

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.36-002.14:612-017.1-053.2

КАРИМОВ БОРИС КОНСТАНТИНОВИЧ

**Оптимизация лечения нарушений кишечного микробиоценоза
у детей с сахарным диабетом типа 1**

5А510107 –«ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
к.м.н., Доцент Даминова М.Н.

Ташкент – 2018 год

АННОТАЦИЯ

Цель работы. Оценить клиническую эффективность препарата энтерол при нарушениях микрофлоры кишечника у детей с сахарным диабетом 1 типа

Задачи исследования:

- Оценить характер нарушений кишечного микробиоценоза у детей больных сахарным диабетом 1 типа
- Изучить терапевтическую эффективность пробиотического препарата энтерол при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа
- Провести сравнительный анализ эффективности лечения при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа препаратами энтерол и эубикор

Для выполнения поставленных задач нами проводилось клиническое обследование 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, в возрасте от 6 до 18 лет. Установлено, при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей СД 1 типа, в микрофлоре кишечника выявлены дисбиотические изменения. Особенностью дисбиотических изменений у детей с сахарным диабетом 1 типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры, лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей. Использование применения пробиотика энтерола в терапии при нарушениях кишечного микробиоценоза детей СД 1 типа, способствовал восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, приводит к достоверно более быстрой положительной динамике как общих, так и местных клинических симптомов, что позволило уменьшить риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника. Применение энтерола в комплексной терапии нарушений кишечного микробиоценоза детей СД 1 типа, способствует купированию клинических симптомов и восстановлению экосистемы кишечника у 81,82% пациентов (в контрольной группе с применением эубикора - 80,95%) за 4 недели лечения.

АННОТАЦИЯ

Ишнинг мақсади: 1-турдаги қандли диабетга чалинган болаларда ичак микрофлораси бузуклиги учун Энтеролнинг клиник самарадорлигини баҳолаш.

Татқиқотнинг мақсади:

- 1-тойфа диабет билан оғриган болаларда интестинал микробиоценоз касаликларнинг ҳолатини баҳолаш.
- 1-диабетга чалинган болаларда интестинал микробиоценоз касаликлари учун пробиотик энтерол препаратининг терапевтик самарадорлигини ўрганиш.
- Энтерол ва эубикор билан 1-тойфа диабет билан ичак микробиоценозуза бузилиши бўйича даволаниш самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш.

Бу вазифаларни бажариш учун биз 6 ёшдан 18 ёшгача бўлган 1-турдаги қандли диабетга учраган интестинал микробиоценоз касалиги бўлган 54 та болаларни клиник текширувдан ўтказдик. СД 1-турдаги қандли диабетга чалинган болаларда интестинал микробиоценоз безовталикларда ичак микрофлорасида дисбиотик ўзгаришлар аниқланди. Бу турдаги диабетли болалардаги дисбиотик ўзгаришларнинг ўзига ҳос хусусиятли анэроблар сони камайиши, шартли патоген ўсимликлар еса сонининг кўпайиши; Лактоза салбий ичак мажмуаси, хусусан Кандида ва Протея жинслари фунгусларидир. СД 1-турдаги қандли диабет билан оғриган болаларда интестинал микробиоценоз касаликларини даволашда пробиотик энтеролдан фойдаланиш нормал интестинал микрофлорани тиклашга ёрдам беради, умумий ва маҳаллий клиник семptomаларнинг ижобий динамикасига сезиларли даражада тезроқ олиб келади, бу еса ичак микробиоценозасининг бузилиши ҳафини камайтиради. СД 1-тойфа болаларда интестинал микробиоценоз касаликларни комплекс даволашда энтеролдан фойдаланиш 4 ҳафтада даволанадиган беморларнинг 81,82% (80% га кўмакчи назорат гуруҳи)да клиник симптомаларни тиклаш ва ичак экотизимини тиклашга ёрдам беради.

АННОТАЦИЯ

Objective. To assess the clinical efficacy of Enterol for intestinal microflora disorders in children with type 1 diabetes mellitus.

Objectives of the study:

- To assess the pattern of intestinal microbiocenosis disorders in children with type 1 diabetes mellitus
- To study the therapeutic efficacy of a probiotic enterol drug for disorders of intestinal microbiocenosis in children with type 1 diabetes mellitus

Conduct a comparative analysis of the effectiveness of treatment for violations of intestinal microbiocenosis with type 1 diabetes mellitus with Enterol and Eubicor

To perform the tasks, we conducted a clinical examination of 54 children with disorders of intestinal microbiocenosis of type 1 diabetes mellitus, aged 6 to 18 years. It has been established that in disorders of intestinal microbiocenosis in children with type 1 diabetes, dysbiotic changes were detected in the intestinal microflora.

A peculiarity of dysbiotic changes in children with type diabetes is the decrease in the number of anaerobes, an increase in the number of conditionally pathogenic flora; lactose-negative intestinal rods, especially fungi of the genus *Candida* and *Proteus*.

Using the use of probiotic enterol in therapy for disorders of intestinal microbiocenosis of children with type 1 diabetes promoted the restoration of normal intestinal microflora, leads to a significantly faster positive dynamics of both general and local clinical symptoms, which will reduce the risk of further development of intestinal microbiocenosis disorders.

The use of enterol in complex therapy of intestinal microbiocenosis disorders in children with type 1 diabetes promotes the recovery of clinical symptoms and the restoration of the intestinal ecosystem in 81.82% of patients (in the control group with eubicor - 80.95%) for 4 weeks of treatment.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики.....	12
1.2. Современные взгляды на механизмы развития нарушений кишечно-микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа.....	13
1.3. Диагностика нарушений кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа у детей.....	19-28
1.4. Препараты для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза с сахарным диабетом.....	29-33
Выводы к главе I	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Характеристика обследованных детей.....	36
2.2. Методы исследования	37
Выводы к главе II	45
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1. Изучение особенностей нарушений кишечного микробиоценоза у детей больных сахарным диабетом 1 типа	46
3.2. Оценка терапевтической эффективности пробиотического препарата энтерол при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа.....	52
3.3. Сравнительная оценка эффективности лечения при нарушениях кишечно-микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа препаратами энтерол и эубикор.....	58
Выводы к главе III	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	64
ВЫВОДЫ	71
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	72

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	73
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	74

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГБ	–	гликированные белки	
ДН	–	диабетическая нефропатия	
ДПН	–	диабетическая полинейропатия	
ДР	–	диабетическая ретинопатия	
ЗПР	–	задержка полового развития	
ЗФР	–	задержка физического развития	
МНС	–	главный комплекс гистосовместимости	
ПЖ	–	поджелудочная железа	
СД	–	сахарный диабет	
ФАН	–	фагоцитарная активность нейтрофилов	
CD4	–	T–хелперы	
CD16	–	натуральные киллеры	
CD8	–	T–супрессоры	
HbA1c	–	гликированный гемоглобин	
HLA	–	HumanLeucocyteAntigens	– система лейкоцитарных антигенов человека
БАД	–	биологически активные добавки	
Б.П.Т.	–	быстро-прогрессирующее течение	
ОРВИ	–	острые респираторно вирусные инфекции	
ОКИ	–	острые кишечные инфекции	
ЧБД	–	часто болеющие дети	
ЭБД	–	эпизодически болеющие дети	

- Т.Т. – торпидное течение
- М.П.Т. – медленно-прогрессирующее течение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Сахарный диабет (СД) является одной из ведущих медико-социальных проблем современной медицины, что связано с увеличивающейся его распространенностью, пожизненным характером заболевания, а также развитием многочисленных осложнений. В мировом масштабе наблюдается тенденция к росту заболеваемости СД. Ожидается, что к 2025 году число больных диабетом возрастет до 300 миллионов человек (5,4 % общей популяции), ежегодный прирост составляет около 5–5,5 миллиона человек [2,3,5,61]. Основные причины смерти и инвалидизации больных СД — это его осложнения. Риск развития кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения) в 6 раз выше у больных СД, чем у лиц, не имеющих его. В процесс также часто вовлекается кишечник. Однако эпидемиология и варианты вовлечения кишечника исследованы существенно меньше [3,38,108].

В настоящее время особое внимание клиницистов привлечено к проблеме патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при сахарном диабете (СД). Это связано с тем, что благодаря более глубокому изучению патофизиологии и классификации симптомов СД была определена патогенетическая связь этого заболевания с желудочно-кишечной симптоматикой. Проявление симптомов меняется в широких пределах и затрагивает весь ЖКТ [22,107]. Большинство исследователей чаще всего связывают желудочно-кишечную симптоматику СД с диабетической автономной нейропатией (ДАН) [3,26,28,39]. Наиболее частыми проявлениями гастроэнтерологической формы ДАН являются заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки [3,15,27,31]. Актуальна и почти не изучена проблема микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом. В литературе имеются лишь единичные работы по изучению

особенностей микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом, результаты которых неоднозначны и противоречивы. С другой стороны, существует группа больных СД с сопутствующим функциональным поражением кишечника (синдром раздраженного кишечника (СРК)), непосредственно не связанным с основным заболеванием, но оказывающим на него влияние. В связи с этим представляет интерес связь функционального состояния кишечника с развитием и течением СД 1-го типа.

Анализ нерешенных задач. Заключение о целесообразности исследования.

Клинический полиморфизм, свойственный этому заболеванию, может определяться не только разнообразием генетических и средовых факторов, в процессе взаимодействия которых реализуется наследственная предрасположенность, но и состоянием разных органов и систем организма, которые, вовлекаясь в патологический процесс, оказывают влияние на особенности течения СД и эффективность антидиабетической терапии.

Указанное, в полной мере может быть отнесено к оценке роли пищеварительного канала (ПК) в диабетогенезе. При этом значение кишечной дисфункции связано как с дисрегуляцией энтероинсулярной оси, так и негормональными факторами, обусловленными морфологическими и функциональными изменениями кишечника - моторики, секреции, всасывания, защитных механизмов его бифидофлоры. Мало изучен характер метаболических нарушений у больных СД, осложненных диабетической энтеропатией (ДЭ). Указанное, осложняет дифференциацию ДЭ с сопутствующими СД заболеваниями тонкой и толстой кишок и может служить причиной существенного расхождения данных о частоте диабетического поражения кишечника. Актуальным направлением современной медицины является использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в лечении

многих заболеваний и патологических состояний человеческого организма. Группы используемых препаратов про- и пребиотического ряда разнообразны. У многих используемых препаратов группы средств коррекции микробиоценоза отсутствуют данные об эффективности при той или иной патологии. Поэтому целесообразнее использовать наиболее изученные средства с доказанной в клинических исследованиях эффективностью. Одним из таких препаратов пробиотического ряда является «Энтерол» [81,119].

С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом, занимающую ту или иную биологическую нишу. Эволюционно сложившийся симбиоз микрофлоры кишечника находится в состоянии биологического равновесия с клетками человеческого организма и подвержен частым нарушениям под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды[24]. Идея корректирующего влияния на внутреннюю среду организма человека путем целенаправленного изменения состава микрофлоры принадлежит основоположнику отечественной и мировой микробиологии лауреату Нобелевской премии И.И. Мечникову (1908). Именно ему принадлежит открытие: "Многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека". Предложенный им метод энтерального введения живых культур молочнокислых бактерий в качестве антагонистов гнилостных микробов явился фундаментом современных работ по созданию биопрепаратов[33,105].

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что изучение особенностей микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом 1 типа является весьма актуальной задачей современной медицинской науки.

Цель исследования: Оценить клиническую эффективность препарата энтерол при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа

Задачи исследования:

- Оценить характер нарушений кишечного микробиоценоза у детей больных сахарным диабетом 1 типа
- Изучить терапевтическую эффективность пробиотического препарата энтерол при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа
- Провести сравнительный анализ эффективности лечения при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа препаратами энтерол и эубикор

Материалы и методы исследования: Под нашим наблюдением находились 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 типа, находившиеся на учёте в СВП, консультативной поликлиники и отделения диабетологии Республиканского Специализированного научно-практического Центра Эндокринологии, в возрасте от 6 до 18 лет. Из них 23 (42,59%) детей с длительностью заболевания СД типа 1 до 3 лет и до 6 лет 31 (57,41%) детей. Мальчиков – 21(38,89%), девочек – 33(61,11%). Контрольную группу составят 30 практически здоровых детей, соответствующего пола и возраста. Диагноз СД 1 типа верифицировался с учетом клинических признаков периодической гипергликемии (повышенная потребность в жидкости, полиурия, эпизоды сухости во рту), анамнестических данных (перенесенные эпизоды кетоацидоза или кетоацидотическая кома, абсолютная зависимость от инсулинотерапии, установленный ранее клинический диагноз СД 1 типа).

Микрофлору толстой кишки исследовали по методическим рекомендациям Касаткина Э.П. и соавт. (2004). Исследование микрофлоры толстой кишки проведены в ТашИУВ (каф.микробиологии, доц Шадманова Н.А.)

Состояние кишечной микрофлоры и выраженность дисбиотических сдвигов будет оценена по общепринятым критериям деления нарушений микробиоценоза кишечника[7]. Результаты работы будут обработаны методами параметрической статистики с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медикобиологических исследований.

Клинико-биохимические методы исследования. Для оценки уровня компенсации углеводного обмена всем обследованным определяли концентрацию гликированного гемоглобина крови (HbA1c). Содержание глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом.

Обследованные больные проконсультированы узкими специалистами: окулистом, невропатологом. При необходимости проводили ультразвуковую диагностику (УЗД) печени и почек.

