминальные абсцессы и инфекции кровотока, особенно у пациентов с нарушенной барьерной функцией слизистой оболочки кишечника. Кроме того, энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* продуцируют токсин, который вызывает колит.

Тип *Actinobacteria* включает как аэробные, так и анаэробные грамположительные бактерии. К этому типу относятся *Bifidobacteria* spp., которые содержатся в кишечнике в наибольшем количестве. Отдельные виды в пределах этого рода, такие как *B. longum*, имеют пробиотические функции, обеспечивая защиту от кишечных патогенов.

Тип *Proteobacteria* включает широкий спектр грамотрицательных микроорганизмов. Представители этого типа являются факультативными анаэробами. В состав *Proteobacteria* входит семейство *Enterobacteriaceae*, включающее многих возбудителей инфекционных заболеваний (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Helicobacter* и др.), которые обычно находятся в микробиоме в низком количестве, но на фоне антибиотикотерапии и при некоторых заболеваниях способны чрезмерно размножиться.

В микробиоте кишечника, как правило, преобладают бактерии и, в частности, представители типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Хотя существует огромный диапазон вариаций таксонов, присутствующих в кишечнике, и межиндивидуальной изменчивости микробного состава. Было высказано предположение, что микробиота большинства особей может быть разделена на один из трех вариантов или «энтеротипов» на основе доминирующих родов (*Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus*).

Так, например, у американцев, японцев, корейцев и китайцев в кишечной микробиоте выявлено высокое содержание *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. В исследованиях Nam с соавторами (2011), Nishijima с соавторами (2016) было показано, что среди кишечных микроорганизмов у японцев преобладали бактерии родов *Bifidobacterium* и *Clostridium*, у китайцев — рода *Bacteroides*, у корейцев — родов *Prevotella* и *Faecalibacterium*. Было показано преобладание рода *Prevotella* у жителей Малави, Венесуэлы и Перу; рода *Bacteroides* — у населения США, Китая, Дании, Испании и Франции; рода *Eubacteria* — в России; рода *Clostridium* — в Швеции, рода *Blautia* — в Австрии. Роды *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Veillonellae* доминировали в микробиоме кишечника здоровых людей из Нидерландов.

Такое отличие микробиоты некоторые исследователи объясняют влиянием на кишечный микробиом диеты. Например, в одном наблюдении было доказано, что гены порфираназы и агаразы, специфичные для кишечного микробиома японцев, отсутствуют у населения стран Западной Европы. Предполагается, что эти гены могли быть приобретены кишечными бактериями японцев от бактерий морских водорослей, которые являются основой японской диеты. Наличие паразитов в кишечнике также, вероятно, влияет на разнообразие кишечной экосистемы, что потенциально может способствовать взаимодействию между иммунной системой хозяина, кишечным микробиомом и кишечными паразитами. Считается, что с дисбиозом кишечной микробиоты связаны многочисленные метаболические и воспалительные

нарушения, такие как ожирение, диабет, аллергия и т. д. Обнаружено, что растущее разнообразие болезненных состояний и расстройств коррелирует с микробиотой хозяина, включая восприимчивость к гриппу (Ichinohe et al., 2011), передачу ретровирусов (Kane et al., 2011), а также рак толстой кишки (Kostic et al., 2011), аутоиммунную демиелинизацию (Kostic et al., 2011) и даже поведение человека (Heijtz et al., 2011).

Исследования, проведенные на микробиоме человека, до настоящего времени выявили некоторые общие тенденции, наблюдаемые в изменениях микроэкологии в различных средах обитания организма в разных странах/популяциях по всему миру. Вероятно, произошло постепенное изменение структуры общего состава и уменьшение разнообразия микробиома человека, особенно в микробиоте кишечника, за всю историю человечества (от первобытного строя с добыванием пищи, через развитие сельского хозяйства и последующей индустриальной городской жизнью). Вопрос о том, является ли изменение по этническому признаку отражением генетики или окружающей среды, остается до настоящего времени нерешенным.

