



Практическая гастроэнтерология

С.В. Бельмер
М.Д. Ардатская
А.Н. Акопян

Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей

Теоретическое обоснование
и практическое применение

Москва
2015

С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская, А.Н. Акопян

**Короткоцепочечные жирные
кислоты в лечении
функциональных заболеваний
кишечника у детей**

*Теоретическое обоснование
и практическое применение*

Москва 2015

УДК 616.34-008-085-053.2
ББК 57.334.133
Б44

Бельмер, Сергей Викторович.

Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей : теорет. обоснование и практ. применение / С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская, А.Н. Акопян. – М.: Прима Принт, 2015. – 48 с.: цв. ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-9905961-7-7.

I. Ардатская Мария Дмитриевна. II. Акопян, Айарпи Нориковна.

ISBN 978-5-9905961-7-7

С.В.Бельмер, М.Д.Ардатская, А.Н.Акопян. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей. Теоретическое обоснование и практическое применение. Москва 2015.

В брошюре представлены современные данные о метаболической активности кишечной микрофлоры, продуцирующей короткоцепочечные жирные кислоты, имеющие ключевое значение для функционирования кишечника и организма человека в целом. Также обсуждается возможность применения комплекса, включающего пребиотик инулин и масляную кислоту, в лечении функциональных нарушений органов пищеварения на основании данных литературы, а также собственного проведенного исследования.

УДК 616.34-008-085-053.2
ББК 57.334.133

ISBN 978-5-9905961-7-7

© С.В.Бельмер 2015

Сдано в набор 25.10.2015.

Подписано в печать 05.12.2015.

Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная

Усл. печ. л. 1,75. Уч.-изд. л. 2,00

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ64

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Кишечная микрофлора: общие представления	4
Короткоцепочечные жирные кислоты и питание кишечной микрофлоры.....	11
Роль короткоцепочечных жирных кислот при болезнях желудочно-кишечного тракта	24
Закофальк – препарат инулина и масляной кислоты.....	27
Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором.....	30
Заключение	44
Список литературы	45

КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА: ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Общая численность бактерий у взрослого человека составляет 10^{15} клеток, что более чем в 10 раз превышает количество собственных клеток макроорганизма. Существующий в настоящее время нормативный документ «Российский отраслевой стандарт по дисбактериозу» предлагает следующее определение нормофлоры: это – качественное и количественное соотношение разнообразных популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека. Из этого определения следует, что нормофлора каждого биотопа выполняет многочисленные функции не только по поддержанию его функционирования, но и гомеостаза организма в целом. Видовой и количественный состав микрофлоры каждого биотопа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно постоянен вследствие влияния многочисленных защитных факторов как со стороны организма хозяина, так и собственно микробиоты. Совокупный вес микроорганизмов человеческого тела составляет около 3-4 кг. Наибольшее число микроорганизмов приходится на ЖКТ, включая ротоглотку – 75-78%, остальные заселяют мочеполовые пути (до 2-3% у мужчин и до 9-12% у женщин) и кожные покровы. Содержание бактерий в верхних отделах кишечника колеблется в узком интервале 10^3 – 10^4 КОЕ/мл кишечного содержимого, а в нижних отделах достигает 10^{12} КОЕ/мл. Основную массу бактерий в толстой и нижних отделах тонкой кишки составляют бактероиды, эубактерии, бифидобактерии, пептострептококки, руминококки, клостридии и лактобактерии, а в верхних отделах тонкой кишки – бактероиды, лактобактерии и кокки. Несмотря на относительно небольшое количество микроорганизмов в проксимальной тонкой кишке их функции для жизнедеятельности этого биотопа очень важны, в частности, для поддержания просветного pH и иммунного ста-

туса слизистой оболочки. Нормальная микрофлора ЖКТ в целом выполняет метаболические, защитные, антимутагенные и антиканцерогенные функции [1]. Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры обладают заметным бактериостатическим и антиадгезивным эффектом, способностью индуцировать хемотаксис бактерий, а также играют антагонистическую роль по отношению к ряду болезнетворных бактерий [2-5].

Функции нормальной микрофлоры [6]:

- Колонизационная резистентность: межмикробный антагонизм – продукция органических кислот, перекиси водорода, мурамидазы, антибиотикоподобных веществ. Подавление транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в системный кровоток
- Метаболическая: образование аминокислот, витаминов, гормонов, биоактивных аминов и других биологически активных веществ
- Иммуномодулирующая: активация иммунной системы: индукция синтеза иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона, про- и противовоспалительных цитокинов
- Детоксикационная: гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, деконъюгация желчных и гидрокселирование жирных кислот, инактивация гистамина, ксенобиотиков и проканцерогенов
- Антимутагенная
- Пищеварительная: усиление активности ферментов, пищеварительной и моторной функции ЖКТ, контроль массы тела
- Антиканцерогенная

Уже с периода новорожденности состояние микрофлоры напрямую влияет на течение всего неонатального периода и формирование у ребенка адекватного клеточного и гуморального иммунитета [7, 8]. Состав кишечной микрофлоры достаточно индивидуален и формируется с первых дней жизни ребенка, приближаясь к показателям взрослого к

концу 1-го – 2-му году жизни, и претерпевая некоторые изменения в пожилом возрасте (таблица 1). У здоровых детей в толстой кишке обитают представители факультативно-анаэробных бактерий рода *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Candida* и, более чем 80% биоценоза занимают анаэробные бактерии, чаще грамположительные: пропионобактерии, вейлонеллы, зубактерии, анаэробные лактобациллы, пептококки, пептострептококки, а также грамотрицательные бактерии и фузобактерии.

Таблица 1.

Возрастные аспекты состава кишечной микрофлоры

Наименование группы микроорганизмов	Дети первого года	Взрослые	Люди пожилого возраста
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	10^9-10^{10}	10^9-10^{10}
Лактобактерии	10^5-10^7	10^7-10^8	10^5-10^7
Бактероиды	10^7-10^9	10^9-10^{10}	$10^{10}-10^{11}$
Фузобактерии	$<10^6$	10^8-10^9	10^8-10^9
Вейлонеллы	$<10^5$	10^5-10^6	10^5-10^6
Зубактерии	10^5-10^7	10^9-10^{10}	10^9-10^{10}
Пептострептококки	$<10^5$	10^9-10^{10}	10^{10}
Клостридии (лецитинопозитивные)	$<10^5$	$<10^5$	$<10^6$
Клостридии (лецитинонегативные)	$<10^7$	10^7-10^8	10^8-10^9
Энтеробактерии: <i>Escherichia coli</i> (с типичными свойствами)	10^7-10^8	10^7-10^8	10^7-10^8
Другие энтеробактерии	$<10^4$	$<10^7$	$<10^7$
Энтерококки	10^5-10^7	10^7-10^8	10^6-10^7
Стафилококки: <i>Staphylococcus epidermidis</i>	$<10^5$	$<10^4$	$<10^3$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$<10^1$	$<10^2$	$<10^2$
Аэробные бациллы	$<10^3$	$<10^5$	$<10^5$
Грибы рода <i>Candida</i>	$<10^3$	$<10^4$	$<10^4$

Распределение микроорганизмов по ходу ЖКТ имеет достаточно строгие закономерности и тесно

коррелирует с состоянием пищеварительной системы (таблица 2).

Таблица 2.

Состав микрофлоры у здоровых взрослых

Виды бактерий	Средняя концентрация микроорганизмов (в 1 мл или 1 г)			
	Желудок	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Общее количество	$0-10^3$	$0-10^5$	10^2-10^7	$10^{10}-10^{12}$
Анаэробы				
Бактероиды	Редко	$0-10^3$	10^3-10^7	$10^{10}-10^{12}$
Бифидобактерии	Редко	$0-10^4$	$10-10^9$	10^8-10^{12}
Энтерококки	Редко	$0-10^3$	10^2-10^6	$10^{10}-10^{12}$
Клостридии	Редко	Редко	10^2-10^6	$10-10^{11}$
Зубактерии	Редко	Редко	Редко	10^9-10^{12}
Аэробы				
Энтеробактерии	$0-10^2$	$0-10^3$	10^2-10^7	10^4-10^{10}
Стрептококки	$0-10^2$	$0-10^4$	10^2-10^6	10^5-10^{10}
Стафилококки	$0-10^2$	$0-10^3$	10^2-10^5	10^4-10^9
Лактобактерии	$0-10^2$	$0-10^4$	10^2-10^5	10^4-10^{10}
Грибы	$0-10^2$	$0-10^2$	10^2-10^4	10^4-10^6

Вся совокупность микроорганизмов и макроорганизм составляют своеобразный симбиоз, где каждый извлекает выгоды для своего существования и оказывает влияние на партнера. Функции кишечной микрофлоры по отношению к макроорганизму реализуются как локально, так и на системном уровне, при этом различные виды бактерий вносят свой вклад в это влияние.

Так, бифидобактерии за счет ферментации олиго- и полисахаридов продуцируют молочную кислоту и

ацетат, которые обеспечивают бактерицидную среду, секретируют вещества-ингибиторы роста патогенных бактерий, что повышает резистентность организма ребенка к кишечным инфекциям. Модуляции иммунного ответа ребенка бифидобактериями также выражается в снижении риска развития пищевой аллергии.

Лактобациллы снижают активность пероксидазы, оказывая антиоксидантный эффект, обладают противоопухолевой активностью, стимулируют продукцию IgA, подавляют рост патогенной микрофлоры и стимулируют рост лакто- и бифидофлоры, оказывают противовирусное действие.

Из представителей энтеробактерий наиболее важное значение имеет *Escherichia coli* M17, которая вырабатывает колицин В, за счет чего подавляет рост шигелл, сальмонелл, клебсиелл, серраций, энтеробактеров и слабо влияет на рост стафилококков и грибов. Также кишечная палочка способствует нормализации микрофлоры после антибактериальной терапии и воспалительных и инфекционных заболеваний.