Диагностика диабетической полинейропатии проводилась на основании определения сухожильных рефлексов, тактильной и вибрационной чувствительности. Половое развитие оценивали в соответствии с пятью стадиями по Таннеру. Возрастным контролем полового и физического развития послужили данные исследований, проведенных в Республике Узбекистан среди популяции здоровых детей [3,9,108].

Основные положения, выносимые на защиту.

- У детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 типа выявлены выраженные дисбиотические сдвиги по показателям микрофлоры кала, проявляющиеся различными диспепсическими синдромами чаще в виде запоров, диареи или смены запоров диареей, астено-невротическими синдромами
- Терапия нарушений кишечного микробиоценоза СД типа 1 типа с использованием пробиотического препарата энтерол, способствовала купированию клинических симптомов, выявила влияние на микробный состав микрофлоры толстой кишки с нормализацией

качественного и количественного состава бифидо- и лактобактерий, энтерококков, снижением количества дрожжеподобных грибов рода *Candida*

- Применение энтерола в комплексной терапии при дисбиотических изменениях кишечника, у детей с сахарным диабетом 1 типа, способствует купированию клинических симптомов, и достоверному восстановлению экосистемы кишечника у 84,85% детей (в группе эубикора – у 57,14%).

-

Научная новизна.

При нарушениях кишечного микробиоценоза у детей СД 1 типа, в микрофлоре кишечника выявлены дисбиотические изменения.

Особенностью дисбиотических изменений у детей с сахарным диабетом типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей. Использование пробиотика энтерол в терапии при нарушениях кишечного микробиоценоза детей СД 1 типа, способствовало восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, приводило к достоверно более быстрой положительной динамике, как общих, так и местных клинических симптомов, что позволило уменьшить риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника. Применение энтерола в комплексной терапии нарушений кишечного микробиоценоза детей СД 1 типа, способствует купированию клинических симптомов и достоверному восстановлению экосистемы кишечника у 84,85% пациентов в сравнении с применением пребиотика эубикора - 57,14%) ($P < 0.001$).

Практическая значимость.

Нарушения кишечного микробиоценоза у детей с СД 1 типа, обосновывают необходимость активной коррекции дисбиотических изменений при сахарном диабете 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол. Детям с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, рекомендовать пробиотический препарат энтерол, что позволит значительно уменьшить риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника, повысить эффективность лечения, снизить риск развития осложнений, а также инвалидность и смертность.

Опубликованность результатов.

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 9 тезисов и 1 статья.

Структура и объём диссертации.

Работа изложена на 89 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Работа иллюстрирована 12 таблицами 3 рисунка. Список использованной литературы включает 127 источников, из них 108 отечественных и стран СНГ, 19 иностранных авторов.

ГЛАВА I Обзор литературы

1.1. Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиёев.- В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения. Последовательно продолжается системная работа, осуществленная под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового, гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан» гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг.

Особое внимание уделяется уважению представителей этой профессии, достойному стимулированию их самоотверженного труда. Принятый 10 ноября 1998 года Указ Первого Президента нашей страны «О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» послужил важным фактором создания соответствующей современным требованиям и обеспечивающей оказание населению во всех регионах страны квалифицированной медицинской помощи, в частности, единой системы охраны материнства и детства.

Согласно этому документу в стране создана современная система медицинской службы по оказанию первой медицинской помощи, которая охватила сельские врачебные пункты и городские семейные поликлиники.

Объявление 2017 года в нашей стране Годом диалога с народом и интересов человека имеет глубокий смысл. Ведь интересы человека в числе первоочередных включают вопросы его здоровья, возможность полного доступа к современным медицинским услугам.

Шавкат Мирзиёев на своих предвыборных встречах особо подчёркивал необходимость вести прямой диалог с людьми, знать о волнующих граждан проблемах, выслушивать их мнения и предложения. Имеющиеся у населения актуальные проблемы в этом направлении также подтверждает и тот факт, что более 7 тысяч поступивших в виртуальную приёмную Премьер-министра обращений касались именно сферы медицины.

Президент нашей страны подробно остановился на предстоящей работе в этой сфере, ждущих своего решения проблемах. Было акцентировано внимание на вопросах, касающихся деятельности сельских врачебных пунктов. В настоящее время сельские врачебные пункты в достаточной степени оснащены средствами лабораторного анализа, диагностическими аппаратами для проведения первичного медицинского осмотра. Нехватка квалифицированных специалистов в отдаленных регионах говорит о том, что предстоит ещё многое сделать для решения кадрового вопроса.

Президент Республики Узбекистан Шавкат Мирзиёев 5 января 2017 года на встрече со специалистами сферы здравоохранения поручил принять меры по дальнейшему её совершенствованию, устранению имеющихся проблем и недостатков. Было особо отмечено, что эта сфера, касающаяся здоровья населения, будущего нашего народа, в частности молодого поколения, будет находиться в центре постоянного внимания Президента страны.

Когда речь идёт о сфере здравоохранения, мы должны помнить одну истину: медицинские работники – это стражи нашего здоровья. Народ должен

доверять им, а они – завоевать доверие народа, подчеркнул Шавкат Мирзиёев [1].

1.2. Современные взгляды на механизмы развития нарушений кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом типа 1

Проблема сахарного диабета в настоящее время является чрезвычайно актуальной и занимает приоритетное место в медицине. По данным ВОЗ, во всех странах мира насчитывается около 120 млн. больных сахарным диабетом и примерно такое же число людей находится на стадии преддиабета. Большая распространенность, сохраняющаяся тенденция к росту числа больных сахарным диабетом придают этой проблеме медико-социальное значение во всем мире. Поражение органов пищеварения является частым (от 30 до 83%) и серьезным осложнением сахарного диабета[2,3,5,99].

В настоящее время особое внимание клиницистов привлечено к проблеме патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при сахарном диабете (СД). Это связано с тем, что благодаря более глубокому изучению патофизиологии и классификации симптомов СД была определена патогенетическая связь этого заболевания с желудочно-кишечной симптоматикой. Проявление симптомов меняется в широких пределах и затрагивает весь ЖКТ[13,18,29,123].

Сахарный диабет - широко распространенное заболевание, имеющее неуклонную тенденцию к увеличению числа больных. При этом фактическая распространенность заболевания выше в 3–4 раза. В мировом масштабе наблюдается тенденция к росту заболеваемости СД. По данным Всемирной федерации диабета распространенность сахарного диабета (СД) в 2010 году составила 285 млн, а к 2030 году — 438 млн, причем у 85–90% пациентов будет иметь место СД 2-го типа[35,38]. Сахарный диабет является одной из ведущих медико-социальных проблем современной медицины, что связано

со всё увеличивающейся его распространенностью, пожизненным характером заболевания, а также развитием многочисленных осложнений. Сахарный диабет остается острой проблемой современной медицины, несмотря на несомненные успехи в изучении патогенеза и лечения этого заболевания. СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Экспертами ВОЗ он был признан неинфекционной эпидемией XX века. Драматизм и актуальность проблемы определяются широкой распространенностью СД, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, ранней инвалидизацией и высокой смертностью страдающих данным заболеванием пациентов[2,36]. Основные причины смерти и инвалидизации больных СД — это его осложнения. Ежегодно в США теряют зрение около 20 000 больных в возрасте от 20 до 74 лет, у 30 000 больных обнаруживают хроническую почечную недостаточность. Каждый год регистрируется около 56 000 случаев ампутации нижних конечностей, обусловленных развитием «диабетической стопы». Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения) в 6 раз выше у больных СД, чем у лиц, не имеющих его. В процесс также часто вовлекается кишечник. Однако эпидемиология и варианты вовлечения кишечника исследованы существенно меньше[42,124].

Микробиоценоз кишечника представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, взаимно влияющих на их жизнедеятельность и находящихся в постоянной взаимосвязи с макроорганизмом. Одной из важнейших функций нормальной микрофлоры кишечника является непосредственное участие в формировании иммунологической реактивности организма. Собственные микроорганизмы полости человека стимулируют лимфоидный аппарат, синтез иммуноглобулинов, увеличивают уровень пропердина и комплемента, повышают активность лизоцима и т.п. [23,45,98].

Поскольку установлено, что существует тесная интеграция между состоянием иммунной системы и микробиоценозом организма, то нельзя исключить предположение о том, что нарушение иммуномикробиологического статуса может быть одной из эндогенных причин, определяющих течение сахарного диабета у детей. С этих позиций представляет интерес, исследование зависимости неспецифической резистентности организма от состояния микроэкологии кишечника детей, больных ИЗСД. Заболевания тонкой кишки могут быть обнаружены более чем у 80% пациентов с длительным анамнезом СД. Наиболее частым (23% пациентов в большинстве исследований) и общим нарушением является замедление кишечного транзита[4,69,120].

Длительная гипергликемия тонкой кишки при автономной невропатии (вагусной и симпатической) приводит к нарушению подвижности тонкой кишки, снижению секреции или уменьшению всасывания. Нарушенная подвижность тонкого кишечника ведет к слабому перемещению пищи, вызывает усиленное размножение бактерий, полную мальабсорбцию, способствует слабому ионному обмену, что заканчивается увеличением внутриполостной осмолярности, пассивным передвижением жидкости в полости кишечника и поносом. Заболевания толстой кишки связаны с наличием ДАН, снижением желудочно-ободочного рефлекса, уменьшением основного давления внутреннего анального сфинктера (автономная иннервация), дисфункцией внешнего анального сфинктера и лонно-ректальных мышц, приводящей к снижению расслабляющей способности; нарушением гликемического профиля, уровнем субстанции Р, которая стимулирует панкреатическую секрецию, секрецию электролита и кишечную подвижность.

Поражение пищеварительной системы вызывает не только клинические симптомы, но и нарушает пищеварение, а у больных СД затрудняет контроль гликемии. В доступной нам литературе не достаточно сведений о функциональном и морфологическом состоянии ДПК и ПЖ в зависимости от

типа, степени тяжести, длительности и состояния компенсации сахарного диабета, а так же интенсивности и длительности описторхозной инвазии. Отсутствуют данные по комплексному изучению клинико-функционального состояния панкреато-дуоденальной области с учётом поражения других органов пищеварения, не изучено влияние антигельминтной терапии на состояние ПЖ и ДПК в отдалённые сроки после эффективной дегельминтизации при микст-патологии [75,90,].

Актуальна и почти не изучена проблема микробиоценоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом. К сожалению, простых и абсолютно надежных исследований для диагностики нарушений функций органов пищеварения, обусловленных именно автономной диабетической нейропатией, в настоящее время не существует.

В литературе имеются лишь единичные работы по изучению особенностей микробиоценоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом, результаты которых неоднозначны и противоречивы.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что изучение особенностей микробиоценоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом, является весьма актуальной задачей современной медицинской науки.

С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом, занимающую ту или иную биологическую нишу. Эта микрофлора включает более 500 видов бактерий, общее количество которых достигает 10¹⁴, что превышает численность всех клеток организма человека. Эволюционно сложившийся симбиоз микрофлоры кишечника находится в состоянии биологического равновесия с клетками человеческого организма и подвержен частым нарушениям под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды [105].

Нарушения качественного и количественного состава симбиотической микрофлоры, связанные, по формулировке А.Ф.Билибина, с " проявлением срыва адаптации, нарушением защитных и компенсаторных приспособлений

организма", что является пусковым механизмом для расстройства обменных процессов, развития аллергических реакций, возникновения различных соматических заболеваний. Идея корректирующего влияния на внутреннюю среду организма человека путем целенаправленного изменения состава микрофлоры принадлежит основоположнику отечественной и мировой микробиологии лауреату Нобелевской премии И.И. Мечникову (1908) [105]. Именно ему принадлежит открытие: "Многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека". Предложенный им метод энтерального введения живых культур молочнокислых бактерий в качестве антагонистов гнилостных микробов явился фундаментом современных работ по созданию биопрепаратов. Лактобациллин И.И. Мечникова представлял собой сквашенное молоко, получаемое в результате жизнедеятельности культур болгарской палочки и молочнокислого стрептококка, выделенных из йогурта. Микробиоценоз кишечника претерпевает в первые дни и недели жизни существенные изменения. Причем, существует устойчивое мнение, что эти изменения наблюдаются только на протяжении первого месяца жизни ребенка[21,59,84,100]. Так, А.М. Запруднов и Л.Н. Мазанкова выделяют 3 фазы микробного заселения кишечника в первый месяц после рождения: 1 этап (асептический) - длится 10-20 часов с момента рождения; 2 этап - длится первые 2-4 дня, на данном этапе происходит первичное заселение кишечного тракта новорожденного различными микроорганизмами, в первую очередь кокками; 3 этап - длится 1-1,5 месяца - это период, когда микрофлора кишечника становится такой, какой она будет свойственна данному организму. В кишечнике человека содержится около 500 видов микроорганизмов. Принято различать постоянную (индигенную, облигатную, главную) микрофлору, преобладающая по численности колониеобразующих единиц (КОЕ), но ограниченная по видовому составу, и транзиторную (факультативную, условно-патогенную) микрофлору, отличающуюся

разнообразием микробного мира, но уступающую первой по плотности заселения. Индигенная микрофлора тонкого кишечника достаточно проста и немногочисленна: в повздошной кишке общее количество бактерий составляет 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, а в остальных отделах тонкого кишечника - менее 10^4 КОЕ/мл. Если в двенадцатиперстной и тощей кишках доминируют стрептококки, лактобациллы и вейлонеллы, то в повздошной - кишечная палочка и анаэробные бактерии. Толстая кишка отличается высокой степенью обсемененности, которая определяется ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов: бифидобактерий ($10^8 - 10^9$ КОЕ/г фекалий); лактобацилл ($10^6 - 10^8$ КОЕ/г фекалий); эшерихий ($10^6 - 10^8$ КОЕ/г фекалий); энтерококков ($10^5 - 10^6$ КОЕ/г фекалий); пептострептококков ($10^5 - 10^6$ КОЕ/г фекалий).