Таким образом, связь состава микробиома с различными заболеваниями, популяционные различия в микробном разнообразии у здоровых людей должны рассматриваться и использоваться для определения биомаркеров на основе микробиома для конкретных заболеваний.

**Формирование микробиома.** Еще до недавнего времени считалось, что плод в утробе матери полностью огражден от контакта с миром микроорганизмов, т. е. человек рождается полностью стерильным, а его «заселение» бактериями происходит позже. Но появились данные о том, что первые «колонизаторы» осваивают организм человека еще до его рождения. Они обычно являются аэротолерантными, т. к. кишечник изначально содержит кислород, а в последующем замещаются анаэробами, которые типичны для микробиоты кишечника взрослого человека. Разнообразие как бактерий, так и вирусов в кишечнике у младенцев изначально очень мало, а затем возрастает в результате раннего развития. В ряде исследований было показано, что в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и первичном кале (меконии) присутствуют бактерии родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus*, а у недоношенных младенцев находятся следы *Enterobacter*, *Enterococcus* (в меньшей степени, чем у доношенных), *Lactobacillus*, *Photorhabdus* и *Tannerella*.

Но все же по-настоящему серьезный контакт с миром микроорганизмов происходит после рождения, и во многом от того, как пройдет эта встреча, зависит будущее здоровье человека. Колонизация кишечника у здоровых детей проходит четыре последовательные временные фазы. На 1-м этапе постнатального «заселения» бактериями (3-й день жизни – 3-й месяц) микробиом кишечника у детей содержит ограниченный набор представителей *Firmicutes*.

На 2-м этапе (3–6 месяцев) увеличивается количество Actinobacteria и Proteobacteria, а видовой состав Firmicutes отличается от первоначального. Третий этап (5–9 месяцев) соответствует введению прикорма ребенку. На этом этапе происходит увеличение количества Bacteroidetes и продолжается на 4-м этапе (1,5–2 года). Конкретные представители типа Bacteroidetes в микробиоме кишечника ребенка отличаются между этими двумя этапами.

Окончательно формируется микробиом ребенка, приближаясь к состоянию, подобному взрослому, и полностью напоминает микробиоту взрослого человека в возрасте 2,5–3 лет. В то же время иммунная система «учится» различать комменсальные и патогенные бактерии. На структуру микробиома между 3-м и 4-м периодами могут влиять различные факторы внешней среды: исключение грудного молока, введение молочных смесей и продуктов питания со взрослого стола, первый контакт с антибиотиками и др. Изменения претерпевает и виром, как показало одно исследование. Большинство вирусных последовательностей (56 %), обнаруженных на первой неделе жизни новорожденного, уже отсутствовали после второй недели жизни, и качественное и количественное разнообразие быстро расширилось в течение первых 3 месяцев. Это контрастирует со стабильностью, наблюдаемой у взрослых, где 95 % вирусных типов сохраняются во времени. В целом это говорит о том, что младенец преимущественно приобретает эти вирусные частицы посредством контакта с окружающей средой и матерью.

В зрелом возрасте достигается относительно стабильный состав микробиоты кишечника (но разный у разных людей), в котором преобладают Bacteroidetes и Firmicutes. Как только микробиота достигает зрелости, она остается в основном стабильной до старости. Консорциум ELDERMET изучил микробиоту пожилых людей, обнаружив характерный состав, отличный от состава молодых людей, особенно в пропорциях Bacteroides spp. и Clostridium spp. Изменчивость в составе микробиома в этой возрастной группе выше, чем у взрослых, что может быть связано с более широким спектром заболеваний, связанных с возрастом, и последующим использованием лекарств для их лечения.