Энтерококки (*Enterococcus avium*, *faecalis*, *faecium*) стимулируют местный иммунитет за счет активации В-лимфоцитов и повышения синтеза IgA, высвобождения интерлейкинов-1 β и -6, γ -интерферона; обладают противоаллергическим и антимикотическим действием. Эшерихии, бифидо- и зубактерии выполняют витаминообразующую функцию (участвуют в синтезе и всасывании витаминов К, группы В, фолиевой и никотиновой кислот). По способности синтезировать витамины кишечная палочка превосходит все остальные бактерии кишечной микрофлоры, синтезируя 9 витаминов: тиамин, рибофлавин, никотиновую и пантотеновую кислоты, пиридоксин, биотин, фолиевую кислоту, цианокобаламин и витамин К. Бифидобактерии синтезируют аскорбиновую кислоту, бифидо- и лактобактерии способствуют всасыванию кальция, витамина D, улучшают всасывание железа (благодаря созданию кислой среды).

Процесс пищеварения условно можно разделить на собственное (дистанционное, просветное, аутоли-

тическое и мембранное), осуществляемое ферментами организма, и симбионтное пищеварение, происходящее при содействии микрофлоры. Микрофлора кишечника человека участвует в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов, таких, как крахмал, олиго- и полисахариды (в т.ч. и целлюлоза), а также белков и жиров.

Невсосавшиеся в тонкой кишке белки и углеводы в слепой кишке подвергаются более глубокому бактериальному расщеплению преимущественно кишечной палочкой и анаэробами. Конечные продукты, образующиеся в результате процесса бактериальной ферментации, оказывают различное влияние на состояние здоровья человека.

Термины «анаэробы» и «анаэробноз» предложил Л.Пастер в 1861 году для характеристики условий существования открытых им микробов масляно-кислого брожения. Анаэробы обладают способностью разлагать в бескислородной среде органические соединения и таким образом получать необходимую энергию для своей жизнедеятельности. Анаэробы широко распространены в природе: они обитают в почве, иле водоемов, компосте, в глубине ран, в кишечнике людей и животных – всюду, где происходит разложение органических веществ без доступа воздуха. По отношению к кислороду анаэробы делятся на строгие (облигатные) анаэробы, которые не способны расти в присутствии кислорода, и условные (факультативные) анаэробы, которые могут расти и развиваться как в присутствии кислорода, так и без него. К первой группе относится большинство анаэробов из рода *Clostridium*, бактерии молочнокислого и маслянокислого брожения; ко второй группе – кокки, грибки и др. Кроме этого, существуют микроорганизмы, требующие для своего развития небольшой концентрации кислорода — микроаэрофилы (*Clostridium histolyticum*, *Clostridium tertium*, некоторые представители рода *Fusobacterium* и *Actinomyces*). Строгие анаэробы составляют основную массу нормальной микрофлоры кишечника человека и играют важную роль в обеспечении их видового иммунитета и под-

держании нормальной жизнедеятельности. Строгие анаэробы можно разделить на 2 основные группы – спорообразующие и не образующие спор. В первую группу относят микробы рода *Clostridium* (класс *Clostridia*), не образующие спор грамотрицательные бактерии – родов *Bacteroides* (класс *Bacteroidetes*), *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Selenomonas*. Грамположительные не образующие спор бактерии относят к роду *Bifidobacterium* (класс *Actinobacteria*) и *Lactobacillus* (класс *Bacilli*). Существуют другие анаэробы и среди грамположительных семейства *Micrococcaceae* и *Streptococcaceae*) и грамотрицательных (род *Veillonella*, класс *Clostridia*) кокков. К строгим анаэробам относятся также метанообразующие (*Methanobacteriaceae*) и некоторые другие бактерии. В патологии человека и животных основную роль играют анаэробные спорообразующие бактерии, относящиеся к роду *Clostridium*, а также неспорообразующие бактерии, принадлежащие к родам *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Campylobacter* и *Helicobacter* [9]. Анализируя видовой и численный состав и инфраструктуру микробиоценоза, можно кратко сформулировать три основных положения: первое – общее число видов более 600 (по некоторым авторам до 1000), второе – к основным следует отнести род бифидобактерий и семейство бактериоидов, третье – отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно: 10:1 (или 10 :1) зависимо от биотопа. облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше аэробов, как в «анаэробных органах» - толстая кишка, так и на кожных покровах [10]. Микрофлору принято разделять на просветную и мукозную. Мукозная микрофлора тесно ассоциирована со слизистой оболочкой кишечника и расположена в слое слизи, в гликокаликсе, пространстве между ворсинками. Таким образом, возникает плотный бактериальный слой, так называемая биопленка [11-15].

Изменения в составе микрофлоры являются одной из важнейших причин как воспалительных, так и функциональных заболеваний органов пищеварения [16-18]. Именно поэтому, так важно тщательно

подбирать пре и/или пробиотик для лечения заболеваний ЖКТ с целью повышения эффективности терапии [19]. Большое значение в развитии функциональных расстройств со стороны ЖКТ имеет дисбаланс в составе микрофлоры кишечника. Необходимо отметить, что исследования, посвященные изучению микрофлоры кишечника, проводимые в конце XX века, базировались, в основном, на микробиологическом подходе. Это привело к переоценке синдрома «дисбактериоза» при недостаточном внимании к основной патологии. Установленный в последние годы с помощью фундаментальных исследований факт обмена между низкомолекулярными метаболитами индигенной микрофлоры и макроорганизмом, послужил основой для создания принципиально новых методов оценки состояния микробиоценоза кишечника [20, 21].

КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ПИТАНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Питание микроорганизмов, населяющих ЖКТ человека, обеспечивается за счет нутриентов, которые не перевариваются собственными ферментативными системами желудочно-кишечного тракта и не всасываются в тонкой кишке. Ранее эти компоненты пищи называли «балластными», предполагая, что они не имеют какого-либо существенного значения для макроорганизма, однако по мере изучения микробного метаболизма, стало очевидным их значение не только для роста кишечной микрофлоры, но для здоровья человека в целом. Согласно современному определению, пребиотиками называют частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. С биохимической точки зрения под пребиотиками понимают обычно углеводные компоненты питания, особо необходимые для жизнедеятельности нор-

мальной кишечной микрофлоры. Залогом поступления к бактериям необходимых нутриентов является рациональное питание макроорганизма и нормальное течение пищеварительных процессов.

Хотя моносахариды могут легко утилизироваться микроорганизмами толстой кишки, к пребиотикам их не относят. В нормальных условиях кишечная микрофлора не потребляет моносахариды, которые должны полностью всасываться в тонкой кишке. К пребиотикам относят некоторые дисахариды, олигосахариды, полисахариды и достаточно гетерогенную группу соединений, в которой присутствуют и поли- и олигосахариды, которую обозначили как пищевые волокна. Из пребиотиков в женском молоке присутствует лактоза и олигосахариды.

Лактоза (молочный сахар) представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы. В норме лактоза расщепляется лактазой тонкой кишки до мономеров, которые практически полностью всасываются в тонкой кишке. Лишь незначительное количество нерасщепленной лактозы у детей первых месяцев жизни попадает в толстую кишку, где утилизируется микрофлорой, обеспечивая ее становление. В то же время дефицит лактазы приводит к избытку лактозы в толстой кишке и значительному нарушению состава кишечной микрофлоры и осмотической диареей.

Лактулоза – дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, в молоке (женском или коровьем) отсутствует, однако в небольших количествах может образовываться при нагревании молока до температуры кипения. Лактулоза не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта, ферментируется лакто- и бифидобактериями и служит им субстратом для энергетического и пластического обмена, за счет чего способствует их росту и нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы и каловых масс, что определяет ее слабительный эффект. Помимо этого, показана антиканцерогенная активность лактулозы и ее угнетающий эффект на сальмонелл. Полученная синтетическим путем лактулоза

(Дюфалак) широко используется как эффективное слабительное средство, обладающее пребиотическими свойствами.

Олигосахариды представляют собой линейные полимеры глюкозы и других моносахаров с общей длиной цепи не более 10. По химической структуре выделяют галакто-, фрукто-, фукозилолигосахариды и др. Концентрация олигосахаридов в женском молоке относительно невелика, не более 12-14 г/л, однако их пребиотический эффект весьма значителен. Именно олигосахариды сегодня рассматриваются как основные пребиотики женского молока, обеспечивающие как становление нормальной микрофлоры кишечника ребенка, так и поддержание в дальнейшем. Важным является то обстоятельство, что олигосахариды присутствуют в значимых концентрациях только в женском молоке и отсутствуют, в частности, в коровьем. Следовательно, в состав адаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания здоровых детей должны добавляться пребиотики (галакто- и олигосахариды).

Полисахариды представляют собой длинноцепочечные углеводы, в основном растительного происхождения. Инулин с химической точки зрения относится к группе соединений, именуемых фруктанами, представляющих собой линейные полимеры фруктозы со степенью полимеризации более 10. Инулин содержится во многих растениях, в т.ч. в клубнях и корнях артишоков и одуванчиков, в топинамбуре, чесноке, луке, злаках, фруктах. Промышленным источником инулина является корень цикория. Биологические эффекты инулина многообразны и связаны как со стимуляцией нормальной кишечной микрофлоры, так и прямым влиянием на биохимические процессы в кишечнике. Инулин повышает всасывания кальция и магния в толстой кишке, снижает уровень триглицеридов в крови, модулирует секрецию инсулина.