Кроме вышеназванных облигантных (главных) микроорганизмов кишечник заселен факультативной (условно-патогенной) микрофлорой. К ней относят: бактериоиды, пептококки, стрептококки, клостридии, плесневые грибы и другие (стафилококки, аэробные бациллы, кандиды, протей, цитробактер, серрации, фузобактерии, зубактерии, катенобактерии) [14,41].

Микрофлора способна синтезировать необходимые организму вещества: витамины (группы В, К), незаменимые аминокислоты. Облигантные микроорганизмы нормализуют перистальтику кишечника, предотвращают метеоризм, участвуют в утилизации пищевых субстратов, стимулируют пристеночное пищеварение [40,94].

Установлено, что лактобациллы в сочетании с бифидобактериями составляют основное звено микрофлоры кишечника, коррелирующее с феноменом долгожительства у населения Кавказа [58,78]. Микрофлора принимает участие в механизмах формирования гуморального и клеточного иммунитета, а также неспецифических защитных реакций организма (стимуляция образования интерферона, лизоцима и т.п.). Особое внимание исследователей привлекает способность лактобацилл ингибировать продукцию канцерогенов за счет нейтрализации нитрозаминов, усилении

митогенной активности Т- и В- лимфоцитов, в секреции фактора некроза опухолей, активации системы нейтрофилов[73].

Нарушения колонизационного спектра ЖКТ замыкают патогенетически порочный круг, разорвать который необходимо как для успешного лечения основного заболевания, так и для ликвидации его последствий. У подавляющего большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом, с течением времени присоединяются различные формы патологии желудочно–кишечного тракта, формирующие картину «гастроэнтерологической» формы автономной нейропатии [63]. В их развитии существенную роль играет автономная диабетическая нейропатия. Немаловажными дополнительными факторами, усугубляющими расстройства функций органов пищеварения, служат изменение профиля желудочно–кишечных гормонов и расстройства тканевого метаболизма, обусловленные как нарушенным усвоением глюкозы, так и ангиопатией. Определенную роль играют нарушения иммунитета, предрасполагающие к оппортунистическим инфекциям[64]. Желудочно–кишечный тракт при сахарном диабете поражается на всем протяжении, однако клинические проявления часто носят «мозаичный» характер. Типичные нарушения со стороны верхних отделов включают в себя вкусовую гиперсаливацию, дискинезию пищевода, глубокие нарушения эвакуаторной функции желудка (гастропарез), функциональную гипоацидность, патологический гастро–эзофагеальный рефлюкс, проявляющийся изжогой и дисфагией, рефлюкс–эзофагит, кандидозный эзофагит. Для больных диабетом характерны гипокинезия/ атония желчного пузыря, повышение риска желчно–каменной болезни[88]. Поражение тонкой кишки при сахарном диабете проявляется нарушением перистальтической активности, в части случаев – развитием кишечной псевдообструкции, избыточного бактериального роста в тонкой кишке, диареей и стеатореей. Изменения со стороны толстой кишки в наиболее типичных случаях включают в себя запор (вплоть до картины «инертной толстой кишки»). Весьма характерно присоединение

аноректальных расстройств – императивных позывов, . Нейропатия при сахарном диабете также может проявляться абдоминальной болью. Под диабетической энтеропатией подразумевают нарушение функций кишечника при сахарном диабете, проявляющееся диареей [101]. Уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что биохимические реакции, протекающие в нашем организме и фактически определяющие наше здоровье, напрямую зависят от состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта и особенностей взаимодействия с ней клеток организма. Если учесть, что пробиотикотерапия способствует нормализации микрофлоры ЖКТ и, в частности, тонкого кишечника (а также способствует снижению избыточной массы тела, повышающей риск развития СД), то систематическое потребление в пищу пробиотических продуктов функционального питания и (или) прием пробиотиков может рассматриваться как одно из перспективных средств в профилактике и комплексной терапии сахарного диабета.

1.3. Диагностика нарушений кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом типа 1.

Большинство исследователей чаще всего связывают желудочно-кишечную симптоматику СД с диабетической автономной нейропатией (ДАН). Наиболее частыми проявлениями гастроэнтерологической формы ДАН являются заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Многими исследователями отмечены разнообразные патологические изменения у больных ИЗСД со стороны почек, печени, желудка и многосторонние нарушения функции и морфологии кишечника. Некоторые гастроэнтерологи отводят значительное место в патогенезе поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) больных сахарным диабетом изменениям кишечного микробиоценоза[72,74,104].

Диарея, рассматриваемая как проявление диабетической энтеропатии, диагностируется с частотой до 20%, преимущественно у больных диабетом 1 типа, средняя продолжительность болезни – 8 лет, чаще встречается у мужчин [2,83,86]. В основе патогенеза лежат автономная нейропатия и изменения профиля гастро–интестинальных гормонов, приводящие к нарушению кишечной перистальтики и секреции. В частности, отмечено угнетение адренергических влияний, что сопровождается гиперсекрецией и подавлением абсорбции воды (секреторный компонент диареи). Немаловажную роль играет рассогласование моторики желчевыводящих путей и кишечника. При гистологическом исследовании стенки кишечника морфологи описывают дегенеративные изменения ганглиев и нервных волокон, без явных изменений микрососудов и слизистой оболочки [2,87]. В отношении типа нарушения перистальтики и времени кишечного транзита при диабетической энтеропатии в прежние годы получены противоречивые данные [2,92,97]. В работах последних лет большее значение придают угнетению моторики с склонностью к развитию хронической кишечной псевдообструкции [2]. Возможно, в происхождение диареи–стеатореи при сахарном диабете вносит вклад недостаточность панкреатических ферментов [2]. Последние украинские[103], а также российские[30,32,65] данные демонстрируют, что у больных СД2Т поражение верхнего отдела желудочно-кишечного тракта встречается в 83 % случаев в виде хронического гастрита, в том числе пептическая язва желудка — в 6 % случаев.

При развитии СД выявляются нарушения абсорбционной функции тонкой кишки, а так же пристеночного пищеварения[66]. При этом, в литературе практически отсутствуют данные о состоянии пристеночного слизистого слоя тонкой кишки при данном заболевании, играющего немаловажную роль в функциональной активности кишечника. Кроме того, доказана определенная взаимозависимость тонкого кишечника и инсулинопродуцирующего аппарата поджелудочной железы (ПЖ), получившая название «энтеро-инсулярной оси», имеются данные о влиянии

энтерогормонов на секрецию инсулина[71]. Именно поэтому весомое место среди висцеральных поражений при СД занимают поражение органов пищеварения, встречающиеся, по данным различных авторов, с частотой от 30 до 83%. В патологический процесс достаточно часто вовлекаются желудок, кишечник, поджелудочная железа, с нарушением ее экзокринной функции, а также печень[71, 122].

По данным исследования EuroHeartsurvey, в котором принимали участие исследовательские центры из 25 стран, выявлено, что у 60 % больных с острым коронарным синдромом имело место нарушение углеводного обмена, а каждый четвертый пациент был болен СД2Т [112, 114,117,118,]. В процесс также часто вовлекается кишечник. Однако эпидемиология и варианты вовлечения кишечника исследованы существенно меньше [6,126].

У подавляющего большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом, с течением времени присоединяются различные формы патологии желудочно–кишечного тракта, формирующие картину «гастроэнтерологической» формы автономной нейропатии [43,50,102,111,116]. В их развитии существенную роль играет автономная диабетическаянейропатия. Некоторые авторы объединяют этим термином поражение только тонкой кишки, другие – кишечника на всем протяжении. Можно встретить и комплексный подход, рассматривающий гастропарез, как неотъемлемый элемент картины диабетической энтеропатии [50,113,127]. Последнее нельзя не признать заслуживающим внимания, так как автономная нейропатия даже на субклиническом уровне не может проявляться изолированным поражением какого–либо одного отдела, и при гастропарезе наблюдается замедленная моторика начальных отделов тонкой кишки.

В норме микрофлора кишечника представляет собой сбалансированную микробиологическую систему, сложившуюся в процессе филогенетического развития человека. Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет примерно 5% его общего веса. В 1 грамме

содержимого слепой кишки обнаруживают около 2 млрд микробных клеток (более 500 видов) [24,53]. Жизненные формы представлены тремя доменами: эукариоты, археи и значительно преобладающие бактерии. Причем Bacteroidetes и Firmicutes составляют более 90% всех филотипов бактерий [85,125].

Нормальная микрофлора важна для поддержания гомеостаза и взаимодействия организма с окружающей средой, она выполняет защитную, ферментативную, иммунизирующую, синтетическую, детоксикационную и другие функции[24].

Изменение микрофлоры кишечника может привести к болезни Крона или язвенному колиту. Изменение соотношения штаммов бактерий в кишечнике также провоцирует развитие заболеваний печени. Новое исследование было проведено под руководством профессора Джейне Данска (Jayne Danska) из Детской клиники при Университете Торонто (Sick Children's Hospital of the University of Toronto, Канада) и профессора Эндрю Макферсона (Andrew Macpherson) из Клиники Висцеральной Хирургии и Медицины Инзельшпиталь Clinic for Visceral Surgery and Medicine at the Inselspital при Бернском Университете (University Bern, Швейцария). Результаты исследования показали, бактерии, обитающие в тонком кишечнике, влияют на степень вероятности развития у их хозяина сахарного диабета. Именно поэтому, поддержание нормального баланса микрофлоры за счет регулирования соотношения штаммов полезных микроорганизмов, является крайне важным фактором в профилактике данного заболевания[105,109].

Благодаря специальному оборудованию из Университета Берна и Канады исследовательские команды на данной модели на мышах смогли продемонстрировать, что бактерии, обитающие в тонком кишечнике, могут синтезировать биохимические соединения и гормоны, предотвращающие развитие сахарного диабета. По словам Эндрю Макферсон из Бернского Университета, ученые надеются, что полученные результаты расширят представления ученых о механизмах, позволяющих бактериям, обитающим в

тонком кишечнике, защищать организм от развития сахарного диабета. Он считает, что новые данные о причинах развития диабета и о роли здоровой (!) кишечной микрофлоры, препятствующей его появлению путем продукции определенных веществ, помогут создать инновационные методы лечения пациентов и предотвратить развитие заболевания у детей[24,44,110].

В последнее время возрастает интерес к препаратам с пребиотическими свойствами, стимулирующими, в отличие от пробиотиков, рост собственной нормальной микрофлоры, что не вызывает лишней антигенной нагрузки[56,57,79,91].

По данным зарубежных исследований, препараты на основе инулина (полисахарида растительного происхождения, который содержится в топинамбуре, цикории), являясь пребиотиками, избирательно стимулируют рост бифидобактерий и лактобацилл, подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов, а также способствуют нормализации моторной функции кишечника [11,48]. Также было показано, что инулин помимо стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе; на углеводный обмен, возможно, предотвращая развитие сахарного диабета 2 типа, повышает всасывание кальция в толстом кишечнике, т.е. снижает риск остеопороза [48].

В настоящее время одним из перспективных направлений коррекции нарушений кишечного микробиоценоза является использование синбиотиков препаратов, которые состоят из комбинации живых микроорганизмов и пребиотиков.

Современное понимание проблемы функционирования кишечного микробиоценоза человека позволило отечественным авторам Б.А. Шендерову и М.А. Манвеловой в 1997 году дать определение пробиотиков, в котором подчеркивается, что решающим условием для отнесения препаратов к этой группе является их доказанное благоприятное воздействие на организм человека в целом. Согласно ему пробиотики определялись как

живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса[105].

Использование живых микроорганизмов является исторически более ранним подходом к проблеме коррекции нарушений кишечного микробиоценоза. Первый отечественный препарат на основе представителей облигатной микрофлоры кишечника - Бифидумбактерин сухой был разработан в 1972 году в Москве в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. Бифидумбактерин сухой содержит монокультуру *Bifidobacterium bifidum* или *Bifidobacterium longum*[12,20,96].

В нашей стране получили достаточно широкое распространение препараты на основе бифидобактерий, лактобацилл, эшерихий: Бифидумбактерин сухой, Бифидумбактерин форте (бифидобактерии, сорбированные на косточковый активированный уголь), Бифилиз (бифидобактерии с добавлением лизоцима), Бифилин (*B. adolescentis*), Лактобактерин (*L. fermentum* или *L. plantarum*), Ацилакт (*L. acidophilus*), Аципол (*L. acidophilus*), Витафлор (*L. acidophilus*), Колибактерин сухой (*E. Coli M17*).

В середине 90-х годов группа соединений различного происхождения, способных избирательно стимулировать симбионтную микрофлору кишечника, была выделена в особую группу - пребиотики. Термином «пребиотики» обозначали неперевариваемые в кишечнике ингредиенты различного происхождения, способные оказывать благоприятный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника[79].

Одним из первых, синтезированных в России, и наиболее эффективных современных отечественных средств из группы пребиотиков является эубикор[76]. Препарат содержит инактивированные клетки специально селектированного штамма винных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*,

которые по оригинальной технологии сорбированы на пшеничные экструдированные отруби. На фоне приема эубикора происходит многократное (на 1-2 порядка) увеличение бифидобактерии, лактобактерий, полноценной кишечной палочки, с сопутствующим уменьшением содержания условно-патогенных микроорганизмов (лактозоотрицательных кишечных палочек, условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida*) вплоть до их элиминации.