По данным исследований, характер родоразрешения также влияет на состав микробиома младенца. Первое, с чем сталкивается ребенок, микробный мир родовых путей его матери. У небеременных женщин идентифицировано шесть видов лактобактерий, исходя из соотношения которых выделяют, по крайней мере, пять качественно различных типов микробиома влагалища. В четырех из них, характерных, как правило, для представительниц европейских и азиатских народов, преобладают следующие представители рода Lactobacillus: L. crispatus (I тип микробиома), L. gasseri (II тип микробиома), L. iners (III тип микробиома), L. jensenii (V тип микробиома). IV тип микробиома часто встречается у африканских и латиноамериканских женщин и

характеризуется низким уровнем *Lactobacillus spp.* и большим числом анаэробных бактерий.

Интересно, что женщины, имеющие IV тип микробиома влагалища, более склонны к развитию специфических и неспецифических воспалительных гинекологических заболеваний, в том числе и ВИЧ-инфекции. Этот феномен связан со снижением количества *Lactobacillus spp.*, которые в норме создают неблагоприятную для патогенов кислую среду.

При беременности из-за изменения pH влагалища бактериальное разнообразие уменьшается, но повышается стабильность состава микробиоты. Как правило, в этот период в микробиоме преобладают *L. crispatus* и *L. iners*. Количественное превосходство этих видов подчеркивает их важность для поддержания здоровой среды родовых путей. У европейских и азиатских женщин во время беременности могут происходить сдвиги между типами микробиомов, но, как правило, они редко переходят к IV типу. Таким образом, в зависимости от особенностей микробиоты влагалища матери ребенок начинает свою жизнь со «знакомства» с определенным видовым набором микроорганизмов, что подчеркивает важность исследований микробиомов различных групп населения.

Покидая родовые пути естественным образом, доношенный новорожденный в небольших количествах заглатывает представителей вагинальной и кишечной микробиоты матери. В основном это бактерии родов *Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus*. Если же родоразрешение происходит путем кесарева сечения, одними из первых колонизируют организм новорожденного представители кожных микробиомов матери и медицинского персонала, в основном бактерии родов *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus*. У таких младенцев отмечают замедление «заселения» кишечника *Bacteroidetes* и низкое бактериальное разнообразие в течение первых двух лет жизни. Однако с четырех месяцев различия в бактериальном разнообразии с естественно рожденными детьми начинают стираться и к 12 месяцам практически исчезают.

Не менее важным фактором в формировании микробиома новорожденного является характер питания. Грудное молоко — оптимально сбалансированная пища для младенца, обеспечивающая его нормальное развитие. Как известно, в первые дни жизни именно оно защищает ребенка от инфекционных болезней и способствует снижению смертности от них за счет содержания множества иммунных факторов. И, несомненно, грудное молоко способствует формированию здорового микробиома.

Независимо от того, материнское или донорское грудное молоко используется для вскармливания, у каждого младенца формируется свой особый микробиом. У детей, вскармливаемых грудным молоком, преобладает род *Bifidobacterium*, который составляет 60–90 % от общей микробиоты. Заслуга

в этом принадлежит олигосахаридам грудного молока. В составе женского молока около 8 % отведено перевариваемым олигосахаридам — пребиотикам, поддерживающим рост *Bifidobacterium longum subsp. infantis* (составляют 99 % всех *B. longum*). При этом их профиль у каждой женщины уникален, что обеспечивает в свою очередь индивидуальность младенческого микробиома. После прекращения вскармливания грудным молоком микробиота кишечника у ребенка постепенно изменяется и доля бифидобактерий уменьшается. При этом увеличивается содержание бактерий группы Firmicutes и Bacteroidetes phyla, которые способны утилизировать сложные растительные полисахариды. При введении молочной смеси также изменяется микробиота с увеличением количества *Bifidobacterium adolescentis*, обычно ассоциированных со взрослыми, до 10 % и снижением количества *Bifidobacterium longum subsp. infantis*. Метагеномный анализ показал, как микробиом обогащается в раннем возрасте генами, чтобы облегчить использование лактата, когда в рационе ребенка используется грудное молоко и молочная смесь.