Пищевые волокна – большая гетерогенная группа полисахаридов, наиболее известными из которых являются целлюлоза и гемицеллюлоза. Целлюлоза

- неразветвленный полимер глюкозы, а гемицеллюлоза - полимер глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Помимо субстрата для питания лакто- и бифидофлоры и таким образом поставщика короткоцепочечных жирных кислот для колоноцитов, пищевые волокна оказывают и другие важные эффекты. Они обладают высокой адсорбционной способностью и удерживают воду, что приводит к повышению осмотического давления в полости кишки, увеличению объема фекалий, ускорения пассажа по кишечнику, что обуславливает слабительный эффект.

Псиллиум (оболочка семян подорожника овального *Plantago ovata*) относится к группе водорастворимых или мягких пищевых волокон. Оболочка семян данного вида подорожника имеет максимальную концентрацию слизи, которая предохраняет его семена от высыхания [59]. Пищевые волокна псиллиума (действующее вещество лекарственного препарата Мукофальк) состоят из трех фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушения функций кишечника (рисунок 1):

- **Фракция А (30 %)** – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем) – обеспечивает нормализующее моторику действие

- **Гель-формирующая фракция В (55%)** (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой частичноферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (снижение уровня холестерина); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре, при диарее – обеспечивает закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов

- **Фракция С (15 %)** – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция: замедление эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении

метаболического синдрома) и пребиотическое действие: эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЖК. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

Рисунок 1.

Основные эффекты различных фракций псиллиума.

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	→ Нормализация моторики кишечника	→ Слабительное действие
II. Гельформирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	→ Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	→ Адсорбирующее действие → Антидиарейное действие → Антигиперлипидемическое действие → Слабительное действие → Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	→ Рост бифидо- и лактобактерий	→ Пребиотическое действие → Противовоспалительное действие

Мукофальк может применяться при целом ряде заболеваний ЖКТ, где не рекомендовано или запрещено использование грубых пищевых волокон, в частности при СРК.

Нормализующее действие Мукофалька на микрофлору как в тонкой, так и в толстой кишке представлено на рисунке 2.

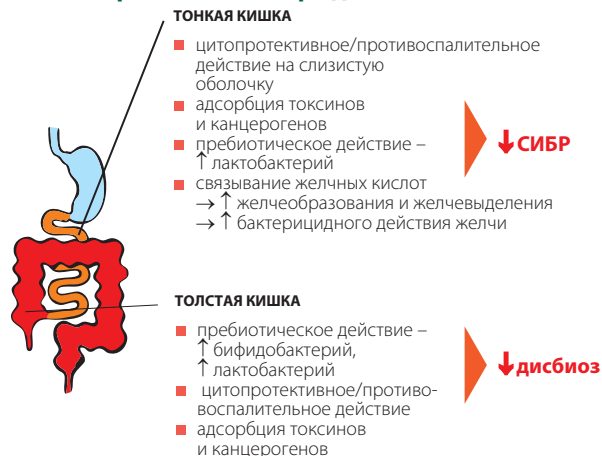
В средних количествах (1–1,9 г/100 г продукта) пищевые волокна содержатся в моркови, сладком перце, петрушке (в корне и зелени), редьке, репе, тыкке, дыне, черносливе, цитрусовых, бруснике, фасоли, гречневой, и перловой крупе, «Геркулес», ржаном хлебе.

Высокое содержание (2–3 г/100 г продукта) пищевых волокон характерно для чеснока, клюквы, красной и черной смородины, черноплодной рябины,

ежевики, овсяной крупы, хлебе из белково-отрубной муки.

Рисунок 2.

Мукофальк эффективен и при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР) и при дисбиозе толстой кишки



Наибольшее же их количество (более 3 г/100 г) содержится в укропе, кураге, клубнике, малине, чае (4,5 г/100 г), овсяной муке (7,7 г/100 г), пшеничных отрубях (8,2 г/100 г), сушеном шиповнике (10г/100 г), жареном кофе в зернах (12,8 г/100 г), овсяных отрубях (14 г/100 г). Пищевые волокна не содержатся в рафинированных продуктах.

Пребиотики важны не только для питания микрофлоры, но также для благополучия желудочно-кишечного тракта и всего организма в целом. В то же время, в современных условиях отмечается дефицит пребиотиков в питании во всех возрастных группах. В частности, взрослый человек должен съедать в сутки примерно 20-35 г пищевых волокон, тогда как в реальных условиях европейский житель потребляет не более 13 г в сутки. Уменьшение доли естественного вскармливания у детей первого года жизни приводит к недостатку пребиотиков, содержащихся в женском молоке. Эта нехватка пребиотиков в питании

может объяснять как увеличение частоты функциональных запоров, так и увеличение частоты рака толстой кишки. Применение пищевых волокон в виде лекарственных препаратов (Мукофальк), содержащих стандартизованную дозу позволяет эффективно восполнить их дефицит и использовать как для профилактики, так и для лечения заболеваний ЖКТ.

Таким образом, пребиотики обеспечивают благополучие микрофлоры толстой кишки, здоровье толстой кишки и являются необходимым фактором здоровья человека в связи с их существенными метаболическими эффектами. Преодоление дефицита пребиотиков в современных условиях связано с обеспечением рационального питания человека во всех возрастах: от новорожденного до преклонного.

Свои энергетические потребности микроорганизмы толстой кишки обеспечивают за счет анаэробного субстратного фосфорилирования, ключевым метаболитом которого является пировиноградная кислота (ПВК). ПВК образуется из глюкозы через процесс гликолиза и далее, восстановление ПВК, дает образование от 1 до 4 молекул АТФ. Последний этап приведенных выше процессов обозначается как брожение, которое может идти различными путями с образованием различных метаболитов.

Гомоферментативное молочное брожение характеризуется преимущественным образованием молочной кислоты (до 90%) и характерно для лактобактерий и стрептококков толстой кишки. Гетероферментативное молочное брожение при котором образуются и другие метаболиты (в т.ч. уксусная кислота), присуще бифидобактериям. Спиртовое брожение, ведущее к образованию углекислого газа и этанола, является побочным метаболическим путем у некоторых представителей *Lactobacillus* и *Clostridium*. Отдельные виды энтеробактерий (*E.coli*) и клостридий получают энергию в результате муравьинокислого, пропионового, маслянокислого, ацетонобутилового или гомоацетатного видов брожения.

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепо-

чечные жирные кислоты, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты утилизируются макроорганизмом, причем значение их для человека трудно переоценить.

Говоря о короткоцепочечных жирных кислотах, наибольшее значение имеют уксусная (обозначается как C2, т.е. содержит 2 углеродных атома), пропионовая (C3), масляная / изомасляная (C4), валериановая / изовалериановая (C5), капроновая / изокапроновая (C6). Перечисленные жирные кислоты в медицинской литературе обозначаются как короткоцепочечные, хотя, строго говоря, с биохимической точки зрения таковыми являются только три первых (т.е. C2-C4). Нормальная микрофлора толстой кишки перерабатывая непереваренные в тонкой кишке углеводы производит перечисленные кислоты с минимальным количеством их изоформ. В то же время, при нарушении микробиоценоза и увеличении доли протеолитической микрофлоры указанные жирные кислоты начинают синтезироваться из белков преимущественно в виде изоформ, что отрицательным образом сказывается на состоянии толстой кишки, с одной стороны, и может быть диагностическим маркером, с другой.

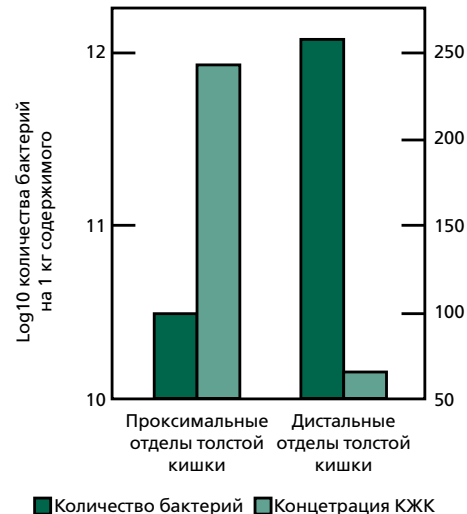
Из-за высокого уровня легкодоступных субстратов слепая и восходящая ободочная кишка являются участками самого интенсивного бактериального метаболизма и здесь образуется максимальная концентрация КЖК, хотя количество бактерий здесь ниже, чем в дистальных отделах [48] (рисунок 3).

КЖК в толстой кишке максимальная в проксимальных отделах, т.е. там, где идет наиболее интенсивный их синтез, и снижается к дистальным отделам. В среднем концентрация КЖК в толстой кишке взрослого человека составляет 70–140 ммоль/л в проксимальных отделах толстой кишки и 20–70 ммоль/л – в дистальных [22]. У новорожденного ребенка КЖК в толстой кишке в виду отсутствия микрофлоры практически отсутствуют. Их количество

у здорового ребенка резко нарастает к 20–30 дню жизни до 70–80 ммоль/л, что совпадает с периодом нормального становления кишечной микрофлоры и далее достигает «взрослых» значений к 2-м годам жизни [23].

Рисунок 3.

Количество бактерий и их метаболитов в проксимальных и дистальных отделах толстой кишки



Соотношение концентраций C2:C3:C4 в толстой кишке взрослого человека составляет примерно 57:21:22%. Остальные КЖК присутствуют в незначительных количествах. Ацетат является преобладающим во всех возрастных группах, однако у детей первых месяцев жизни, находящихся на естественном вскармливании, концентрация бутирата и пропионата очень невелики, а основную часть метаболитов микробной микрофлоры составляют ацетат и лактат. При искусственном вскармливании доля лактата уменьшается, а бутирата и пропионата увеличивается, что объясняется изменением состава микрофлоры и может иметь отрицательные последствия для состояния кишечника [24].