К настоящему времени по данным мультицентровых исследований высокая клиническая эффективность эубикора подтверждена для пациентов различных возрастных категорий с хроническим панкреатитом, синдромом раздраженного кишечника, язвенной болезнью, заболеваниями билиарной системы, хроническим гепатитом, циррозом печени, сахарным диабетом 2 типа, бронхопневмонией, гипотрофией, кожными и аллергическими заболеваниями. Важно, что применение пребиотика в комплексной терапии указанных заболеваний позволяет в более ранние сроки добиться снижения выраженности клинических симптомов, снизить частоту их рецидивирования, существенно повысить показатели качества жизни пациентов[55].

В качестве «удобрения» для микрофлоры кишечника могут быть использованы пребиотики: вещества, неперевариваемые ферментами желудочно-кишечного тракта, ферментируемые нормальной микрофлорой (бифидо- и лактобактериями) и избирательно стимулирующие ее рост и развитие. К таким пребиотическим субстанциям относятся фруктоолигосахариды: инулин и олигофруктоза [33]. Однако применение инулина у здоровых людей снижало поглощение жиров и энергии [33]. Применение пребиотического комплекса эубикор у пациентов с СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести продемонстрировало существенный гипогликемический эффект препарата: снижение уровня глюкозы крови натощак на 20–25% от исходного уровня по результатам шестинедельного курса лечения. Столь выраженная гипогликемическая активность

обусловлена прежде всего уменьшением инсулинорезистентности и, вероятно, восстановлением чувствительности рецепторного аппарата клеток к действию инсулина, что подтверждалось снижением коэффициента HOMA-IR с $7,8 \pm 0,8$ до $5,6 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) [25].

Биохимические реакции, протекающие в нашем организме и фактически определяющие наше здоровье, напрямую зависят от состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта и особенностей взаимодействия с ней клеток организма.

1.4. Терапия нарушений кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом на современном этапе

В последнее время возрастает интерес к препаратам с пребиотическими свойствами, стимулирующими, в отличие от пробиотиков, рост собственной нормальной микрофлоры, что не вызывает лишней антигенной нагрузки [16,17,37].

В настоящее время на основе вышеперечисленных соединений создаются биологически активные добавки к пище и лекарственные препараты, реализующие свои эффекты в отношении организма человека главным образом через модуляцию симбиотической системы кишечника. Поэтому с точки зрения клинической практики пребиотики могут быть определены как промышленно выпускаемые лекарственные средства и биологически активные добавки к пище, не содержащие живых микроорганизмов, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через стимуляцию роста и/или активности представителей симбионтной микрофлоры кишечника [8,19,34]. Принципиальным преимуществом препаратов этого класса является их способность оптимизировать состояние кишечного микробиоценоза за счет стимуляции эндогенной (собственной) микрофлоры, которая обладает наибольшей

комплиментарностью к рецепторам слизистой оболочки кишечника у данного индивидуума.

Одним из первых, синтезированных в России, и наиболее эффективных современных отечественных средств из группы пребиотиков является эубикор. Препарат содержит инактивированные клетки специально селектированного штамма винных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, которые по оригинальной технологии сорбированы на пшеничные экструдированные отруби. Технология производства обеспечивает инактивацию дрожжей с одновременной высокой степенью сохранности всех указанных компонентов[49].

Пробиотики — апатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры. Тесная взаимосвязь между энергетическим гомеостазом организма и кишечной микрофлорой говорит о возможной пользе использования пробиотиков для поддержания и восстановления метаболического здоровья человека[11,48,82].

Энтерол хорошо себя зарекомендовал при лечении и профилактике псевдомембранозного колита, который вызывает условно-патогенный микроорганизм *Clostridium difficile*, главным образом, на фоне антибиотикотерапии.

Важная роль в оценке состояния кишечника и перистальтики принадлежит рентгеновским методам (исследование пассажа бария по тонкой кишке, компьютерная томография в режиме энтерографии). При диабетической энтеропатии определяется угнетение моторики верхних отделов, как правило, в сочетании с ускоренным продвижением контрастной массы по более нижележащим отделам тонкой кишки. Обзорная рентгенография брюшной полости помогает в диагностике псевдообструкции кишечника, при которой определяются раздутые петли кишечника. У пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа, важно

исключить глютеную энтеропатию, в значительной доле случаев ассоциированную с другими аутоиммунными заболеваниями.

Актуальным направлением современной медицины является использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в лечении многих заболеваний и патологических состояний человеческого организма. Группы используемых препаратов про- и пребиотического ряда разнообразны [11,48,82]. Трудности в выборе оптимального про- и/или пребиотического средства имеют место и связаны с тем, что назначение данных средств терапии отчасти стихийно, в большинстве случаев выбор препарата для улучшения кишечной микробиоты носит случайный характер, часто, не учитывается индивидуальный видовой состав представителей кишечного биотопа и показания к применению того или иного препарата. Это приводит к неэффективности проводимой терапии, возникновению «плацебо-эффекта» и последующему клиническому ухудшению через некоторое время после окончания курса лечения. У многих используемых препаратов группы средств коррекции микробиоценоза отсутствуют данные об эффективности при той или иной патологии. Поэтому целесообразнее использовать наиболее изученные средства с доказанной в клинических исследованиях эффективностью. Одним из таких препаратов пробиотического ряда является «энтерол» [81,119].

Энтерол (Франция) содержит лиофильно высушенную биомассу сухой культуры особого рода дрожжей *Saccharomyces boulardii* с добавлением лактозы и сахарозы, выпускаются в твердых желатиновых капсулах или расфасованных в пакеты. В одной дозе содержится 1 млрд. живых микробных клеток, устойчивых к антибиотикам. Характеризуется наличием антагонистической активности против патогенных и условно- патогенных микроорганизмов: клостридий, золотистого стафилококка, синегнойной палочки, грибов Кандида, а также лямблий и *Entamoeba histolytica*, антитоксическим и ферментативным эффектами, трофическим действием на

ткани слизистой кишечника, способностью стимулировать местную иммунную защиту путем повышения продукции секреторного IgA и др. Применение показано для лечения и профилактики дисфункций кишечника, обусловленных антибиотикотерапией, для лечения ОКИ, предупреждения диареи, ассоциированной с кормлением через зонд, лечения синдрома раздраженного кишечника и др. Преимуществом этого препарата является быстрота наступления антидиарейного эффекта (10-20 минут), допустимость одновременного применения с антибиотиками[81,119].

Актуальна и достаточно не изучена проблема нарушений кишечного микробиоценоза у детей, больных сахарным диабетом.

В литературе имеются лишь единичные работы по изучению особенностей нарушений кишечного микробиоценоза у детей, больных сахарным диабетом, результаты которых неоднозначны и противоречивы.

Сахарный диабет (СД) является одной из ведущих медико-социальных проблем современной медицины, что связано с увеличивающейся его распространенностью, пожизненным характером заболевания, а также развитием многочисленных осложнений. СД остается острой проблемой современной медицины, несмотря на несомненные успехи в изучении патогенеза и лечения этого заболевания.

Особое внимание клиницистов, в настоящее время привлечено к проблеме патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при сахарном диабете (СД).

Большинство исследователей чаще всего связывают желудочно-кишечную симптоматику СД с диабетической автономной нейропатией (ДАН). Наиболее частыми проявлениями гастроэнтерологической формы ДАН являются заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что изучение особенностей нарушений кишечного микробиоценоза больных с СД 1 типа, тактика терапии и использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) является весьма актуальной задачей современной медицинской науки.

Выводы к главе I

Сахарный диабет (СД) является одной из ведущих медико-социальных проблем современной медицины, что связано с увеличивающейся его распространенностью, пожизненным характером заболевания, а также развитием многочисленных осложнений. В настоящее время особое внимание клиницистов привлечено к проблеме патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при сахарном диабете (СД). Большинство исследователей чаще всего связывают желудочно-кишечную симптоматику СД с диабетической автономной нейропатией (ДАН). Наиболее частыми проявлениями гастроэнтерологической формы ДАН являются заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки.

Актуальна и почти не изучена проблема микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом. В литературе имеются лишь единичные работы по изучению особенностей микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом, результаты которых неоднозначны и противоречивы. Актуальным направлением современной медицины является использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в лечении многих заболеваний и патологических состояний человеческого организма. Группы используемых препаратов про- и пребиотического ряда разнообразны. Одним из таких препаратов пробиотического ряда является «энтерол».

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что изучение особенностей микробиоценоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом, является весьма актуальной задачей современной медицинской науки.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились в период с 2015 по 2017 годы в СВП, консультативной поликлиники отделения диabetологии Республиканского Специализированного научно-практического Центра Эндокринологии г.Ташкента.

2.1 Характеристика обследованных детей

Для выполнения поставленных задач нами проводилось клиническое обследование 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1, находившиеся на учёте в СВП, консультативной поликлиники и отделения диabetологии Республиканского Специализированного научно-практического Центра Эндокринологии, в возрасте от 6 до 18 лет. Из них 23 (42,59%) детей с длительностью заболевания СД типа 1 до 3 лет и до 6 лет 31 (57,41%) детей. Мальчиков – 21(38,89%), девочек – 33(61,11%).



Рис 2.1.1 Характеристика обследуемых групп

Контрольную группу составят 30 больных СД 1 типа не осложненных диабетической энтеропатией (ДЭ), соответствующего пола и возраста (табл.2.1.1.). У всех детей детально изучен анамнез, перенесенные и

сопутствующие заболевания ребенка и родителей, определялся соматический статус ребенка. Проведено анкетирование родителей,

Таблица 2.1. 1.

Распределение обследованных детей с нарушениями кишечного микробиоценоза в зависимости от пола и возраста

Группы обследованных детей	Пол		Группы детей по возрастам (лет)		
	М	Д	6 - 9	10 – 14	15 – 18
ВСЕГО с СД типа 1:	21	33	17	28	9
СД типа 1 (до 3 лет болезни)	9	14	7	12	4
СД типа 1 (до 6 лет болезни)	12	19	10	16	5
Контроль	22	28	14	24	12

ретроспективный анализ состояния здоровья по данным формы №112, оценка настоящего соматического статуса. Диагноз СД 1 типа верифицировался с

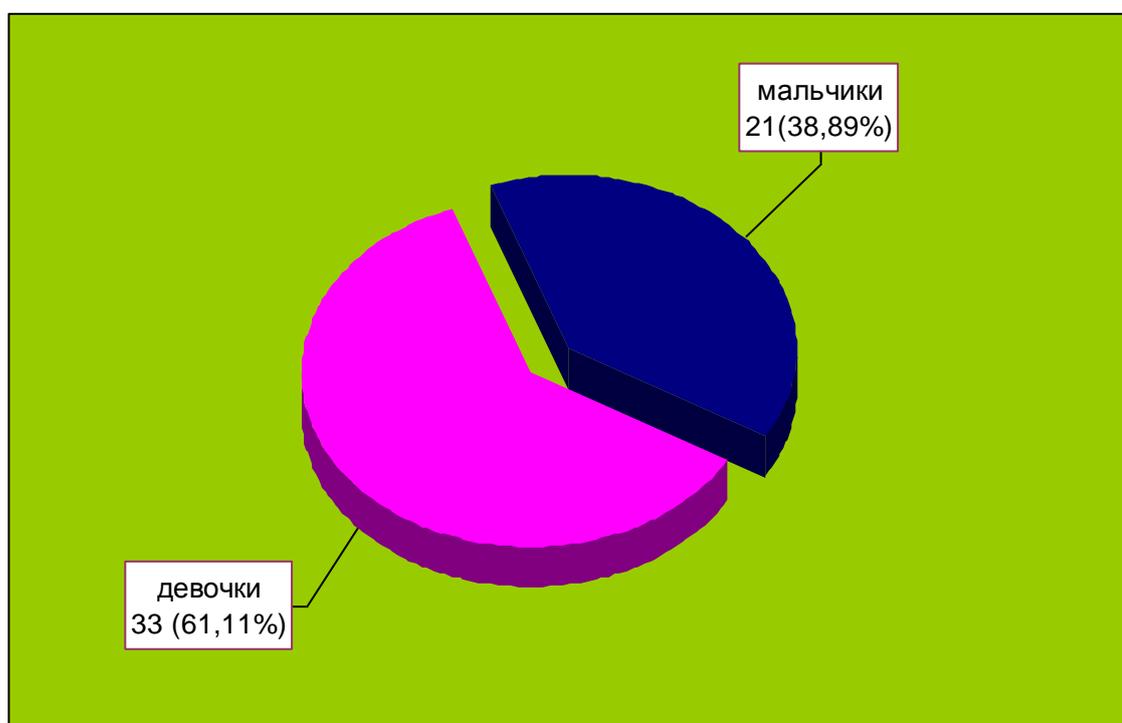


Рис 2.1.2. Распределение детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 типа, по полу

учетом клинических признаков периодической гипергликемии (повышенная

потребность в жидкости, полиурия, эпизоды сухости во рту), анамнестических данных (перенесенные эпизоды кетоацидоза или кетоацидотическая кома, абсолютная зависимость от инсулинотерапии, установленный ранее клинический диагноз СД 1 типа). По показаниям дети были обследованы консультантами разных специальностей и им были проведены специальные исследования, соответственно их патологии. Лабораторные методы исследования включали проведение общего анализа крови, мочи, кала.