В 2011 г. ученые из США обнаружили девять таксономических единиц бактерий в образцах молока от 16 женщин. Установив тем самым, что микробный состав молока чрезвычайно разнообразен, они предложили концепцию ядра микробиома женского молока. В дальнейшем стало ясно, что микробиом изменяется в течение всего периода лактации. Так, в молозиве преобладают бактерии родов *Weissella*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Lactococcus*, а в молоке, вырабатываемом в первые шесть месяцев после родов, видимо, из-за частого контакта с обитателями полости рта младенца происходит смещение в сторону *Veillonella*, *Leptotrichia* и *Prevotella*. Микробиота кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, обогащена видами, относящимися к Clostridia, которые распространены у взрослых, такими как *Roseburia*, *Clostrium* и *Anaerostipes*. Напротив, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* по-прежнему преобладают в кишечной микробиоте детей в возрасте 12 месяцев, кормящихся грудным молоком.

Таким образом, грудное вскармливание играет важную роль в формировании и преобладании кишечных микробных сообществ в течение первого года жизни, при этом считается, что прекращение грудного вскармливания, а не введение твердой пищи, является основным фактором развития микробиоты у взрослых.

**Функции микробиома.** Одной из важнейших функций микробиоты является ее участие в формировании колонизационной резистентности, которая обеспечивается рядом факторов, основным из которых является конкуренция с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Отдельные виды бактерий обладают пробиотическими функциями за счет способности избирательно подавлять жизнедеятельность многих кишечных патогенов с помощью не только прямой конкуренции, но и выработки бакте-

риоцинов (микробных пептидов) и способности создания высокой пристеночной концентрации вблизи кишечного эпителия.

Многочисленные исследования подтверждают важную роль кишечной микробиоты в развитии иммунной защиты. Так, бактерии за счет симбиотических взаимоотношений с эпителиальными и иммунными структурами кишечника фактически активируют иммунную систему хозяина. Наша иммунная система, и особенно иммунная система слизистых оболочек, разработала сложную связь с микробиотой. В частности, IgA играет фундаментальную роль в иммунитете слизистых, т. к. он индуцируется в ответ на колонизацию специфическими комменсальными бактериями для защиты поверхности слизистой оболочки. Врожденная иммунная система распознает общие, связанные с микробами молекулярные структуры, которые присутствуют в различных линиях бактерий, таких как компоненты бактериальной клеточной стенки (липополисахарид и пептидогликан) и флагеллин. Toll-подобные рецепторы (TLR — Toll-like receptor) хозяин использует для распознавания таких антигенов. Когда TLR отсутствуют или мутируют, иммунная система кишечника и слизистой оболочки не формируется нормально. Комменсальные бактерии, по-видимому, играют важную роль и в подавлении воспалительного ответа и развитии иммунологической толерантности, и это взаимодействие также происходит через TLR. Адаптивная иммунная система тоже запрограммирована комменсальной микробиотой, которая влияет на дифференциацию популяций Т-клеток. Было установлено, что взаимодействие рецепторов энтероцитов и иммунных клеток кишечника с антигенами микроорганизмов вызывает естественную, самоограничивающуюся воспалительную реакцию. Таким способом механизмы врожденного иммунного ответа позволяют предотвратить проникновение патогенов через эпителиальный барьер кишечника, при этом отличая их от безвредных симбионтов. Когда ребенок покидает утробу матери, происходит контакт с огромным количеством бактерий. И для того чтобы избежать непрерывной воспалительной реакции в ответ на колонизацию кишечника, снижается экспрессия TLR2- и TLR4-рецепторов. К сожалению, у детей, появившихся на свет раньше срока, описанные механизмы еще незрелые, что часто приводит к развитию некротического энтероколита.