КЖК, образованные в результате микробно-го метаболизма, имеют важное значение как для толстой кишки, так и для макроорганизма в целом. Синтез КЖК является важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающим стабильность состава кишечной микрофлоры, одним, но не единственным, механизмом обеспечения которой является поддержание оптимальных значений pH в просвете толстой кишки. Повышение концентрации КЖК сочетается со снижением осмотического давления в толстой кишке в связи с расщеплением полисахаридов [22, 25-27].

Важно отметить, что каждая из КЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры [60].

Микроорганизмы кишечника, продуцирующие КЖК, представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Микроорганизмы кишечника, продуцирующие КЖК

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<i>Bifidobacterium, Lactobacillus, (Actinomyces), Ruminococcus</i>	уксусная кислота	молочная
<i>Veillonella, Propionibacterium, Arachnia, Anaerovibrio (polar flagella)</i>	пропионовая кислота	уксусная
<i>Acidaminococcus, Bacteroides, Clostridium, Eubacterium, Lachnospira, Butyrivibrio (polar flagella), Gemmiger, Coprococcus, Fusobacterium</i>	масляная кислота	уксусная без изомасляной
<i>Streptococcus, Leptotrichia buccalis, Peptococcus</i>	молочная кислота	
<i>Megasphaera, Clostridium</i>	масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты	

Регуляция кишечного транзита органическими кислотами связана не только с изменением осмотического давления в результате их синтеза. В проксимальных отделах толстой кишки КЖК стимулируют рецепторы L-клеток, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, который, в свою очередь, замедляет моторику как толстой так и тонкой кишки. Ранее было установлено, что выработка PYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», замедляющего кишечную моторику при попадании в толстую кишку недопереваренных жиров [28]. В дистальных отделах толстой кишки эффект КЖК противоположный. Они стимулируют рецепторы Ecl-клеток, вырабатывающих гистамин, который действуя на 5-HT4-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва инициирует рефлекторное ускорение моторики [29].

Большая часть КЖК, образовавшихся в толстой кишке, всасывается. Обычно, с калом выводится не более 5% от их общего количества. Всасывание КЖК происходит при участии активных транспортных систем колоноцитов и наиболее хорошо изучено в отношении бутирата. Установлено, что бутират поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата поступает опять в просвет кишки в обмен на ионы хлора, однако значительная часть его остается в колоноците и утилизируется им. Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с всасыванием натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует всасывание натрия и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т.к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды. Кроме того, КЖК определяют всасывание кальция и магния. Таким образом, эффективность всасывания КЖК имеет значение не только для поддержания водно-электролитного равновесия и минерального обмена в организме, но также для регуляции моторики толстой кишки, проявляя свой антидиарейный эффект [30, 31].

Масляная кислота – одна из КЖК и один из основных продуктов бактериального метаболизма. У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты

как результат микробного метаболизма в толстой кишке достигает 5 г/день [46]. Основными продуцентами бутирата являются эубактерии, пептококки, фузобактерии и клостридии [47].

Кроме регуляции водно-электролитного баланса и моторики кишки, масляная кислота играет ведущую роль в обеспечении кишечного гомеостаза, за счет прямого влияния на широкий спектр клеточных функций колоноцитов.

Основная функция масляной кислоты – это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма и контроля нормального развития клетки. В эпителиальных клетках бутират (70 %) быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути. Далее часть ацетил-КоА идет на синтез липидов мембран колоноцитов. Около 30 % бутирата используется для синтеза длинноцепочечных жирных кислот.

Показано, что бутират является регулятором апоптоза и обладает антиканцерогенным эффектом, стимулирует процессы физиологической пролиферации нормальных колоноцитов и тормозит рост опухолевых клеток в толстой кишке [32]. Также хорошо изучены противовоспалительные эффекты бутирата, реализующиеся в снижении концентрации провоспалительных цитокинов, выраженности окислительного стресса и др. Бутират улучшает кишечный барьер, стимулируя синтез муцина и секреции слизи, образование противомикробных белков колоноцитами, укрепляя плотные клеточные контакты и тем самым играет ведущую роль в снижении проницаемости слизистой и предотвращении транслокации бактерий из просвета кишечника во внутреннюю среду организма.

Поступившие в колоноцит ацетат и пропионат в основном выводятся в кровоток. При этом на уровне толстой кишки они участвуют в регуляции ее кровотока, повышая ее и тем самым обладают антиишемическим эффектом. Концентрация КЖК (в основном, ацетат и пропионат) в воротной вене составляет в

среднем 375+70 ммоль/л, в то время как в оттекающей от печени крови она снижается до 148+42 ммоль/л, а в периферической крови – 79+22 ммоль/л. Таким образом, печень задерживает примерно половину поступивших через колоноцит КЖК, а периферические ткани элиминируют еще одну четверть их. Большая часть ацетата и пропионата в тканях идет на синтез глюкозы и небольшая часть (не более 10%) на энергетические нужды [22].

Таким образом, можно выделить следующие функции КЖК, представленные в таблице 4 [33].

Таблица 4.

Эффекты короткоцепочечных жирных кислот [33]

Эффект	Метаболиты, ответственные за эффект
Образование нейромедиаторов	Пропионовая, масляная и валериановая кислоты
Анибактериальный эффект	Пропионовая кислота и ее производные (пропионаты)
Активация фагоцитоза	Муравьиная кислота и ее производные (формиаты, оксид азота)
Регулировка моторной активности кишечника	Уксусная кислота и ее производные (ацетаты), пропионовая кислота, масляная кислота и ее производные (бутираты), оксид азота
Усиление местного иммунитета, поставка субстратов липогенеза	Уксусная кислота и ее производные (ацетаты)
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия, нейтрализация пищевых канцерогенов	Масляная кислота и ее производные (бутираты)
Энергообеспечение эпителия и поддержка ионного обмена	Масляная кислота и ее производные (бутираты)

Представленные данные позволяют сделать вывод, что пребиотики важны не только для питания микрофлоры, но также для благополучия желудочно-кишечного тракта и всего организма в целом.

При этом в значительной мере реализация позитивных эффектов пребиотиков опосредована через синтез микрофлорой КЖК, в частности бутирата (масляной кислоты).

РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Впервые КЖК были обнаружены в фекалиях человека в 1878 году. В 1912 году рассматривался вопрос об увеличении сократительной способности и секреторной активности толстой кишки под их воздействием [14]. В 1944 году начато изучение их всасывания из кишечника животных. Однако только в течение последних 20 лет были изучены процессы всасывания и метаболизма КЖК у человека [34, 35]. В настоящее время КЖК относят к биохимическим маркерам симбиоза микрофлоры, населяющей толстую кишку, и организма человека [36, 37].

Изучение КЖК в кале обладает высокой чувствительностью и специфичностью с точки зрения оценки состояния кишечной микрофлоры (в среднем 81% и 87%, соответственно) по сравнению с традиционным бактериологическим исследованием кала (66% и 41% соответственно), и позволяет с новых позиций рассмотреть вопросы эубиоза и дисбактериоза кишечника [26, 39].

Велика роль короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста [3, 40-42]. При изучении соотношения содержания изоокислоты/короткоцепочечные жирные кислоты с неразветвленной цепью ($\Sigma iCn/Cn, iC_5/C_5$, индекс изоокислот, $isoCn$) отмечены разнонаправленные сдвиги в продукции изомеров кислот при различных формах СРК: при СРК с запорами происходит увеличение значений данных параметров, а при СРК с диареей – снижение. Анаэробный индекс (АИ) рассматривается как отношение концентраций всех КЖК, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты. Определение АИ позволяет судить об ин-

фраструктуре микробиоценоза, степени анаэробноаэробности (отношении строгих анаэробов к аэробам и факультативно анаэробным популяциям). Его повышение свидетельствует об угнетении популяций строго анаэробной микрофлоры и активации УПФ [4, 15, 43].

Анализ изучения профилей летучих жирных кислот при патологии ЖКТ свидетельствует об изменении состава микрофлоры, связанного с переключением метаболизма колоноцитов с цикла Кребса на активацию пентозофосфатного пути. Например, при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с запорами происходит увеличение продукции токсичных форм кислорода и «аэробизация» среды; а при СРК с диареей – активация анаэробного типа гликолиза, угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксин-содержащих ферментов и активизации условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности, штаммов условно-патогенных бактериоидов [40]. Изменение продукции изоокислот при СРК с запорами объясняется увеличением активности аэробной микрофлоры (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики), при СРК с диареей – увеличением активности анаэробов (рода *Bacteroides*), обладающих слабой протеолитической активностью и усилением экскреции слизи с фекальными массами.

Продолжаются исследования, посвященные изучению уровня КЖК при ВЗК. По данным М.Д. Ардатской, в сыворотке крови у больных НЯК отмечается повышение абсолютного содержания КЖК по сравнению с нормой и группой СРК ($0,503 \pm 0,004$; $0,195 \pm 0,004$ и $0,193 \pm 0,004$ мг/г соответственно). При этом в профиле С2–С4 выявлено снижение доли уксусной кислоты при увеличении долей пропионовой и, в основном, масляной кислот. Вероятно, это связано с повышенной проницаемостью СОТК при НЯК, так как при СРК не было выявлено отклонений от нормы показателей содержания КЖК, что объясняется целостностью СОТК при данной патологии. В работе индийских авторов выявлено снижение уровня бутирата в фекальных образцах у пациентов с НЯК [44].