Средний возраст всех обследованных детей составил $11,65 \pm 0,4$ лет. Среди этой группы больных детей в возрасте от 6 до 9 лет было 17 (31,48%), в возрасте от 10 до 14 лет – 28 (51,85%), от 15 до 18 лет – 9 (16,67%).

Часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 были отмечены: расстройства органов пищеварения 32 (59,26%), диффузный зоб 8 (14,81%),

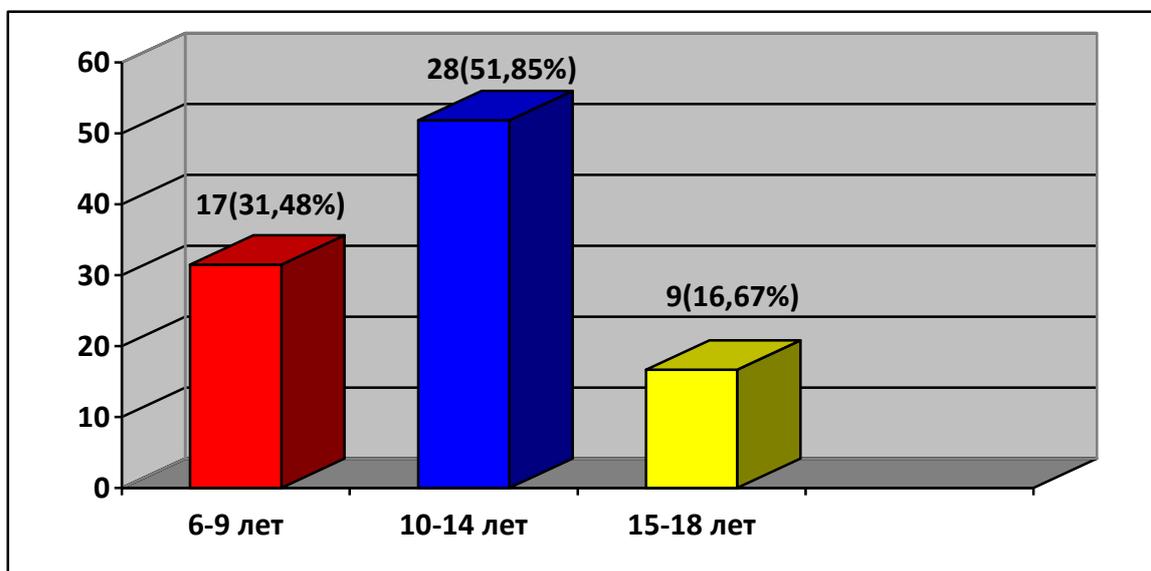


Рис. 2.1.3. Распределение детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 типа, по возрасту

анемия, хронический гепатит 9 (16,67%), хронический холецистит 7 (12,96%), хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит 6 (11,1%) и т.д.

Таблица 2.1.2.

Сопутствующие заболевания у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1

Нозология	Кол-во больных	% от общего числа больных
Хронический гепатит	9	16,67
Анемия	9	16,67
Хронический пиелонефрит	6	11,1
Хронический тонзиллит	6	11,1
Хронический холецистит	7	12,96
Рожистое воспаление	1	1,85
Несахарный диабет	2	3,7
Расстройства органов пищеварения	32	59,26
Диффузный зоб	8	14,81
Витилиго	1	1,85

Среди факторов риска СД типа 1 у обследованных детей с нарушениями кишечного микробиоценоза выделены: наличие вирусной инфекции в анамнезе, стресс, а также наследственная отягощенность (случаи СД типа 1 у родителей, братьев и сестер) (табл.2.1.3.).

Таблица 2.1.3.

Распространенность факторов риска у обследованных детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1

Группы	СД типа 1(%, от общего числа обслед-х), n= 54
Вирусный гепатит	3,7
Вирусная инфекция: эпид. паротит, корь, ветряная оспа, грипп, краснуха, коклюш, хронический тонзиллит	16,67
Стафилококковая инфекция (сепсис)	1,85
Стресс	14,81
Наследственная отягощенность (1 степень родства)	9,26

Результаты обследования уровня гликированного гемоглобина: у детей с манифестной формой СД типа 1с нарушениями кишечного микробиоценозасоответствовал $13,7\pm 0,4\%$; у детей с продолжительностью заболевания до 3 лет: $12,9\pm 0,3\%$, у детей с продолжительностью заболевания до 6 лет: $13,1\pm 0,4\%$, в контроле: $5,9\pm 0,3\%$. Диагноз и степень компенсации СД типа 1 устанавливали согласно последним рекомендациям ISPAD (2000) [ConsensusGuidelines.// ISPAD.-2000.-P.125 108].

Частота диабетических микроангиопатий у обследованных нами больных с продолжительностью заболевания до 6 лет представлена в таблице 2.1.4. Наиболее частое осложнение у обследованных нами больных – диабетическая полинейропатия, которая встречалась у 28 больных (51,85%) ; задержка физического развития (ЗФР) у 13 (24,07%); хайропатия или ограниченная подвижность суставов (ОПС) у 11 (20,37%); диабетическая нефропатия IV-й степени у 11 детей (20,37%); диабетическая ретинопатия у 9 (16,67%).

Таблица 2.1.4.

Частота диабетических микроангиопатий у обследованных детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1, с длительностью заболевания до 6 лет.

Диабетические микроангиопатии	% от общего числа больных (n=54)	n случаев
Диабетическая полинейропатия	51,85	28
Диабетическая нефропатия IV степени	20,37	11
Диабетическая ретинопатия	16,67	9
Хайропатия или ОПС	20,37	11
ЗФР	24,07	13
ЗПР	14,81	8
Синдром Мориака	7,41	4

Далее частота осложнений убывает: задержка полового развития (ЗПР) у 8 (14,81%); синдром Мориака – у 4 (7,41%); с наследственной отягощенностью I степени родства в плане СД 1 типа – 5 (9,26%) детей.

Более раннее возникновение и прогрессирование диабетических осложнений у обследованных характерно тем, что больные длительное время находились в декомпенсированном состоянии, о чем свидетельствует высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c).

Лечение больных проводилось дифференцированно, с учетом степени тяжести диабета, поражения органов и систем, осложнений и сопутствующих заболеваний. Терапия включала диету (стол № 9), препараты инсулина. Кроме того, больные получали витамины группы А, В, С, аскорутин, по показаниям назначались тиреоидные препараты, анаболические стероиды, противовоспалительная терапия.

2.2. Методы исследования

1) Клинико-лабораторное обследование по общепринятым стандартам;

2) На каждого ребенка заполнялась карта обследования, в которой отмечались паспортная часть, анамнестические данные, т.е. проведено анкетирование родителей, оценка настоящего соматического статуса. По показаниям больным будут проводить специальные исследования, также будут проконсультированы узкими специалистами.

3) *Лабораторный:* изучение общего анализа крови, мочи, кала.

При макроскопическом исследовании оценивают количество кала, его форму, консистенцию, запах, наличие в нем не переваренной пищи и патологических примесей - слизи (мутной или прозрачной), гноя, крови, гельминтов, конкрементов. При микроскопическом исследовании учитываются повышенное количество лейкоцитов, эритроцитов, наличие крахмала, жира и продуктов его расщепления, цист простейших, яйца глист, клеток кишечного эпителия. При химическом исследовании кала проводят реакции на скрытую кровь, на растворимый белок, на желчные пигменты, стеркобилиноген, ферменты поджелудочной железы и кишечника.

Материал для исследования: кровь, фекалий, моча.

Оценка выраженности дисбиотических сдвигов по показателям микрофлоры кала. Микрофлору толстой кишки исследовали по методическим рекомендациям Касаткина Э.П. и соавт. (2004) [7]. Исследование микрофлоры толстой кишки проведены в ТашиУВ (каф.микробиологии, доц Шадманова Н.А.). Состояние кишечной микрофлоры и выраженность дисбиотических сдвигов оценивали по общепринятым критериям деления нарушений микробиоценоза кишечника. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Для оценки качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника использовали бактериологический метод в соответствии с методическими указаниями «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника»(2004) изучали: общее количество микроорганизмов, лакто-и бифидобактерии, энтерококки, клостридии, бактерии семейства Enterobacteriaceae, стафилококки, дрожжеподобные грибы[7]. Материал забирали сразу после дефекации стерильным шпателем, палочкой или стерильной петлей из 3-5 мест (не более 10 гр) и переносили в стерильную пробирку со средой или в специальный патрон с плотно закрывающейся пробкой. Для исследования нужно брать слизь, гной, фибриновые пленки, избегая примеси крови, так как в ней содержатся бактерицидные вещества, разрушающие микробы. Взятый на исследование материал следует как можно быстрее доставить в лабораторию и засеять на питательную среду, поскольку срок хранения испражнений в стерильной посуде ограничен двумя часами и по истечению этого срока материал уже не пригоден для дальнейшего исследования.

4) Клинико-биохимические методы исследования. У всех обследованных проведены клинико-биохимические методы исследования: общий анализ крови и мочи, на содержания АЛТ, АСТ, билирубина, холестерина. Для оценки уровня компенсации углеводного обмена всем обследованным определяли концентрацию гликированного гемоглобина крови (HbA1c).

Содержание глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом. Определение гликированного гемоглобина проводилось нами в лаборатории детской эндокринологии НИИЭ. Уровень гликированного гемоглобина определяли колориметрическим методом по Fluchiger R., Winterhafter K.H. (1976) в модификации Abraham E.C. и соавт. (1978). Забор крови производили утром натощак. 3 мл венозной крови помещали в пробирку, содержащую 0,3 мл 3,7% цитрата натрия. Плазма отделялась центрифугированием при 1500 об/мин в течение 30 минут. Эритроцитарную взвесь трижды промывали физиологическим раствором, каждый раз центрифугируя в течение 10 мин. при 1500 об/мин. Отмытые эритроциты гемолизируют бидистиллированной водой в отношении 1:3. К 2 мл очищенного гемолизата добавляли 1 мл 0,3 Н раствора щавелевой кислоты. Смесь инкубировали при $t=+100^{\circ}\text{C}$ в течение часа. После охлаждения при комнатной температуре к ней добавляли 1 мл 40% трихлоруксусной кислоты, встряхивали, а затем центрифугировали 10 мин. При 3000 об/мин. 2 мл супернатанта смешивали с 0,5 мл 0,05 М тиобарбитуровой кислоты и смесь инкубировали при $t=+40^{\circ}\text{C}$ в течение 40 мин. Измерение производили на спектрофотометре СФ-26 в кюветах с длиной оптического пути 1 см против бидистиллированной воды при длине волны 443 НМ. Оптическая плотность 0,029 соответствует 1% HbA_{1c}. Эта величина была получена в результате исследования стандартных растворов гликированных гемоглобинов различной концентрации. Обследованные больные проконсультированы узкими специалистами: окулистом, невропатологом, педиатром. При необходимости проводили ультразвуковую диагностику (УЗД) печени и почек.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTIKAV.5.5A с использованием t-критерия Стьюдента для независимых и зависимых выборок.

2.3 Оценка терапевтической эффективности пробиотического препарата энтерол при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа

Микробиоценоз кишечника представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, взаимно влияющих на их жизнедеятельность и находящихся в постоянной взаимосвязи с макроорганизмом.

Актуальным направлением современной медицины является использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в лечении многих заболеваний и патологических состояний человеческого организма. Группы используемых препаратов про- и пребиотического ряда разнообразны, поэтому целесообразнее использовать наиболее изученные средства с доказанной в клинических исследованиях эффективностью. Одним из таких препаратов пробиотического ряда является «энтерол» [5,81,119]. Энтерол (Франция) содержит лиофильно высушенную биомассу сухой культуры особого рода дрожжей *Saccharomycesboulardii* с добавлением лактозы и сахарозы, выпускаются в твердых желатиновых капсулах или расфасованных в пакеты. В одной дозе содержится 1 млрд. живых микробных клеток, устойчивых к антибиотикам. Применение показано для лечения и профилактики дисфункций кишечника, обусловленных антибиотикотерапией, для лечения ОКИ, предупреждения диареи, ассоциированной с кормлением через зонд, лечения синдрома раздраженного кишечника и др. Преимуществом этого препарата является быстрота наступления антидиарейного эффекта (10-20 минут), допустимость одновременного применения с антибиотиками.

Часто синдром диареи при сахарном диабете развивается вследствие диабетической нейропатии [2].

На сегодняшний день лекарственный препарат энтерол выпускается в трех фармацевтических формах:

1.Порошок для приготовления раствора.

2. Порошок для приготовления суспензии.

3. Капсулы.

Порошок и капсулы энтерол обладают следующими терапевтическими эффектами:

1. Противомикробное действие.

2. Противодиарейное действие.

3. Нормализация качественного и количественного состава микрофлоры кишечника.

Таблица.3.2.1

Дозировки порошка энтерол для различных возрастных категорий отражены в таблице:

Возрастная категория	Дозировка порошка энтерол 250	Дозировка порошка энтерол 100
Новорожденные дети (с рождения до 1 года)	Не более 1 пакетика (250) в течение суток	Не более 2 пакетиков (100) в сутки
Дети 1 – 6 лет	По 1 пакетика (250) 1 – 2 раза в день	По 2 пакетика (100) 1 – 2 раза в день
Дети старше 6 лет и взрослые	По 1 – 2 пакетика (250) 1 – 2 раза в день	По 2 – 4 пакетика (100) 1 – 2 раза в день

Длительность курса терапии энтеролом определяется видом заболевания:

- Острый понос – принимать порошок в течение 3 – 5 суток.
- Лечение дисбактериоза – принимать порошок в течение 10 – 14 суток.
- Лечение хронического поноса – принимать порошок в течение 10 – 14 суток.