Микробиота участвует в сборе и хранении энергии, а также в различных метаболических процессах, таких как ферментация и усвоение непереваренных углеводов, биодegradация ряда неперевариваемых полисахаридов, синтез незаменимых аминокислот и витаминов (витаминов группы В, витамина К, D, фолиевой и никотиновой кислот), а также детоксикации ксенобиотиков с помощью ферментов системы цитохром Р450, которые синтезируются в кишечнике и печени. Кроме того, сбалансированная кишечная микробиота контролирует экспансию жировой ткани и плотность костной ткани, а также раз-

витие мозга и поведение человека. Некоторые бактерии, например *C. jejuni*, попадающие в ЖКТ, могут негативно влиять на функции мозга и поведение человека.

Исключительно важную роль микробиота играет в поддержании постоянства биохимической и биологической среды пищеварительного аппарата, обеспечивая его нормальное функционирование. Установлено, что некоторые полезные представители кластера *Clostridium* концентрируются в складках слизистой оболочки кишечника, поддерживая и регулируя функции кишечного эпителия. Микробиота участвует в обменных процессах, влияет на газообмен, метаболизм железа, регулирует pH внутренней среды организма.

**Влияние антибиотиков на микробиоту.** Хотя микробиота, как правило, стабильна у людей с течением времени, ее состав может быть изменен из-за внешних воздействий. Помимо генетических факторов, характера родоразрешения и вскармливания, на формирование микробиома и иммунитета у новорожденного в той или иной мере оказывают влияние особенности питания, факторы окружающей среды и прием антибиотиков. Антибиотики сильно воздействуют на микробиоту, и их чрезмерное использование связано с увеличением количества устойчивых к антибиотикам патогенов. В настоящее время имеются убедительные доказательства серьезных изменений микробиоты после лечения антибиотиками. Было обнаружено, что отдельные антибиотики, достигшие кишечника, оказывают совершенно разное влияние на плотность и разнообразие микробиома. Хотя конкретные пораженные виды бактерий различаются у разных людей, некоторые из них не восстанавливаются даже спустя месяцы после лечения, и, как правило, у этих пациентов нет разнообразия бактерий. По мере того как сформированное сообщество кишечных бактерий перестраивается после лечения антибиотиками, снижается колонизационная устойчивость, что позволяет чужеродным микробам, подавив рост комменсальных бактерий, вызывать изменения в структуре микробиоты, приводя к различным болезненным состояниям. Поскольку между многими заболеваниями и дисбиозом наблюдается четкая корреляция, резкое увеличение числа аутоиммунных заболеваний в последние годы может быть связано с широким использованием антибиотиков.

Предполагается, что повторное использование антибиотиков у людей увеличивает запас генов, устойчивых к антибиотикам, в нашем собственном микробиоме. Микробиота кишечника человека является резервуаром для генов устойчивости к антибиотикам, который называют резистом (Gerard D. Wright). Есть исследования, показывающие присутствие генов устойчивости к антибиотикам уже в микробиоме новорожденного, а также приобретение генов резистентности без приема антибиотиков во время путешествий в другие страны и континенты.

**Диагностика. Бактериологический метод** — получение чистых культур бактерий, их идентификация с помощью биохимических, физических, молекулярно-биологических методов. В настоящее время классические микробиологические (культуральные) методы для исследования микробиоты человека являются несостоятельными, т. к. они не отражают реального состава и плотности микробиоты. Это вводит в заблуждение врачей и пациентов и приводит к беспочвенным назначениям антибиотиков и других лекарственных средств.

**Масс-спектрометрия** — метод идентификации молекул путем измерения отношения их массы к заряду в ионизированном состоянии. Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров разработан в России группой исследователей во главе с профессором Г. А. Осиповым. В основе этого метода лежит определение присутствия молекулярных признаков микроорганизмов из числа их клеточных липидов (высших жирных кислот, альдегидов, спиртов) в анализируемой пробе селективным методом газовой хроматографии (масс-спектрометрии).