Одной из причин снижения бутирата у пациентов с ВЗК является значительное снижение количества бутират-продуцирующих микроорганизмов. Было изучено состояние ассоциированной со слизистой и фекальной микрофлоры у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом и у здоровых людей [61]. Отмечалось резкое снижение бутират-продуцентов (в частности *Faecalibacterium prausnitzii*) как в фекальных образцах, так и в биоптатах слизистой толстой кишки у пациентов с ВЗК,

по сравнению со здоровыми лицами. При этом отмечалось значительное увеличение бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

Кроме, ВЗК снижение бутирата играет важную роль при диарее, вызванной приемом антибиотиков. Развитие антибиотико-ассоциированного дисбиоза и диареи (ААД) связано с расстройством функционирования микрофлоры кишечника. В результате снижения в нем количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии нарушается метаболическая функция кишечной микрофлоры. Нарушение переваривания и всасывания углеводов и клетчатки само по себе приводит к осмотической секреции воды и осмотической диарее. Важно отметить, что при ААД происходит в первую очередь истощение бутират-продуцирующих анаэробов, количество их значительно снижается вплоть до полной элиминации [62, 63]. Это соответственно приводит к снижению образования именно бутирата, в то время как концентрация других КЖК (ацетат, лактат) увеличивается [62] (рис. 4).

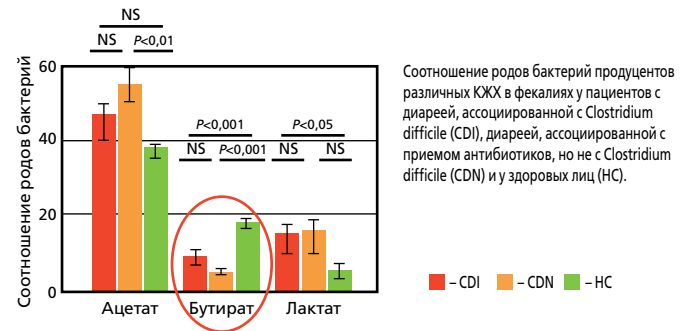
Возникающее в этих условиях снижение синтеза бутирата приводит к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям покровного эпителия, повышается проницаемость кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого микробного происхождения, нарушается всасывание воды и электролитов.

Таким образом, при хронических поражениях пищеварительного тракта (синдром раздраженной кишки, неспецифический язвенный колит, целиакия,

желчно-каменная болезнь и др) в фекалиях и, в меньшей степени, в сыворотке крови меняется соотношение между количественным содержанием отдельных кислот (прежде всего, уксусной, пропионовой и масляной) и между масляной кислотой и ее изомерами. Выявленная ассоциация между клиническими проявлениями хронических заболеваний кишечника и количественным содержанием основных КЖК и изокислотами, позволили рекомендовать изучение профиля КЖК в фекалиях как для диагностики патологий пищеварительного тракта, ассоциируемых с дисбиозом кишечной микробиоты, так и динамической оценки эффективности проводимого лечения [20, 26].

Рисунок 4.

При применении антибиотиков, возникает снижение роста и метаболической активности не бифидо- и лактобактерий, а в первую очередь микробов-продуцентов бутирата



ЗАКОФАЛЬК – ПРЕПАРАТ ИНУЛИНА И МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Учитывая столь важное влияние КЖК, и в частности бутирата на кишечный гомеостаз, а также его дефицит при многих функциональных и органических заболеваниях толстой кишки в настоящее время идет активный поиск способов терапевтического применения кишечных метаболитов в клинической практике.

Пути разработки препаратов на основе КЖК:

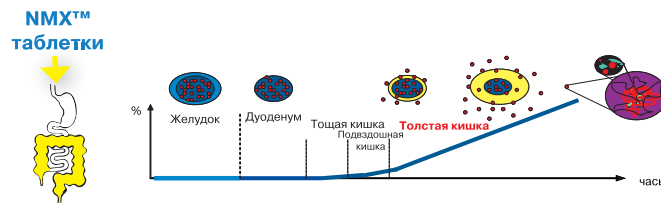
1. Создание специализированных таргетных пробиотиков, содержащих бактерии, продуцирующие, определенные виды КЖК представляет определенные трудности из-за сложности культивирования анаэробной флоры.
2. Разработка медленно-ферментируемых пребиотиков (с большей длинной цепи и разветвленные), метаболизируемых собственной микрофлорой до КЖК и способных оказывать частичный эффект на дистальные отделы толстой кишки является перспективным направлением, т.к. большинство про- и пребиотиков действуют в проксимальном отделе толстой кишки, а как показано при многих заболеваниях кишечника страдают дистальные отделы.
3. Применение препаратов, содержащих готовые КЖК (метабиотики) в специальной лекарственной форме с таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку, первым представителем которых является Закофальк.

Закофальк (Dr.Falk Pharma, Германия) представляет собой комбинированный пребиотик, в состав которого входят одна из основных КЖК масляная кислота (в виде бутирата кальция, 250 мг) и пребиотик инулин (250 мг). Особенностью Закофалька является его лекарственная форма на основе полимерной мультиматриксной системы (NMX™), обеспечивающей постепенное высвобождение действующего начала на всем протяжении толстой кишки в течение 24 часов (Рисунок 5) [49].

Масляная кислота в составе Закофалька участвует в регуляции и нормализация процессов энергетического снабжения колоноцитов, синтеза липидов мембран, защитного барьера и проницаемости слизистой оболочки толстой кишки, подавления окислительного стресса, воспаления, колоректального канцерогенеза, восстановления водно-электролитного баланса [50].

Рисунок 5.

Полимерная мультиматриксная система (NMX™) обеспечивает постепенное высвобождение действующего начала Закофалька на протяжении толстой кишки в течение 24 часов



Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологические действие	Применение
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркулярные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Пребиотический эффект инулина связан с тем, что β -связь молекул фруктанов не расщепляется α -глюкозидазами тонкой кишки, в результате чего они достигают толстой кишки, где утилизируются микроорганизмами, в т.ч. бифидобактериями [45].

В результате метаболизма инулина микрофлорой образуется эндогенная масляная кислота, а также оказывается его собственное пребиотическое действие в виде стимуляции роста полезной микрофлоры толстой кишки, в том числе бутират-продуцентов. Так в образцах фекалий, полученных от лиц, употреблявших в пищу инулин, отмечалось повышенное содержание важнейшей бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* [64]. Совокупное действие обоих компонентов приводит к нормализации кишечной микрофлоры, ее метаболизма и состояния слизистой оболочки толстой кишки.

Многочисленными исследованиями доказана эффективность Закофалька в составе комплексной терапии при нарушениях состава микрофлоры толстой кишки, приеме антибиотиков, синдроме раздраженной кишки, кишечных инфекциях, паразитарных инвазиях, операциях на кишечнике, воспалительных заболеваниях кишечника, лучевой терапии (радиационный колит), дивертикулярной болезни, атеросклерозе сосудов кишечника, ишемическом колите, раке толстой кишки.

Назначают Закофальк детям старше 12 лет внутрь до еды, не разжевывая по 3–4 табл. в день. Длительность приема не менее 30 дней.

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МОТОРИКИ И КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ЗАПОРОМ

Нарушения моторики органов пищеварения функционального происхождения часто встречаются в педиатрической практике.

Несмотря на общее представление, нашедшее свое отражение и в Римском консенсусе, о функциональных нарушениях органов пищеварения (ФНОП) как заболеваниях с благоприятным течением [52], практический опыт показывает, что длительное их течение может осложняться развитием серьезной структурной патологии, а это может быть связано, в

частности, с распространенным (генерализованным, системным) характером поражения органов пищеварения.

Целью нашей работы [65] явилось оптимизация терапии синдрома раздраженного кишечника с запорами (СРК-3) у детей и повышение ее эффективности на основании изучения особенностей моторики органов пищеварения и состава кишечной микрофлоры.

Пациенты и методы. Было обследовано 98 детей в возрасте от 4 до 18 лет с синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-3), наблюдавшихся в отделении гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы (Москва) и во II терапевтическом отделении ДГКБ N13 им.Н.Ф.Филатова (Москва), а также проведен ретроспективный анализ историй болезней 88 пациентов с СРК, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы (Москва). Диагноз ставился в соответствии с Римскими критериями III. Оценка моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проводилась с использованием [периферической электрогастроэнтерографии \(ПЭГЭГ\)](#), неинвазивным методом косвенной оценки двигательной функции ЖКТ, основанном на регистрации, фильтрации и спектральном анализе биопотенциалов, регистрируемых с поверхности тела человека. В своей работе мы использовали прибор гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «[Гастроскан-ГЭМ](#)» (НПП «[Исток-Система](#)» г.Фрязино). Основными электрофизиологическими параметрами моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, получаемыми при проведении ПЭГЭГ, являются: 1) Относительная электрическая активность (P_i/P_s) – процентный вклад каждого из отделов пищеварительного тракта в общий частотный спектр, вычисляемый в процентах и указывающая на мощность сокращений миоцитов каждого отдела ЖКТ; 2) Коэффициент ритмичности ($Kritm$) – частотная характеристика, отражающая активность водителей ритма.

Также в работе была проведена оценка состояния метаболической активности микрофлоры кишечника, которая оценивалась на основании изучения

спектра летучих короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в стуле методом газожидкостного хроматографического анализа. КЖК являются одними из наиболее значимых метаболитов кишечной микрофлоры. К ним относятся монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода (уксусная, пропионовая, масляная/изомаляная, валериановая/изовалериановая, капроновая/изокапроновая), которые образуются в результате анаэробного метаболизма микроорганизмов в толстой кишке. Расчетными показателями являются анаэробный индекс (Ai), который представляет собой отношение суммы концентраций восстановленных кислот (пропионовой и масляной) к концентрации уксусной кислоты, а также индекс изокилот (IsoCn) – отношение суммарной концентрации изокилот к концентрации КЖК с неразветвленной углеродной цепью.

В состав комплексной терапии были включены препараты тримебутин (Тримедат, Валента) и комбинированный пребиотик Закофальк (Dr.Falk Pharma Германия), которые назначались на 4 недели в возрастных дозировках. При этом 56 детей получали комбинированную терапию обоими препаратами, 18 – только Тримедатом и 24 – только Закофальком.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными жалобами у детей, включенных в исследование, были задержка стула от 2 до 4 дней, боли в животе (оба симптома наблюдались у всех детей).