Выводы к главе II

Для выполнения поставленных задач нами проводилось клиническое обследование 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД

типа 1 типа, находившиеся на учёте в СВП, консультативной поликлиники и отделения диабетологии Республиканского Специализированного научно-практического Центра Эндокринологии г.Ташкента, в возрасте от 6 до 14 лет. Из них 23 (42,59%) детей с длительностью заболевания СД типа 1 до 3 лет и до 6 лет 31 (57,41%) детей. Мальчиков – 21(38,89%), девочек – 33(61,11%). Контрольную группу составят 30 практически здоровых детей. соответствующего пола и возраста. У всех детей детально изучен анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания ребенка и родителей, определялся соматический статус ребенка. Проведено анкетирование родителей, ретроспективный анализ состояния здоровья по данным формы №112, оценка настоящего соматического статуса. Диагноз СД 1 типа верифицировался с учетом клинических признаков периодической гипергликемии (повышенная потребность в жидкости, полиурия, эпизоды сухости во рту), анамнестических данных (перенесенные эпизоды кетоацидоза или кетоацидотическая кома, абсолютная зависимость от инсулинотерапии, установленный ранее клинический диагноз СД 1 типа). Исследования проводились в период с 2015 по 2017 годы.

На каждого ребенка заполнялась карта обследования, в которой отмечались паспортная часть, анамнестические данные, т.е. проведено анкетирование родителей, оценка настоящего соматического статуса. По показаниям больным будут проводить специальные исследования, также будут проконсультированы узкими специалистами. При макроскопическом исследовании оценивают количество кала, его форму, консистенцию, запах, наличие в нем не переваренной пищи и патологических примесей - слизи (мутной или прозрачной), гноя, крови, гельминтов, конкрементов. При микроскопическом исследовании учитываются повышенное количество лейкоцитов, эритроцитов, наличие крахмала, жира и продуктов его расщепления, цист простейших, яйца глист, клеток кишечного эпителия.

В работе проводилась оценка выраженности дисбиотических сдвигов по показателям микрофлоры кала. Микрофлору толстой кишки исследовали по

методическим рекомендациям Касаткина Э.П. и соавт. (2004). Состояние кишечной микрофлоры и выраженность дисбиотических сдвигов оценивали по общепринятым критериям деления нарушений микробиоценоза кишечника. Для оценки качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника использовали бактериологический метод в соответствии с методическими указаниями «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника» (2004) изучали: общее количество микроорганизмов, лакто-и бифидобактерии, энтерококки, клостридии, бактерии семейства Enterobacteriaceae, стафилококки, дрожжеподобные грибы. У всех обследованных проведены клинико-биохимические методы исследования: общий анализ крови и мочи, на содержания АЛТ, АСТ, билирубина, холестерина. Для оценки уровня компенсации углеводного обмена всем обследованным определяли концентрацию гликированного гемоглобина крови (HbA1c). Содержание глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом.

ГЛАВА III Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1. Изучение особенностей нарушений кишечного микробиоценоза у детей больных сахарным диабетом 1 типа

При изучении нарушений кишечного микробиоценоза у всех обследованных нами детей с СД 1 типа, выявлены, изменения в составе кишечной флоры выраженного или умеренного характера.

Полученные нами данные количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей с сахарным диабетом 1 типа, выявили выраженное снижение бифидобактерии - на $7,45 \pm 0,15 \lg \text{ КОЕ/г}$ ($P < 0,001$), аналогичные изменения наблюдались и с лактобациллами, что отразилось и на общем количестве анаэробов

Таблица 3.1.1.

Распределение детей с нарушениями кишечного микробиоценоза с СД 1 типа, с учетом срока давности заболевания и пола, n=54

Сроки давности заболевания	Кол. бол-х	возраст			пол	
		6-9	10-14	15-18	мальчики	девочки
СД типа1 (До 3 лет болезни)	23 (42,5 9%)	7	12	4	9	14
СД типа1 (До 6 лет болезни)	31 (57,4 1%)	10	16	5	12	19
Всего:	54	17 (31,48%)	28 (51,85%)	9 (16,67%)	21 (38,89%)	33 (61,11%)

Выявленный дефицит анаэробов отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника. Наиболее характерным явилось уменьшение

количества лактозопозитивных кишечных палочек до $7,39 \pm 0,015$ Ig КОЕ/г на фоне резкого увеличения содержания лактозонегативных кишечных палочек, энтеробактерий, стафилококков, грибов рода Кандида, особенно протей.

Результаты изучения нарушения кишечного микробиоценоза у больных детей с СД 1 типа представлены в таблице 3.1. 1. Для детей 15-18 лет жизни характерно снижение общего количества анаэробов и активное размножение аэробов, в том числе условно-патогенных.

Таблица 3.1.2.

Микрофлора кишечника у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 в различных возрастных группах (M±m, Ig КОЕ/гp)

Микроорганизмы	Контрольная группа	Распределение детей по возрасту		
		6-9	10-14	15-18 лет
Число обследованных	11	17	28	9
Общее количество анаэробов	$10,8 \pm 0,57$	$8,60 \pm 0,17^{**}$	$8,72 \pm 0,09^{**}$	$8,38 \pm 0,08^{**}$
Бифидобактерии	$9,71 \pm 0,14$	$7,92 \pm 0,22^{**}$	$6,76 \pm 0,19^{**}$	$5,92 \pm 0,23^{**}$
Лактобактерии	$9,28 \pm 0,54$	$5,50 \pm 0,21^{**}$	$6,72 \pm 0,16^{**}$	$7,68 \pm 0,09^{**}$
Общее количество аэробов	$7,82 \pm 0,09$	$8,12 \pm 0,14^{**}$	$7,54 \pm 0,21^{**}$	$7,24 \pm 0,07^{**}$
Кишечная палочка (Л+)	$8,46 \pm 0,38$	$7,40 \pm 0,18^*$	$7,6 \pm 0,13^*$	$7,22 \pm 0,08^*$
Кишечная палочка (Л-)	$2,21 \pm 0,33$	$5,67 \pm 0,2^{**}$	$6,70 \pm 0,09^{**}$	$6,86 \pm 0,16^{**}$
Энтерококки	$4,03 \pm 0,12$	$6,11 \pm 0,32^{**}$	$5,60 \pm 0,19^{**}$	$5,72 \pm 0,26^{**}$
Стафилококки золотистые	-	$3,30 \pm 0,00^{**}$	$4,48 \pm 0,23^{**}$	$5,54 \pm 0,22^{**}$
Стафилококки эпидермальные	$2,3 \pm 0,19$	$4,70 \pm 0,96^{**}$	$5,32 \pm 0,24^{**}$	$3,94 \pm 0,34^*$
Стафилококки сапрофитные	$2,6 \pm 0,23$	$3,90 \pm 0,00^{**}$	$4,20 \pm 0,32^{**}$	$4,60 \pm 0,42^*$
Стафилококки гемолизующие	$2,0 \pm 0,0$	$2,84 \pm 0,34$	$2,74 \pm 0,23^{**}$	-
Дрожжи рода Кандида	$2,0 \pm 0,0$	$5,64 \pm 0,40^{**}$	$6,4 \pm 0,31^{**}$	$6,21 \pm 0,28^*$
Протей	$1,3 \pm 0,2$	$3,64 \pm 0,24^{**}$	$4,72 \pm 0,21^{**}$	$4,86 \pm 0,32^{**}$

Примечание: Звездочкой отмечена достоверность различий показателей (*P<0,05,

****P< 0,001)** по сравнению с данными здоровых детей и между сравниваемыми группами.

Так, у детей 15-18 лет дефицит общего количества анаэробов, бифидобактерий и лактобацилл обнаружен в 100% случаев (P< 0,01). При этом достоверно увеличивается содержание почти всех аэробов, особенно лактозонегативных кишечных палочек, грибов рода Кандида и протей $6,86 \pm 0,165$; $6,21 \pm 0,28$; $4,86 \pm 0,32$ lg КОЕ/г, соответственно.

Выявленный дефицит анаэробов у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника (таблица 3.1.2.). Наиболее характерно уменьшение количества лактозопозитивных кишечных палочек до $6,75 \pm 0,59$ lg КОЕ/г на фоне резкого увеличения содержания лактозонегативных кишечных палочек, энтеробактерий, стафилококков, грибов рода Кандида, особенно протей (P<0,001). Дисбиотические сдвиги в большинстве случаев сопровождались выделением бактерий условно-патогенной группы. При этом ассоциация нескольких условно-патогенных микроорганизмов выявлялась у 54 (72%) больных. Чрезвычайно высока (96%) частота выделения протей. Только у 2 больных количество его было в пределах условно принятой нормы (10^2), а у остальных - на 2-4 порядка выше.

Выраженные различия были обнаружены при анализе кишечной микрофлоры в зависимости от срока давности заболевания детей больных СД типа 1. У детей больных СД типа 1 до 6 лет болезни дисбиотические изменения носили более выраженный характер, чем у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 до 3 лет болезни.

Как видно из данных, представленных в таблице у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 до 6 лет болезни достоверно чаще (P<0,001), чем у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 до 3 лет болезни (P<0,05), наблюдается уменьшение общего количества анаэробов, бифидобактерий и

лактобактерий. Общее количество аэробов было значительно выше у всех детей.

Выявлено уменьшение количества лактозопозитивных кишечных палочек, причем более выраженное у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 до 6 лет болезни. У всех детей количество лактозонегативных кишечных палочек было в 2 раза больше, чем у здоровых детей.

Таблица 3.1.3.

Показатели кишечной микрофлоры (на 1 г фекалий lg КОЕ/г) у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза с СД типа 1, в зависимости от срока давности заболевания, n=54

Микроорганизмы	Контроль	Сроки давности заболевания	
		СД типа 1 (До 3 лет болезни)	СД типа 1 (До 6 лет болезни)
Число обследованных	21	23	31
Общее количество анаэробов	10,8±0,57	9,66±0,13*	7,8±0,36**
Бифидобактерии	9,71±0,14	8,09±0,3*	6,03±0,45**
Лактобактерии	9,28±0,54	7,82±0,26*	6,0±0,22**
Общее количество аэробов	7,82±0,09	8,6±0,15**	9,35±0,31**
Кишечная палочка (Л+)	8,46±0,38	7,6±0,24	6,75±0,59*
Кишечная палочка (Л-)	2,21±0,33	3,36±0,17**	5,63±0,35**
Энтерококки	4,03±0,12	5,25±0,22**	6,7±0,50**
Стафилококкизолотистые	-	4,3±0,2**	6,2±0,53**
Стафилококкиэпидермальные	2,3±0,19	4,69±0,35**	5,28±0,54**
Стафилококкисапрофитные	2,6±0,23	4,81±0,43**	5,67±0,0**
Стафилококкигемолизирующие	2,0±0,0	6,2±0,43**	6,74±0,56**
Дрожжи рода Кандида	2,0±0,0	6,1±0,37**	6,47±0,66**
Протей	1,3±0,2	4,35±0,28**	5,8±0,34**

Примечание: Звездочками отмечена достоверность различия показателей больных по сравнению с данными контрольной группы: одной - $P < 0,05$, двумя - $P < 0,001$.

Аналогичное дисбиотическое изменение характерно для энтерококков, стафилококков (особенно золотистого и гемолизирующего) и общего количества грибов рода Кандида, особенно протей. У детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа его содержание составляет $4,35 \pm 0,14$ lg КОЕ/г, с распространенной - $4,63 \pm 0,24$ lg КОЕ/г, с генерализованной - $5,8 \pm 0,34$ lg КОЕ/г, тогда как у здоровых детей - $1,3 \pm 0,2$ lg КОЕ/г. Как видно из приведенных данных, в зависимости от давности заболевания увеличивается количество этого микроорганизма.

Оценивая возрастные особенности нарушений кишечного микробиоценоза у детей и подростков, больных СД 1 типа установлено, что наиболее выраженные отклонения дисбиотического характера наблюдаются у детей в возрасте 12-16 лет; в остальных возрастных группах дисбиотические отклонения были менее выражены по сравнению с данными контрольной группы. Оценивая возрастные особенности нарушений микрофлоры кишечника у детей, больных СД 1 типа в возрасте 12-16 лет жизни, было установлено характерное снижение общего количества анаэробов и активное размножение аэробов, в том числе условно-патогенной флоры. Так, у этих групп детей дефицит общего количества анаэробов, бифидобактерий и лактобацилл обнаружен в 100% случаев ($P < 0,01$). При этом было отмечено достоверное увеличение содержания почти всех аэробов, особенно лактозонегативных кишечных палочек, грибов рода Кандида и протей – $6,86 \pm 0,165$; $6,21 \pm 0,28$; $4,86 \pm 0,32$ lg КОЕ/г, соответственно. В остальных возрастных группах дисбиотические отклонения имели ту же, но менее выраженную тенденцию, очевидно, связанную с возрастными особенностями состояния микробиоценоза кишечника.

Обращает на себя внимание, что дисбиотические изменения со стороны кишечника не всегда сопровождалась клиническими признаками

кишечной дисфункции. Все вышеперечисленное указывает на тесную взаимосвязь давности заболевания и дисбиотических изменений у детей, больных СД 1 типа. И хотя, причинно-следственные взаимоотношения могут иметь довольно сложный характер, полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие дисбиотических сдвигов в составе кишечной микрофлоры и нарушенные при этом биохимические процессы играют определенную роль в развитии и течении СД 1 типа.