Однако сегодня одним из наиболее перспективных направлений исследований является изучение набора генов, ответственных за формирование микробиоты различных локализаций, в том числе и кишечника. Современные методы, в которых предпринимаются попытки определить состав микробиоты кишечника здорового взрослого человека, — методы параллельного секвенирования огромного количества короткоцепочечных фрагментов ДНК (секвенирование нового поколения).

**Секвенирование** — общее название физико-химических методов определения аминокислотных остатков в белках и последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах. Метагеномное (полногеномное) секвенирование методом дробовика — метод секвенирования множества фрагментов ДНК организма, на основе которых восстанавливается исходная последовательность цепи. Секвенирование гена 16S рРНК — метод идентификации микроорганизмов на основе секвенирования переменных зон высококонсервативного бактериального гена 16S рРНК.

**Коррекция дисбиоза.** В последние годы получено много убедительных доказательств, что определенные болезненные состояния коррелируют с дисбалансом в микробиоте кишечника. На сегодня это позволяет сформулировать концепцию терапевтической манипуляции с микробиотой для предупреждения заболеваний или борьбы с ними.

Восстановление здорового микробного сообщества путем **трансплантации кишечной микробиоты** доказало свою эффективность в лечении некоторых заболеваний. Фекальная трансплантация от здорового к больному человеку может помочь в восстановлении микробного баланса в кишечнике после употребления антибиотиков или при борьбе с кишечной инфекцией, вы-

званной *C. difficile*. Однако определение того, как облегчить трансплантацию, какие доноры более совместимы с пациентом или какие риски могут быть связаны с этой процедурой, остается открытой проблемой в этой области.

Одним из первых шагов является **коррекция питания**, обеспечение его сбалансированности с учетом возраста и нарушенных моторных или секреторных функций ЖКТ. Важным является рациональное вскармливание детей первого года жизни, которое не только обеспечивает организм энергетическими и пластическими веществами, но и позволяет сформировать разнообразное и полноценное микробное сообщество кишечника. Так, например, L. Geurts с соавторами описал влияние на микробиоту кишечника различных неперевариваемых в проксимальных отделах ЖКТ компонентов пищи (пребиотиков), но ферментирующихся микроорганизмами дистальных отделов толстого кишечника.

*Пребиотики* — это компоненты пищи, которые благоприятно действуют на селективную стимуляцию роста и/или активности одного или нескольких видов бактерий, находящихся в толстом кишечнике. Пребиотики состоят из олигосахаридов или полисахаридов короткой цепи. К ним относят фруктаны, арабиноксиланы, хитиновые глюканы и др. Фруктаны в значимых количествах содержатся в ядрах очень молодого ячменя, топинамбуре, чесноке, луке. Олигосахариды, содержащиеся в молоке, трансформируются кишечной микробиотой в КЦЖК и способствуют размножению ряда синантропных бактерий в толстой кишке. Так, инулин стимулирует рост бифидобактерий. Содержатся пребиотики также в хлебе, фасоли, горохе, бананах.

*Пробиотики* — это живые микроорганизмы (лекарственные средства, включающие бифидобактерии и лактобактерии), которые при их применении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина (определение дано рабочей группой ВОЗ, 2002).

*Синбиотики* — препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков.

Отдельно стоит сказать о пробиотиках и пребиотиках, которыми обогащены смеси для искусственного вскармливания. Так, вследствие некоторых метаанализов была обнаружена эффективность применения смеси в терапии атопического дерматита, в то время как другие методы не выявили существенного влияния этих смесей на детей младше 12 месяцев. Была проведена оценка воздействия самых популярных пробиотических добавок в детском питании (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium* spp., *L. reuteri*) на колики у младенцев. После трех недель их применения в кишечнике новорожденных увеличивалось количество лактобацилл и уменьшалось содержание кишечной палочки. Однако на сегодняшний день большинство исследований показывает, что пре- или пробиотики значительно не влияют на качественный и количественный состав микробиома кишечника.