Идея распространенного характера ФНОП нашла свое подтверждение при анализе результатов ПЭЭГ. Было установлено, что при СРК-3 нарушается электрическая активность не только нижних, но и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Средние значения относительной мощности (Pi/Ps) достоверно, по сравнению с нормой, были повышены в желудке ($30,28 \pm 1,07$, по сравнению с нормой $22,41 \pm 1,2$, $p < 0,05$) и снижены – в толстой кишке ($48,57 \pm 1,50$, по сравнению с нормой $64,04 \pm 3,01$, $p < 0,05$) (Рисунок 6 и 7, Таблица 7). Характер распределения мощности по различным отделам ЖКТ пред-

ставлен на рисунке 7. Полученные данные указывают как на замедление моторики толстой кишки, так и усиление – верхних отделов ЖКТ.

Рисунок 6.

Средние показатели Pi/Ps натошак у больных СРК-3

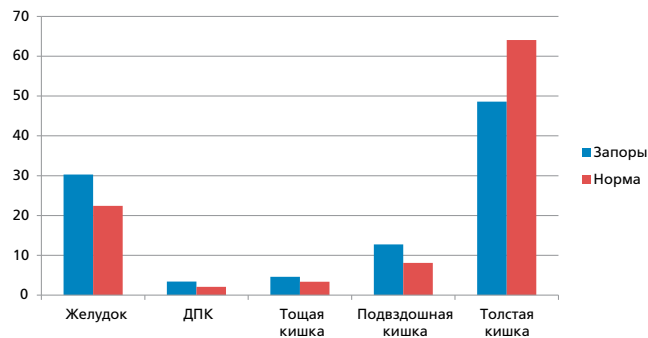
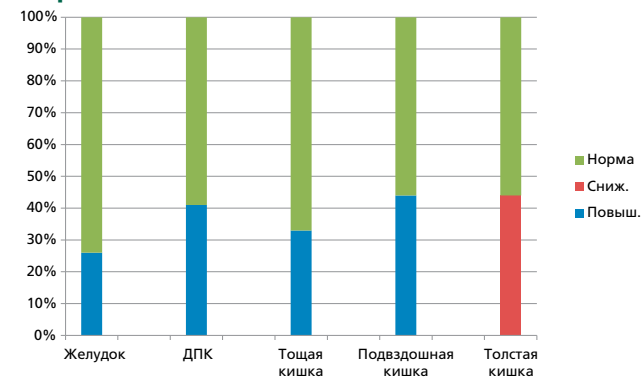


Рисунок 7.

Характер изменений показателя Pi/Ps в различных отделах ЖКТ при СРК-3

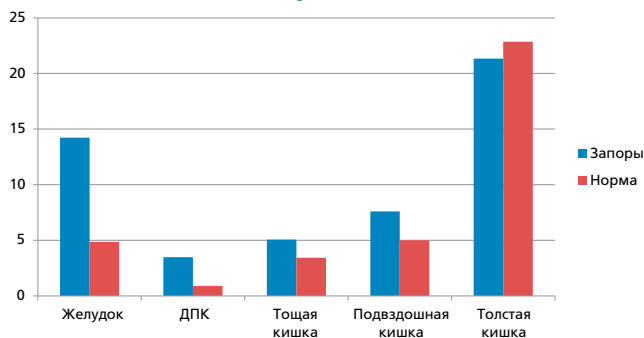


Средние значения активности водителей ритма (Kritm) были изменены во всех отделах ЖКТ. При этом Kritm был достоверно повышен в желудке ($14,23 \pm 2,79$, по сравнению с нормой $4,85 \pm 2,1$, $p < 0,05$), ДПК ($3,48 \pm 0,68$, по сравнению с нормой $0,9 \pm 0,5$, $p < 0,05$) и подвздошной кишке ($7,60 \pm 1,60$, по сравне-

нию с нормой $4,99 \pm 2,5$), в то время как в толстой кишке отмечалась тенденция к снижению ($21,34 \pm 4,38$, по сравнению с нормой $22,85 \pm 9,8$) (Рисунок 8 и 9, Таблица 8). Структура изменений параметра *Kritm* отражена на рисунке 4: в большинстве случаев повышалась активность водителей ритма в верхних отделах пищеварительного тракта и примерно в половине случаев снижалась в нижних. Характер изменений данного показателя соответствует таковому *Pi/Ps*, что является вполне закономерным.

Рисунок 8.

Показатели *Kritm* натощак у больных СРК-3



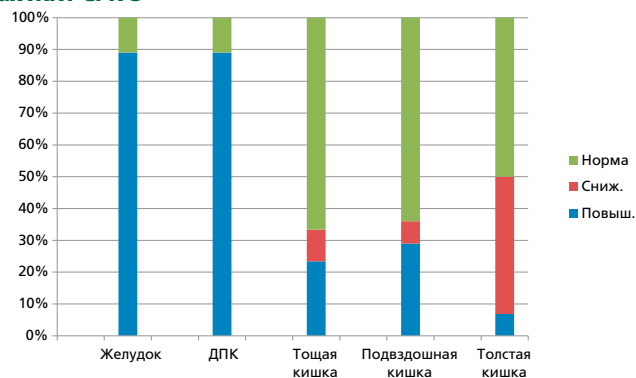
При анализе показателя $Pi/Pi+1$, отражающего координацию активности соседних отделов ЖКТ, было выявлено нарушение этих взаимоотношений на уровне подвздошной/толстой кишки ($0,31 \pm 0,06$, по сравнению с нормой $0,13 \pm 0,08$, $p < 0,05$). Эти изменения указывают на преобладание моторной активности подвздошной кишки над активностью толстой кишки. Прием пищи при этом приводил к повышению данного показателя для подвздошной кишки, т.е. преобладанию стимуляции активности подвздошной кишки над таковой толстой.

Прием пищи в нормальных условиях стимулирует моторику ЖКТ, а нормальные значения постпрандиального нарастания рассматриваемых показателей составляет увеличение в 1,5-2,0 раза. Важно отметить, что практически во всех случаях увеличение

значений рассматриваемых параметров было ниже нормы, что указывает на гипомоторный характер нарушений.

Рисунок 9.

Структура изменений показателя *Kritm* в различных отделах ЖКТ СРК-3



Таким образом, характер изменений показателей ПЭГЭГ при СРК-3 указывает, что на фоне гипомоторики толстой кишки наблюдается вовлечение в патологический процесс всех отделов пищеварительного тракта.

В ходе исследования были выявлены также существенные изменения микробиоценоза кишечника.

При СРК-3 у детей наблюдалось повышение средней абсолютной суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой, увеличение средних уровней уксусной, масляной и пропионовой кислот, выраженные в различной степени (Таблица 9 и 10).

Как известно, уксусная кислота является одним из основных продуктов жизнедеятельности индигенной микрофлоры и ее уменьшение может указывать на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий. По нашим данным в толстой кишке происходит повышение продукции уксусной кислоты, что говорит о сохранении метаболической активности бифидо- и лактобактерий. Однако увеличение доли пропионовой и масляной кислот свидетель-

ствуется об активации условно-патогенной флоры и строгих анаэробов (бактероидов, зубактерий, фузобактерий, копрококков и др.). На это же указывают и значения анаэробного индекса (АИ), смещенного в область резко отрицательных значений. Возможно, что высокий уровень уксусной кислоты связан с тем, что в нашей работе практически никто из пациентов не получал антибактериальные препараты в период госпитализации, в то время как в большинстве работ, касающихся изучения спектра летучих кислот пациенты получали антибиотики, что в той или иной степени снижало активность индигенной микрофлоры.

В нашей работе был отмечен параллелизм между указанными изменениями спектра КЖК, ПЭГЭГ и клиническими проявлениями у обследованных детей. Нами была выявлена достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь между значениями коэффициентов ритмичности в желудке и толстой кишке с содержанием уксусной кислоты в стуле ($R = +0,763$ и $R = +0,744$, соответственно), особенно выраженная после приема пищи, а также отрицательная связь между значениями относительной мощности в толстой кишке и содержанием масляной кислоты в стуле ($R = -0,791$).

Изменения кишечного микробиоценоза при запорах может быть следствием нарушений моторики, но также лежать в основе заболевания. Микроорганизмы толстой кишки через контролируемое ими воспаление низкой активности («Low-grade mucosal inflammation» в англоязычной литературе) в слизистой оболочке кишки регулируют порог чувствительности висцеральных рецепторов, а чувствительность последних является ключевым фактором развития СРК.

Увеличение числа тучных клеток у больных СРК в тонкой и толстой кишке было выявлено во многих исследованиях, а в одном из них было показано также повышение степени их дегрануляции [53, 54]. Тучные клетки тесно соприкасаясь с нервными окончаниями, могут взаимодействовать с ними мембранными образованиями, причем медиаторы

тучных клеток (гистамин, триптаза, простагландины и др.) могут влиять на моторику желудочно-кишечного тракта [55]. Данное воспаление таким образом определяет висцеральную чувствительность, важный субстрат СРК [56]. В подтверждение этой идеи, в ряде исследований была установлена корреляция между степенью инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки и характером клинических проявлений, а также с характером психоэмоциональных нарушений [53-54].

В последнее время появились данные о влиянии масляной кислоты на висцеральную чувствительность, что еще больше расширяет возможности ее применения у пациентов в СРК. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S.A.Vanhoutvin с соавт. изучали эффект ректального введения масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев [66]. Каждый участник исследования ежедневно вводил себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Соответственно, три режима – три периода по одной неделе. Эффект масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечено, что введение бутирата имело дозозависимый эффект, чем выше была доза бутирата, тем больше снижалась висцеральная чувствительность (таблица 6).