Для выполнения поставленных задач нами проводилось клиническое обследование 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, находившиеся на учёте в СВП, консультативной поликлиники и отделения диабетологии Республиканского Специализированного научно-практического Центра Эндокринологии, в возрасте от 6 до 18 лет. Из них 23 (42,59%) детей с длительностью заболевания СД типа 1 до 3 лет и до 6 лет 31 (57,41%) детей. Мальчиков – 21(38,89%), девочек – 33(61,11%). Контрольную группу составят 30 больных СД 1 типа не осложненных диабетической энтеропатией (ДЭ), соответствующего пола и возраста

Диагноз СД 1 типа верифицировали с учетом клинических признаков периодической гипергликемии (повышенная потребность в жидкости, полиурия, эпизоды сухости во рту), анамнестических данных (перенесенные эпизоды кетоацидоза или кетоацидотическая кома, абсолютная зависимость от инсулинотерапии, установленный ранее клинический диагноз СД 1 типа).

Проведенные исследования при изучении нарушений кишечного микробиоценоза у всех обследованных нами детей с СД 1 типа, выявлены, изменения в составе кишечной флоры выраженного или умеренного характера. Лишь у 5 (15,2%) имелись незначительные дисбиотические отклонения. При медленно-прогрессирующих стадиях сахарного диабета 1 типа независимо от клинической стадии заболевания отмечались незначительные дисбиотические изменения.

Под нашим наблюдением находились 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 типа, находившиеся на учёте в СВП, консультативной поликлиники и отделения диабетологии Республиканского Специализированного научно-практического Центра Эндокринологии, в возрасте от 6 до 18 лет. Из них 23 (42,59%) детей с длительностью заболевания СД типа 1 до 3 лет и до 6 лет 31 (57,41%) детей. Мальчиков – 21(38,89%), девочек – 33(61,11%). Контрольную группу составят 30 практически здоровых детей. соответствующего пола и возраста.

В настоящей работе представлены результаты клинико-бактериологического обследования 33 детей (1-я группа) с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, которая получала энтерол, 2-я группа (n=21) с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, которая была без пробиотика энтерол, в возрасте от 6 до 18 лет, находящихся под наблюдением у эндокринологов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Диагноз СД 1 типа верифицировали с учетом клинических признаков периодической гипергликемии, анамнестических данных (перенесенные эпизоды кетоацидоза или кетоацидотическая кома, абсолютная зависимость от инсулинотерапии, установленный ранее клинический диагноз СД 1 типа). Оценка выраженности дисбиотических сдвигов проводилась по показателям микрофлоры кала.

При анализе количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей, до лечения больных СД 1 типа, обнаружено выраженное снижение бифидобактерии - на ($7,45 \pm 0,15 \lg \text{ КОЕ/г}$), аналогичные изменения наблюдались и с лактобациллами ($5,9 \pm 0,3 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), что отразилось и на общем количестве анаэробов. Выявленный дефицит анаэробов отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника. Наиболее характерным явилось уменьшение количества лактозопозитивных кишечных палочек до ($6,1 \pm 0,1 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$) на фоне резкого увеличения содержания лактозонегативных кишечных палочек ($9,2 \pm 0,5 \lg$

КОЕ/г) ($P < 0,001$), энтеробактерий ($10,7 \pm 1,2 \lg$ КОЕ/г) ($P < 0,001$), стафилококков ($5,2 \pm 0,8 \lg$ КОЕ/г) ($P < 0,001$), грибов рода Кандида, особенно протей.

Эффективность комплексного лечения дисбиотических изменений с применением пробиотика энтерола у детей больных СД 1 типа оценивалась клинически и по результатам бактериологического анализа. Данные бактериологического обследования кишечника детей и подростков с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, представленные в табл. 1, убедительно свидетельствуют, что однократный курс комплексного лечения вызывал коррекцию бактериоценоза кишечника, приводя ее к почти нормальным показателям.

Данные бактериологического обследования кишечника детей, больных сахарным диабетом 1 типа, убедительно свидетельствуют, что однократный курс комплексного лечения энтеролом вызывал коррекцию бактериоценоза кишечника, приводя ее к почти нормальным показателям. Так, после комплексного лечения с применением пробиотика энтерола отмечено достоверное увеличение числа бифидобактерий ($9,9 \pm 0,3 \lg$ КОЕ/г) ($P < 0,001$), несколько увеличилось содержание лактобактерий ($7,1 \pm 0,4 \lg$ КОЕ/г), хотя изначально их количество было снижено ($5,9 \pm 0,3 \lg$ КОЕ/г) ($P < 0,001$), не столь значительно, как бифидобактерий. У всех детей, больных сахарным диабетом 1 типа, возросла частота выделения лактозоположительных кишечных палочек ($7,39 \pm 0,015 \lg$ КОЕ/г) ($P < 0,001$), и, что особенно важно, снизился

Таблица 3.2.2.

Состояние микробиоценоза кишечника детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа после лечения пробиотиком энтерол, $n=33$

Виды микроорганизмов	Количество микробных клеток в 1 г фекалий (М т) (в \lg разведения)		
	Практически здоровые дети,	до лечения	после курса лечения

	n=30		
Бифидобактерии	Не менее 9	7,45± 0,15	9,9± 0,3***
Лактобактерии	Не менее 7	5,9± 0,3***	7,1 ±0,4
Кишечная палочка:			
лактозоположительная	Не менее 8	6,1 ±0,1***	7,39± 0,015***
гемолитическая	2%	30%	8%
Стафилококк золотистый	Не более 4	5,2 ±0,8***	3,7± 0,5
Клостридии	Не более 5	5,8 ±0,6	4,5± 0,7
Дрожжеподобные грибы	Не более 3	5,9± 0,5***	4,2± 0,3
Энтерококки	Не более 5	5,1 ±0,1	3,5± 0,6***
Другие энтеробактерии	Не более 5	10,7 ±1,2***	5,1± 0,4
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	Не более 5	9,2 ±0,5***	4,7± 0,8

Примечание: *, * - достоверность по отношению к показателям контрольной группы - <0.05, ** - <0.01; *** - <0.001 (P<0.001).

среди них процент гемолитических кишечных палочек: до лечения он составлял 30%, после лечения – 8% (при норме – 2%). Другие представители энтеробактерий (5,1±0,4) и грамотрицательные неферментирующие бактерии (4,7±0,8) выделялись в два раза реже после проведенного курса лечения. Следует, однако, отметить, что хотя и произошло значительное снижение количества дрожжеподобных грибов после применения комплексного лечения, тем не менее они сохранились в количестве, несколько превышающем физиологическую норму.

При анализе количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей, до лечения больных СД 1 типа, обнаружено выраженное снижение бифидобактерии - на (7,45±0,15 lg КОЕ/г), аналогичные изменения наблюдались и с лактобациллами (5,9±0,3 lg КОЕ/г) (P<0,001), что отразилось и на общем количестве анаэробов. Выявленный дефицит

анаэробов отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника. Наиболее характерным явилось уменьшение количества лактозопозитивных кишечных палочек до $(6,1 \pm 0,1 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$) на фоне резкого увеличения содержания лактозонегативных кишечных палочек $(9,2 \pm 0,5 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$), энтеробактерий $(10,7 \pm 1,2 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$), стафилококков $(5,2 \pm 0,8 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$), грибов рода Кандида, особенно протей.

Эффективность комплексного лечения дисбиотических изменений во 2-й группе ($n=21$) у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, которая была без пробиотика энтерол, оценивалась клинически и по результатам бактериологического анализа. Данные бактериологического обследования кишечника детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, без пробиотика энтерол, представлены в табл.3.2.3.

Данные бактериологического обследования кишечника детей, больных СД 1 типа, убедительно свидетельствуют, что без применения энтерола коррекции бактериоценоза кишечника, не отмечается. Так, после комплексного лечения без применением пробиотика энтерола отмечено достоверное снижение числа бифидобактерий $(7,6 \pm 0,2 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$), содержание лактобактерий $(6,0 \pm 0,3 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$), до лечения их количество было снижено $(5,9 \pm 0,3 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$). У всех детей, больных СД 1 типа, несколько возросла частота выделения лактозоположительных кишечных палочек $(6,43 \pm 0,02 \text{ lg КОЕ/г})$ ($P < 0,001$),

Таблица 3.2.3.

Состояние микробиоценоза кишечника детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа без пробиотика энтерол, $n=21$

Виды микроорганизмов	Количество микробных клеток в 1 г фекалий (М т) (в lg разведения)		
	Практически здоровые дети, $n=30$	до лечения	после курса лечения
Бифидобактерии	Не менее 9	$7,45 \pm 0,15$	$7,6 \pm 0,2^{***}$

Лактобактерии	Не менее 7	5,9± 0,3***	6,0 ±0,3***
Кишечная палочка:			
лактозоположительная	Не менее 8	6,1 ±0,1***	6,43± 0,2***
гемолитическая	2%	30%	26%
Стафилококк золотистый	Не более 4	5,2 ±0,8***	4,7± 0,4**
Клостридии	Не более 5	5,8 ±0,6	5,2± 0,3
Дрожжеподобные грибы	Не более 3	5,9± 0,5***	5,3± 0,4***
Энтерококки	Не более 5	5,1 ±0,1	5,2± 0,5
Другие энтеробактерии	Не более 5	10,7 ±1,2***	9,6± 0,5***
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	Не более 5	9,2 ±0,5***	9,1± 0,7***

Примечание: *, * - достоверность по отношению к показателям контрольной группы - <0.05, ** - <0.01; *** - <0.001 (P<0.001).

и, несколько снизился процент гемолитических кишечных палочек: до лечения он составлял 30%, после лечения – 26% (при норме – 2%). Другие представители энтеробактерий (9,6±0,5 lg КОЕ/г) (P<0,001), и грамотрицательные неферментирующие бактерии (9,1±0,7 lg КОЕ/г) (P<0,001), выделялись также, как при поступлении. Следует, отметить, что наиболее выраженные отклонения дисбиотического характера при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа наблюдаются как при поступлении по сравнению с данными контрольной группы.

Таким образом проведенные исследования показали, что у всех обследованных нами детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, в микрофлоре кишечника имеются дисбиотические изменения. Особенностью дисбиотических изменений у детей больных СД 1 типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов

рода Кандида и протей. В результате проведенного лечения (через 2 недели) энтеролом, дисбиотические изменения кишечника наблюдались в 21(63,64%), а через 7 недель после начала лечения нормальный микробиоценоз кишечника установился у 28(84,85%) обследованных детей с СД 1 типа.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при СД 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол.

3.3. Сравнительная оценка эффективности лечения при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с СД 1 типа препаратами энтерол и эубикор

Несмотря на успехи в диагностике и лечении СД, остается целый ряд нерешенных задач. В последнее время во всех высокоразвитых странах отмечается выраженный рост заболеваемости СД. У больных СД довольно часто (до 70%) наблюдаются различные клинические проявления, связанные с поражениями желудочно-кишечного тракта [2,5]. Известно, что при СД 1 типа отмечается характерное для таких пациентов латентное или малосимптомное течение хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Жалобы со стороны органов пищеварения у больных СД чаще имеют диспептический характер и не носят доминирующего характера [2]. Некоторые гастроэнтерологи отводят значительное место в патогенезе поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) больных СД изменениям кишечного микробиоценоза [2,5]. Микробиоценоз кишечника представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, взаимно влияющих на их жизнедеятельность и находящихся в постоянной взаимосвязи с макроорганизмом.

Одной из важнейших функций нормальной микрофлоры кишечника является непосредственное участие в формировании иммунологической реактивности организма. СД 1 типа является заболеванием, полное

излечение от которого в настоящее время не представляется возможным. В связи с ростом заболеваемости сахарного диабета 1 типа, его "омоложением" и большой социальной значимостью на первый план выходит задача по изучению факторов, отягощающих течение этого заболевания, и поиску способов борьбы с ними, поскольку это заболевание приводит к инвалидизации большого количества больных в наиболее активном периоде их жизни. Многими исследователями отмечены разнообразные патологические изменения у больных СД 1 типа со стороны почек, печени, желудка и многосторонние нарушения функции и морфологии кишечника [2]. Не всегда просто определить причины возникновения поносов у больных сахарным диабетом. Характерно, что многие пациенты страдающие данным заболеванием, склонны, наоборот, к запорам что объясняется развитием при сахарном диабете синдрома кишечной псевдообструкции вследствие прогрессирующей диабетической нейропатии. В то же время у 20% больных в клинической картине заболевания выявляется диарея. Диарея чаще встречается при СД 1 типа, преимущественно у лиц среднего возраста, причем у мужчин чаще, чем у женщин. Обычно диарея является поздним симптомом сахарного диабета. Поносы нередко возникают в ночное время, часто бывают профузными, не всегда сопровождаются болевыми ощущениями. Кал при этом приобретает водянистую консистенцию, иногда присоединяется стеаторея[2]. Диарея может носить перемежающийся характер, иногда чередуясь с запорами, и в ряде случаев продолжается неделями и месяцами, оказываясь рефрактерной к назначению антидиарейных препаратов. Механизм развития диареи и стеатореи при сахарном диабете может быть обусловлен сопутствующей экзокринной недостаточностью поджелудочной железы или целиакией. Определенное значение имеют также особенности питания больных сахарным диабетом, в частности прием заменителей сахара - ксилита и сорбита, действующих как осмотические слабительные. Часто, однако, синдром диареи при сахарном диабете развивается вследствие диабетической нейропатии [1]. На это может

указывать наличие в клинической картине заболевания других признаков данного осложнения, например дисфункции мочевого пузыря, недержания кала, обусловленного нарушением иннервации анального сфинктера и создающего серьезные проблемы для пациента вплоть до его социальной изоляции. Возникающие нарушения моторики кишечника способствуют избыточному размножению бактерий в тонкой кишке, что само по себе может стать важной причиной появления диареи[6]. Дополнительную роль играют нарушения гормональной регуляции, наблюдающиеся при сахарном диабете. Лечение диареи при СД направлено в первую очередь на полноценную коррекцию углеводного обмена. Симптоматическая терапия заключается в нормализации моторики кишечника, применении в необходимых случаях ферментных препаратов и антибактериальных средств[5].