Существует множество видов пробиотических продуктов, доступных на рынке в виде лекарственных средств, безрецептурных продуктов или в качестве пищевых добавок.

Использование пробиотиков в педиатрической практике — до сих пор спорный момент, хотя их влияние на различные заболевания у детей изучалось и продолжает изучаться достаточно широко. Поскольку пробиотики могут быть доступны в виде пищевых добавок или безрецептурных препаратов во многих странах, национальные органы, регулирующие лекарственные средства, не могут обеспечить уровень клинического руководства, как это делается для рецептурных лекарств. В связи с этим, несмотря на долгую историю применения пробиотиков в Европе и Азии, в 2013 г. использование на этикетке слова «пробиотик» было запрещено из-за несоответствия доказательств и заявлений о пользе для здоровья. В настоящее время нормативные акты, касающиеся пробиотиков, постоянно меняются и существенно различаются в разных странах.

Эффективность пробиотиков может зависеть от нескольких факторов: режима терапии (профилактика или лечение), специфичности заболевания и специфичности используемого штамма/штаммов пробиотика. Так, определенный пробиотик может быть эффективным для лечения заболевания, но не проявлять никакой эффективности для профилактики того же заболевания. Например, *Lactobacillus GG* эффективна для лечения острой диареи, но неэффективна для ее профилактики. Один пробиотик может быть эффективен для одного заболевания, но неэффективен для другого. Например, *Lactobacillus GG* эффективна для профилактики диареи у детей, связанной с антибиотиками, но неэффективна при болезни Крона и инфекции, вызванной *C. difficile*. Эффективность пробиотиков также зависит от используемого штамма. Многолетние исследования показали, что только конкретные штаммы бактерий или грибов полезны для здоровья.

В 2014 г. ESPGHAN/ESPID (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases) обосновали и рекомендовали с позиций доказательной медицины обязательное назначение пробиотиков при лечении острого гастроэнтерита у детей. Эффективность доказана для *Lactobacillus GG* и *S. boulardii*, но другие пробиотики и синбиотики также могут быть использованы при условии подтверждения их эффективности высококачественными исследованиями или метаанализами.

В последнее время исследованиям, касающимся безопасности использования пробиотиков в различных группах населения, которым грозит риск (дети, беременные женщины, пожилые люди, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, ослабленным иммунитетом), уделяется пристальное внимание. Только несколько случаев побочных эффектов, связанных с

применением пробиотиков, описано в литературе. Случаи бактериемии или фунгемии были зарегистрированы у тяжело больных пациентов и новорожденных, которые принимали пробиотики, поэтому применять их у таких пациентов необходимо с осторожностью.

Определение подходящего пробиотика для пациента может быть сложным и запутанным решением. Рандомизированные исследования являются предпочтительным способом получения надежных рекомендаций для применения пробиотиков по всему спектру заболеваний, для которых они используются в настоящее время, хотя в то же время необходимо продолжать дополнительные испытания.

В настоящее время ученые-медики разрабатывают новые подходы к коррекции дисбиоза кишечника. К ним относятся:

- микробные коктейли — введение пациенту очищенной смеси из полезных представителей микробиома, что позволит избежать рисков трансплантации всего комплекса микробиоты. При этом можно попытаться избирательно воздействовать на конкретных опасных представителей;

- бактериальные лиганды — введение агонистов TLR-рецепторов бактериального происхождения (пептидов или липополисахаридов) для восстановления врожденного иммунитета и устойчивости к определенной инфекции;

- малые молекулы — скрининг новых биологически активных веществ (антимикробных молекул) для поиска биосинтетических кластеров генов, кодирующих эти молекулы, с последующим их синтезом (лактоциллин, рибоцил) и использованием в качестве антимикробного лекарственного средства;

- таргетная антибактериальная терапия — использование химически объединенного комплекса «антибиотик – антители» для таргетного воздействия на внутриклеточные формы бактерии;

- методы генной инженерии — направленное редактирование геномов с помощью генно-инженерных систем.