В настоящее время применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано в Евросоюзе.

Следовательно, нарушения моторики кишечника и изменения состава кишечной микрофлоры – два взаимосвязанных и взаимоопределяющих ключевых звена развития СРК. Это положение подтверждается результатами настоящего исследования.

Таблица 6.

Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта по шкале оценки (в %) при ректальном введении бутирата (по данным Vanhoutvin, et al. [25])

Параметр	При давлении 4 мм рт. ст.		При давлении 67 мм рт. ст.	
	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата
Боль	-23,9%	-42,1%	-23,8%	-42,0%
Дискомфорт	-44,2%	-69,0%	-1,9%	-5,2%

Кроме того, по результатам проведенного в нашем исследовании дыхательного теста с лактулозой у всех детей с СРК-3 нами был выявлен СИБР различной степени. Данные водородного теста еще раз указывают на тесную взаимосвязь между состоянием моторики ЖКТ и микробиоценоза. И, наконец, при обследовании детей с запорами на уровень фекального кальпротектина было подтверждено наличие воспалительного процесса низкой активности, хотя ни в одном случае достоверных признаков колита не было выявлено. Среднее значение данного показателя составило $47,10 \pm 18,43$ мкг/г (норма – 0–50 мкг/г), а максимальное значение – $87,87$ мкг/г, что попадает в зону сомнительных значений.

Можно утверждать, что при СРК замыкается патогенетический порочный круг, связывающий нарушения моторики и кишечный дисбиоз.

Исходя из представленной выше концепции развития СРК, помимо коррекции психоэмоционального и вегетативного статусов согласно рекомендациям невропатолога или психотерапевта, большие с СРК-3 в составе базисной терапии получали прокинетики тримебутин (Тримедат) и комплексный пребиотик, в состав которого входят инулин и масляной кислоты (Закофальк).

Тримебутин (Тримедат, Валента Фарма) является агонистом периферических опиатных рецепторов трех основных типов (μ , δ , κ), расположенных на гладкомышечных клетках на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Результатом этого является

модулирующий эффект тримебутина на моторику пищеварительной системы. Кроме того, он влияет на висцеральную чувствительность органов пищеварения, оказывая умеренное анальгетическое действие, в т.ч. и при СРК. Благодаря действию на различные типы опиатных рецепторов тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника, снижая ее в случае повышения и, наоборот, в связи с чем может применяться при всех формах СРК. По данным J.C.Schang и соавт. через один месяц терапии тримебутином в дозе 300 мг/сут *per os* частота стула увеличилась у 86% пациентов с СРК-3 [57]. При СРК с диареей тримебутин устраняет повышенную моторику кишечника, ускоряет транзит по кишечнику в случаях запора, снижает висцеральную гиперчувствительность, оказывает спазмолитический эффект [58].

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика клинических симптомов. У пациентов с СРК-3 отмечалась в большинстве случаев нормализация частоты и консистенции стула обычно к концу курса лечения. Среди детей получавших только Тримедат улучшение стула наблюдалась у всех детей, а полная нормализация у 15 из 18, боли в животе полностью купировались у 17 из 18 детей. Среди детей получавших только Закофальк улучшение стула наблюдалась также у всех детей, а полная нормализация у 19 из 24, боли в животе полностью купировались у 20 из 24 детей. Среди детей получавших Тримедат и Закофальк улучшение стула наблюдалась у всех детей, а полная нормализация у 49 из 56, боли в животе полностью купировались у 48 из 56 детей.

На фоне проводимого лечения препаратом тримебутин происходила нормализация средних значений параметров моторики ЖКТ (Таблица 7 и 8). Все три схемы показали свою эффективность: изучаемый показатели стремились к нормальным значениям (достоверно отличались от исходных) и после завершения курса лечения достоверно не отличались от нормальных значений. В то же время наибольшей

эффективностью (хотя и без статистически значимых различий) обладала комбинированная терапия Тримедатом и Закофальком. Но и схемы с монотерапией были весьма эффективны, а лечение Тримедатом в большей степени корригировала моторику, по сравнению с таковой Закофальком. При этом в большей степени эффект лечения проявился в отношении моторики желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки. Эта закономерность относилась и к показателям относительной мощности, и к коэффициенту ритмичности. Следует отметить, что практически во всех случаях значения показателей после лечения статистически не отличались от нормы. Также обращает внимание не только приближение к норме базальных показателей, но также восстановление постпрандиальной реакции.

Таблица 7.

Показатели Pi/Ps (M±m, %) у детей СРК-3 до и после приема еды до и после лечения

Отдел ЖКТ	До лечения	Тримедат + Закофальк	Тримедат	Закофальк	Норма
Желудок: до	30,28±1,07*	22,8±5,33	24,71±2,44**	26,33±3,28	22,41±1,2
после еды	34,11±1,33	41,65±11,27	37,21±3,12	33,12±4,47	
ДПК: до	3,41±0,31	2,16±0,72	2,23±0,13	2,72±0,33	2,1±1,2
после еды	4,18±1,19	3,58±1,49	4,11±1,1	3,92±0,91	
Подвздошная кишка: до	12,75±0,62	8,49±2,49	9,12±2,34	10,31±1,7	8,08±4,01
после еды	13,44±0,67	14,65±4,58	15,71±3,14	13,24±6,7	
Толстая кишка: до	48,57±1,50*	64,56±2,56**	56,45±3,46**	53,78±4,57*	64,04±3,01
после еды	43,73±1,55	112,25±37,68	109,42±12,87	97,86±4,26	

Что касается метаболической активности кишечной микрофлоры, тенденция к нормализации также наблюдалась на фоне проводимой терапии (Таблица 9 и 10, Рисунок 10). Как и в случае параме-

тров кишечной моторики, наиболее эффективной оказалась комбинированная схема терапии при высокой эффективности применения отдельных препаратов. Во всех случаях наблюдалась направленность к нормализации показателей продукции КЖК. В отличие от результатов исследования моторики, на метаболическую активность кишечной микрофлоры Закофальк оказывал большее воздействие, чем Тримедат, что является вполне закономерным. Следует отметить, что различия эффективности были не всегда статистически достоверными, хотя общая тенденция прослеживается однозначно. Также важно иметь в виду, что Закофальк разрешен к применению только у детей старше 12 лет.

Таблица 8.

Показатели Kritm (M±m) у детей с СРК-3 до и после приема еды до и после лечения

Отдел ЖКТ	До лечения	Тримедат + Закофальк	Тримедат	Закофальк	Норма
Желудок: до	14,23±2,79*	4,46±1,43**	6,32±2,12**	8,14±4,23	4,85±2,1
после еды	18,25±1,64	7,81±2,64	11,24±3,17	6,12±2,26	
ДПК: до	3,48±0,68*	1,6±0,29**	1,9±0,12**	3,12±0,56* +	0,9±0,5
после еды	4,55±0,79	2,6±0,54	4,45±0,43	4,38±0,87	
Подвздошная кишка: до	7,60±1,60	5,51±1,76	5,56±2,53	6,78±2,44	4,99±2,5
после еды	9,37±0,94	9,83±3,27	10,1±2,65	9,73±1,98	
Толстая кишка: до	21,34±4,38	26,64±8,41	22,34±5,67	25,56±6,36	22,85±9,8
после еды	24,48±2,65	46,33±18,29	48,34±4,98	49,22±3,45	

Примечание:

* – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с нормой,

** – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения,

+ – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с лечением Тримедатом.

Наши наблюдения подтверждают тесную взаимосвязь состояния кишечного микробиоценоза и моторики, причем связь обоюдно направленную.

Наибольший эффект от проводимой терапии можно добиться при проведении комбинированной терапии, воздействуя на оба звена, но и парциальная терапия показала высокую эффективность.

Таблица 9.
Показатели КЖК у детей с СРК-3 до и после лечения (мг/г)

	С2		С3		С4	
	до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после
Тримедат + Закофальк	1,50±0,27	0,78±0,11***+	0,56±0,20	0,27±0,01+	0,57±0,25	0,23±0,09
Тримедат		1,12±0,05**		0,46±0,04		0,45±0,27
Закофальк		0,89±0,04***+		0,38±0,09		0,39±0,05
Норма	0,63±0,01*		0,18±0,01		0,17±0,01	

Примечание:

- С2 – уксусная кислота, С3 – пропионовая кислота, С4 – масляная кислота,
 + – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с лечением Тримедатом,
 * – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с нормой,
 ** – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения.

Рисунок 10.
Динамика показателей спектра КЖК на фоне проводимого лечения у детей с СРК-3.

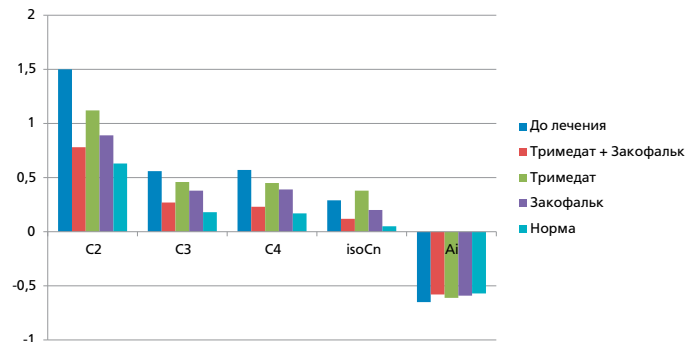


Таблица 10.
Расчетные показатели КЖК у детей с СРК-3 до и после лечения

	isoCn		Ai	
	до лечения	после	до лечения	после
Тримедат + Закофальк	0,29±0,19	0,12±0,07	-0,65±0,19	-0,58±0,11
Тримедат		0,38±0,19		-0,61±0,17
Закофальк	0,31±0,21	0,20±0,06	-0,7±0,20	-0,59±0,58
Норма	0,05±0,015		-0,57±0,10	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о распространенном характере нарушений моторики ЖКТ при СРК-З. Показано, что при этом заболевании нарушается не только моторика толстой кишки, но и верхних отделов пищеварительного тракта. Кроме того, при развитии заболевания замыкается патогенетический порочный круг, связывающий изменения моторики толстой кишки и нарушения кишечного микробиоценоза, возможно через развитие в стенке кишки воспаления низкой активности. В результате генерализованного нарушения моторики происходит также формирование синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Исходя из полученных данных, лечение СРК-З у детей целесообразно проводить прокинетики, действующими на протяжении всего ЖКТ и пребиотиками. Как Тримедат, так и Закофальк показали свою высокую эффективность при монотерапии, однако более выраженный эффект достигается при их комбинированном назначении. Совокупное действие обоих препаратов приводит к нормализации как кишечной моторики, так и кишечной микрофлоры, ее метаболизма, висцеральной чувствительности и состояния слизистой оболочки толстой кишки.