В будущем, возможно, в клиническую практику будут внедрены методы воздействия на микробиом пациентов с конкретными целями. Уже сегодня разрабатываются новые стратегии, целью которых является избирательное уничтожение нежелательных возбудителей болезней без повреждения остального микробиома или даже восстановление полезных микробных сообществ человека.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение заноса, возникновения и распространения кампилобактериоза [Электронный ресурс] : санитарные нормы и правила : постановление Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь 14 авг. 2013 г. № 73. Режим доступа : <http://www.pravo.by>. Дата доступа : 12.12.19.*
2. *Быков, А. Т. Микробиота кишечника : вклад в здоровье и профилактику заболеваний человека / А. Т. Быков, А. В. Шапошников, Т. Н. Малярченко // Мед. журнал. 2016. № 4. С. 16–26.*
3. *Стома, И. О. Микробиом человека / И. О. Стома, И. А. Карпов. Минск : Доктор Дизайн, 2018. 120 с.*
4. *European society for paediatric infectious diseases evidence — based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe : update 2014 / A. Guarino [et al.] // JPGN. Vol. 59, N 1, July. 2014. P. 132–152.*
5. *Hatchette, T. F. Infectious diarrhea : when to test and when to treat / T. F. Hatchette, D. Farina // CMAJ. 2011. N 183. P. 339–344.*
6. *Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health / G. A. Preidis [et al.] // Gastroenterology. 2011. Vol. 140, N 1. P. 8–14.*
7. *Commensal clostridia : leading players in the maintenance of gut homeostasis / L. R. Lopetuso [et al.] // Gut Pathogens. 2013. Vol. 5, N 1. P. 23.*
8. *Rajilic-Stojanovic, M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota / M. Rajilic-Stojanovic, W. M. de Vos // FEMS microbiology reviews. 2014. Vol. 38, N 5. P. 996–1047.*
9. *Campylobacter infections / M. H. Savid [et al.] // MBBS. 2019. Mode of access : <https://www.emedicine.medscape.com/article/213720-overview#a6>. Date of access : 12.12.19.*
10. *Pediatric campylobacter infections clinical presentation / J. Y. Ang [et al.]. Mode of access : <https://www.emedicine.medscape.com/article/970552-clinical>. Date of access : 12.12.19.*
11. *Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life / F. Backhed [et al.] // Cell Host Microbe. 2015. N 17. P. 690–703.*
12. *The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population / D. A. MacIntyre [et al.] // Sci. Rep. 2015. N 5. P. 8988.*
13. *The impact of the gut microbiota on human health : an integrative view / J. C. Clemente [et al.] // Cell. 2015. N 148. P. 1258–1270.*
14. *The human gut microbiome as a transporter of antibiotic resistance genes between continents / J. Bengtsson-Palme [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 2015. N 59. P. 6551–6560.*
15. *Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis : a meta-analysis of randomized controlled studies / M. Panduru [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. N 29. P. 232–242.*

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Кампилобактериоз у детей .....	6
Стафилококковый энтероколит .....	17
Стафилококковые энтериты, энтероколиты .....	18
Пищевая токсикоинфекция .....	20
Дисбиоз кишечника .....	22
Список использованной литературы .....	38

Репозиторий БГМУ

Учебное издание

**Манкевич** Римма Николаевна

**Матуш** Лидия Ивановна

**Лагир** Галина Михайловна

**КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ.  
СТАФИЛОКОККОВЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ.  
ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова

Редактор А. В. Лесив

Подписано в печать 04.05.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,34. Тираж 35 экз. Заказ 225.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.