Схема применения Тримедата в возрастных дозировках в комбинации с Закофальком 3 таблетки в день в течение 4 недель позволяет оптимизировать схему лечения детей с СРК.

Таким образом, применение как прокинетики тримебутина, так и пребиотика инулина с масляной кислотой приводят к нормализации спектра КЖК, состава кишечной микрофлоры и улучшению состояния больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему Фарматека. 2009; (2): 77.
2. Бабин В. Н., Домарадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева). 1994; 38(6): 66-78.
3. Холодова И.Н., Ильенко Л.И., В.Ф. Демин, Султанова А., Барсукова М.В, Таищева Н.Б. Новые возможности диагностики и лечения дисбиотических нарушений кишечника у детей. Русский медицинский журнал, 2003; 20: 1124-1125.
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание (в 3 томах). Москва: Издательство ГРАНТЬ. 1998. 416 с.
5. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1152-1159.
6. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. – Тверь: ООО «Издательство «Триада» 2011 88 с.
7. Bezirtzoglou E, Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. 2011; 17(6): 369-74.
8. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, Martin JC, Pickering G, Ardid D, Eschaliere A, Dubray C, Flint HJ, Bernalier-Donadille A. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. 2012; 35(7): 828-38.
9. Емцев В.Т., Мишустин Е. Н. Микробиология: учебник для вузов 5-е изд., перераб. и доп. М.: Дрофа, 2005. 445 с.
10. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Дисбактериоз кишечника: современное представление, диагностика и лечебная коррекция. Пособие для врачей. М. 2008. С.7-9.
11. Бурмистров В.А. Нормальная микрофлора и ее значение для здоровья человека. Препараты для профилактики и лечения дисбактериозов. Новосибирск: ООО НПЦ «Вектор-Вита». 2009 С.1–5.
12. Буторова Л. И., Плавник Т. А., Кадникова Н. Г., Рекель С. Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *H.pylori* ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии. Лечащий врач. 2013; (5): 1–8.
13. Курилович С.А., Светлова И.О., Солдатова Г.С., Лосева М.И., Поспелова Т.И. Современные представления о норме и патологии. Принципы коррекции нарушений. Методические рекомендации для врачей. Новосибирск. 1998 26 с.
14. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э., Тюри М.Э. Лактофлора и колонизационная резистентность. Антибиотики и мед. биотехнология 1987;32(3): 173-179.
15. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. 1998; 7(1): 61-65.

16. Corazziari E. Ed. Approach to the patients with chronic gastrointestinal disorders. MESSAGGI. 2000; 429-474.
17. Lisowska A, Kobelska-Dubiel N, Jankowska J, Pawłowska J, Moczko J, Walkowiak J. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. 2014; 17: 103-107.
18. Rambaud Ed. J.-C. Buts J-P et al. Eurontext. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Paris. 2006. P. 247
19. Jonkers D1, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. 2012; 72(6): 803-23.
20. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. «Дисбактериоз кишечника»: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. Москва, 2004. 57 с.
21. Castellazzi AM1, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, Caimmi D, Miraglia del Giudice M, Leonardi S, La Rosa M, Marseglia GL. Probiotics and food allergy. Ital J Pediatr. 2013; 29: 39-47.
22. Topping D.I., Clifton P.M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. Physiological Reviews. 2001; 81(3): 1031-1064.
23. Midtvedt AC, Midtvedt T. Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992; 15(4): 395-403.
24. Parrett A M, Edwards C A. In vitro fermentation of carbohydrate by breast fed and formula fed infants. Archives of Disease in Childhood. - 1997. - N76: 249-253.
25. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. 2006; 8(2): 33-37.
26. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореферат дисс. док.мед.наук. – Москва, 2003. 45 с.
27. Ардатская М.Д. Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии. Сборник научно-практических работ под редакцией М.Д. Ардатской. М: Форте принт, 2014. С.4-15.
28. Cherbut C., Ferrier L., Rozé C., Anini Y., Blottière H., Lecanu G., Galmiche J.-P. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 1998; 275. Issue 6: G1415-G1422.
29. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T., Fujimiya M., Mantyh C., Voss M., Eubanks S., Harris M., Pappas T.N., Takahashi T. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003; 284 Issue 5: R1269-R1276.
30. Sandle G.I. Salt and water absorption in the human colon: a modern appraisal. Gut. 1998; 43: 294-299.
31. Сугян Н.Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... кан. мед. наук. М.: 2010. С.5-23.
32. Li Q1, Wang C, Tang C, Li N, Li J. Molecular-phylogenetic characterization of the microbiota in ulcerated and non-ulcerated regions in the patients with Crohn's disease. 2012; 7(4): e34939.
33. Чернин В.В. Симбионтное пищеварение человека: физиология, клиника, диагностика и лечение его нарушений: новые аспекты. Тверь: Триада. 2013. С.80-85.
34. Cummings J.A. Some aspects of dietary fibre metabolism in the human gut. In: Food and Health: Sci. a. Technol. London Eds Birch G.G., Parker K.G. Appl.Sci.Publish. Ltd. 1995. P. 441-458.
35. Cummings J.H. SCFA production, absorption and metabolism/ SCFA Production Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W. – Strasbourg. 1993. P. 6-7.
36. Тамм А.О., Сийгур У.Х. Клинические и биохимические методы диагностики дисбиоза кишечника. Материалы конференции Психолого-деонтологические аспекты и новые направления в гастроэнтерологии. Поиски. Решения. М-С. 1991. С. 107-109.
37. Klein S. Short chain fatty acids and the colon. Gastroent. 1992; 102(34): 456-459.
38. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Костадинова В.Н. Пребиотики и пробиотики при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей. Пособие для врачей. Медпрактика – М. 2004.
39. Бельмер С.В. Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей Учебно-методическое пособие. Москва ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ. 2005. С.15.
40. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. 1996; 70(2-4):347-58.
41. Sandle G.I. Segmental differences in colonic function Short Chain Fatty Acids Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W. Strasbourg. 1993. 8-9.
42. Schreiber S. Aspects of the immunology of inflammatory bowel diseases Recent Advances in the Pathophysiology of Gastrointestinal and Liver Diseases. 1997. P.133-171.
43. Kohutis E.A. Psychological aspects of irritable bowel syndrome N. J Med. 1994; 91(1): P. 30-2.
44. Kumari R, Ahuja V, Paul J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India World J Gastroenterol. 2013; 19(22): 3404-14.
45. Roberfroid M, Slavin J. Nondigestible oligosaccharides. Crit Rev Food Sci Nutr. 2000; 40 (6): 461-80.
46. Velazquez OC., et al. Butyrate and the colonocyte. In: Dietary Fiber in Health and Disease, Plenum Press, N.Y. 1977: 123-134
47. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br J Nutr 80, Suppl. 1, 1998, 147-171.
48. Macfarlane G.T. et al. FEMS Microbiology Ecology 101, 1992, 81-88
49. Spina L. et al. Butyric acid: pharmacological aspects and routes of administration. Digestive and Liver Disease 2007 Suppl. 1: 7-11
50. Hamer H. M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 104-119
51. Scarpellini E., et al. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Digestive and Liver Disease. 2007; Suppl. 1: 19-22.

52. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3rd edition. 2006. 1048 p.
53. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* - 2009; 104: 392-400.
54. Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 1689-1694
55. Gao C, Liu S, Hu HZ, Gao N, Kim GY, Xia Y, Wood JD. Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology* 2002;123: 1554-64.
56. Spiller R.C. Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009; 27 Suppl 1: 48-54.
57. Schang JC, Muller J, Rico E, Grenier JF. Accelerator effects of Debridat (trimebutine) on duodenal transit. *Med Chir Dig.*- 1982; 11.- N5: 371-374.
58. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology.*- 2002; 49.- N43: 193-197.
59. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста. Учебное пособие. Москва, Форте Принт, 2011.
60. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М.: Форте принт, 2014. – с. 64
61. Wang W. et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin. Microbiol.* 2014 Feb; 52(2):398-406.
62. Vijay C. Antharam, et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in Clostridium difficile Infection and Nosocomial Diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology.* September 2013, Vol. 51, № 9, p. 2884–2892
63. 141. Vincent B. Young, Thomas M. Schmidt. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by LargeScale Alterations in the Composition of the Fecal Microbiota. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Mar. 2004, p. 1203–1206 Vol. 42, No. 3
64. Louis P., Young P., Holtrop G., Flint H.J. Diversity of human colonic butyrateproducing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene.// *Environ Microbiol.* – 2010. 12(2).– P. 304-14.
65. Бельмер С.В. и соавт. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором. *Вопросы детской диетологии*, 2014, т. 12, №5, с. 19–27
66. Vahoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(9):952-76.