С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом, занимающую ту или иную биологическую нишу. Эта микрофлора включает более 500 видов бактерий, общее количество которых достигает 10¹⁴, что превышает численность всех клеток организма человека. Эволюционно сложившийся симбиоз микрофлоры кишечника находится в состоянии биологического равновесия с клетками человеческого организма и подвержен частым нарушениям под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды[24].

Нарушения качественного и количественного состава симбиотической микрофлоры, связанные, по формулировке А.Ф.Билибина, с " проявлением срыва адаптации, нарушением защитных и компенсаторных приспособлений организма", что является пусковым механизмом для расстройства обменных процессов, развития аллергических реакций, возникновения различных соматических заболеваний[33].

Идея корректирующего влияния на внутреннюю среду организма человека путем целенаправленного изменения состава микрофлоры

принадлежит основоположнику отечественной и мировой микробиологии лауреату Нобелевской премии И.И. Мечникову (1908). Именно ему принадлежит открытие: "Многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека". Предложенный им метод энтерального введения живых культур молочнокислых бактерий в качестве антагонистов гнилостных микробов явился фундаментом современных работ по созданию биопрепаратов. Лактобациллин И.И. Мечникова представлял собой сквашенное молоко, получаемое в результате жизнедеятельности культур болгарской палочки и молочнокислого стрептококка, выделенных из йогурта[33].

Актуальным направлением современной медицины является использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в лечении многих заболеваний и патологических состояний человеческого организма. Группы используемых препаратов про- и пребиотического ряда разнообразны, поэтому целесообразнее использовать наиболее изученные средства с доказанной в клинических исследованиях эффективностью. Одним из таких препаратов пробиотического ряда является «энтерол» [5,81].

В настоящей работе представлены результаты клинико-бактериологического обследования 33 детей (1-я группа) с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, которая получала энтерол, 2-я группа (n=21) получала пребиотик эубикор, в возрасте от 6 до 18 лет, находящихся под наблюдением у эндокринологов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей.

Активность энтерокиназы и щелочной фосфатазы изучали в дуоденальном содержимом, так как их активность в кале зависит в первую очередь от функционального состояния толстого отдела кишечника и кишечной микрофлоры. Активность энтерокиназы при спонтанном

сокоотделении составляла у них от 68 до 346 ед. (137 ± 18 ед.), активность щелочной фосфатазы – от следов до 46 ед ($17,0 \pm 3,2$ ед.).

Основные клинические проявления заболевания, это водянистый, безболезненный ночной понос, боль в животе, нейропатия тонкой кишки, вздутие живота. У 2-х детей наблюдался болезненный неустойчивый стул.

Результаты исследования показали, из всех обследованных детей ($n=54$), что с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа у 21(48,15%) детей выявлено снижение активности ферментов из 54 больных СД 1 типа, причём активность энтерокиназы была снижена у 20 (37,04%) детей из 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, а щелочной фосфатазы – у 11(20,37%) детей из 35 больных с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа.

Активность энтерокиназы оказалась сниженной у 8 (14,81%) больных с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа с легкой формой заболевания (138 ± 28 ед), у 22(40,74%) со среднетяжёлой (109 ± 17 ед), и у 3 (5,56%) с тяжёлой формой (97 ± 15 ед). Активность щелочной фосфатазы у больных с легкой формой заболевания была в пределах нормы ($14,6 \pm 3,7$ ед), снижение ее обнаружено у 14 (25,93%) больных со среднетяжёлой формой ($13,2 \pm 6,5$ ед), и у 2(3,7%) с тяжёлой формой СД 1 типа($13,2 \pm 3,3$ ед).

Результаты исследования показали, что у обследованных детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа отмечена прямая зависимость ферментативной функции тонкого отдела кишечника от тяжести основного заболевания. При копрологическом исследовании у 10 больных с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа выявлено небольшое количество непереваренных мышечных волокон, у 4 – небольшое количество нейтрального жира и значительное количество жирных кислот. По-видимому, диареи, часто наблюдающиеся у детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, зависят не только от снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы и от нейро-

эндокринных нарушений всасываемости, но и от снижения ферментативной активности тонкой кишки.

При изучении микробиоценоза кишечника у всех обследованных нами детей, больных СД 1 типа выявлены, изменения в составе кишечной флоры выраженного или умеренного характера. Лишь у 8 (14,81%) имелись незначительные дисбиотические отклонения. При медленно-прогрессирующей стадиях СД 1 типа независимо от клинической стадии заболевания отмечались незначительные дисбиотические изменения.

При анализе количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей, больных СД 1 типа, обнаружено выраженное снижение бифидобактерии - на ($7,45 \pm 0,15 \lg \text{ КОЕ/г}$), аналогичные изменения наблюдались и с лактобациллами ($5,9 \pm 0,3 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), что отразилось и на общем количестве анаэробов. Выявленный дефицит анаэробов отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника. Наиболее характерным явилось уменьшение количества лактозопозитивных кишечных палочек до ($6,1 \pm 0,1 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$) на фоне резкого увеличения содержания лактозонегативных кишечных палочек ($9,2 \pm 0,5 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), энтеробактерий ($10,7 \pm 1,2 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), стафилококков ($5,2 \pm 0,8 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), грибов рода Кандида, особенно протей.

Эффективность комплексного лечения дисбиотических изменений с применением пробиотика энтерола у детей больных СД 1 типа оценивалась клинически и по результатам бактериологического анализа. Применение энтерола, при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа у подавляющего большинства детей приводит к достоверно более быстрой положительной динамике как общих, так и местных клинических симптомов. Клинически отмечается: улучшение аппетита, исчезновение изжоги, метеоризма, неустойчивый характер стула нормализовывался. Данные бактериологического обследования кишечника детей и подростков с

нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, представленные в табл. 1, убедительно свидетельствуют, что однократный курс комплексного лечения вызывал коррекцию бактериоценоза кишечника, приведя ее к почти нормальным показателям. Так, после комплексного лечения с применением пробиотика энтерола отмечено достоверное увеличение числа бифидобактерий ($9,9 \pm 0,3$ lg КОЕ/г) ($P < 0,001$), несколько увеличилось содержание лактобактерий ($7,1 \pm 0,4$ lg КОЕ/г), хотя изначально их количество было снижено ($5,9 \pm 0,3$ lg КОЕ/г) ($P < 0,001$), не столь значительно, как бифидобактерий. У всех детей, больных СД 1 типа, возросла частота выделения лактозоположительных кишечных палочек ($7,39 \pm 0,015$ lg КОЕ/г) ($P < 0,001$), и, что особенно важно, снизился

Таблица 3.3.1.

Состояние микробиоценоза кишечника детей с СД 1 типа после лечения пробиотиком энтерол, n=33

Виды микроорганизмов	Количество микробных клеток в 1 г фекалий (M m) (в lg разведения)		
	Практически здоровые дети, n=30	до лечения	после курса лечения
Бифидобактерии	Не менее 9	$7,45 \pm 0,15$	$9,9 \pm 0,3^{***}$
Лактобактерии	Не менее 7	$5,9 \pm 0,3^{***}$	$7,1 \pm 0,4$
Кишечная палочка:			
лактозоположительная	Не менее 8	$6,1 \pm 0,1^{***}$	$7,39 \pm 0,015^{***}$
гемолитическая	2%	30%	8%
<u>Стафилококк золотистый</u>	Не более 4	$5,2 \pm 0,8^{***}$	$3,7 \pm 0,5$
Клостридии	Не более 5	$5,8 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,7$
Дрожжеподобные грибы	Не более 3	$5,9 \pm 0,5^{***}$	$4,2 \pm 0,3$
<u>Энтерококки</u>	Не более 5	$5,1 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,6^{***}$
Другие энтеробактерии	Не более 5	$10,7 \pm 1,2^{***}$	$5,1 \pm 0,4$

Грамотрицательные неферментирующие бактерии	Не более 5	9,2 ±0,5***	4,7± 0,8
---	------------	-------------	----------

Примечание:., * - достоверность по отношению к показателям контрольной группы - <0.05, ** - <0.01; *** - <0.001 (P<0.001).

среди них процент гемолитических кишечных палочек: до лечения он составлял 30%, после лечения – 8% (при норме – 2%).

Другие представители энтеробактерий (5,1±0,4 lg КОЕ/г) и грамотрицательные неферментирующие бактерии (4,7±0,8 lg КОЕ/г) выделялись в два раза реже после проведенного курса лечения.

Следует, однако, отметить, что хотя и произошло значительное снижение количества дрожжеподобных грибов после применения комплексного лечения, тем не менее они сохранились в количестве, несколько превышающем физиологическую норму.

В результате проведенного лечения(через 2 недели), в 1-й группе, получавшей энтерол, дисбиотические изменения кишечника наблюдались в 21(63,64%), а через 7 недель после начала лечения нормальный микробиоценоз кишечника установился у 28(84,85%) обследованных детей с сахарным диабетом 1 типа.

Проведен анализ клинических и лабораторных данных 21 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза сахарным диабетом 1 типа, в возрасте от 6 до 18 лет, находящихся под наблюдением у эндокринологов. 2-я группа (n=21) получала пребиотик эубикор. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Диагноз СД 1 типа верифицирован с учетом клинических признаков периодической гипергликемии (повышенная потребность в жидкости, полиурия, эпизоды сухости во рту), анамнестических данных (перенесенные эпизоды кетоацидоза или кетоацидотическая кома, абсолютная зависимость от инсулинотерапии, установленный ранее клинический диагноз СД 1 типа).

2-я группа обследованных детей (n=21), получавшая пребиотик эубикор, отмечались периодические боли в животе различной локализации в анамнезе имелись у 2 (9,52%) обследованных детей, 3(14, 28%) детей жаловались на отрыжку после еды, у 2 (9, 52%) — на изжогу, у 3 (14, 28%) отмечался метеоризм. 4 детей (19, 05%) предъявляли жалобы на запоры, почти у всех 19 (90,48%) отмечался неустойчивый характер стула. Синдром раздраженного кишечника регистрировался у 3 (14,28%) детей.

По результатам копрологического исследования у 3 (14,28%) детей кал имел плотную консистенцию, у 2 (9,52%) отмечался «овечий» кал. В 6(28,57%) случаев обнаруживался нейтральный жир, в 4(19,05%) — жирные кислоты, а в 5 (23,81%) — соли жирных кислот в большом количестве.

Данные бактериологического обследования кишечника детей, больных СД 1 типа, представленные в табл.3.3.2, убедительно свидетельствуют, что однократный курс комплексного лечения так же, вызывал коррекцию бактериоценоза кишечника, приводя ее к почти нормальным (физиологическим) показателям. Так, в группе получавшей пребиотик эубикор отмечено увеличение числа бифидобактерий ($8,8 \pm 0,3^* \lg \text{ КОЕ/г}$), при поступлении ($7,45 \pm 0,15 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,01$) несколько достоверно увеличилось содержание лактобактерий ($6,1 \pm 0,4^{**} \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,01$), хотя изначально их количество было снижено ($5,9 \pm 0,3 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), не столь значительно, как бифидобактерий ($7,45 \pm 0,15 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,01$), (см. табл. 3). Полученные нами данные количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей с СД 1 типа, в группе (n=21) отразилось и на общем количестве анаэробов. Выявленный дефицит анаэробов отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника.

У всех детей достоверно возросла частота выделения лактозоположительных кишечных палочек ($7,2 \pm 0,015 \lg \text{ КОЕ/г}$), при поступлении ($6,1 \pm 0,1 \lg \text{ КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), и, что особенно важно, снизился среди них процент гемолитических кишечных палочек: до лечения он

составлял 30%, после лечения – 7% (при норме – 2%). Другие представители энтеробактерий ($5,0 \pm 0,4 \lg \text{КОЕ/г}$) при поступлении ($10,7 \pm 1,2 \lg \text{КОЕ/г}$) ($P < 0,001$), и грамотрицательные неферментирующие бактерии ($4,1 \pm 0,8 \lg \text{КОЕ/г}$) ($P < 0,05$) выделялись достоверно в два раза реже после проведенного курса лечения, при поступлении ($9,2 \pm 0,5 \lg \text{КОЕ/г}$) ($P < 0,001$).

Таблица 3.3.2.

Состояние микробиоценоза кишечника детей с СД 1 типа после лечения пребиотиком эубикор, n=21

Виды микроорганизмов	Количество микробных клеток в 1 г фекалий (М т) (в lg разведения)		
	Практически здоровые дети, n=30	до лечения	после лечения курса
Бифидобактерии	Не менее 9	$7,45 \pm 0,15^{**}$	$8,8 \pm 0,3$
Лактобактерии	Не менее 7	$5,9 \pm 0,3^{***}$	$6,1 \pm 0,4^{**}$
Кишечная палочка:			
лактозоположительная	Не менее 8	$6,1 \pm 0,1^{***}$	$7,2 \pm 0,015$
гемолитическая	2%	30%	7%
Стафилококк золотистый	Не более 4	$5,2 \pm 0,8^{***}$	$3,8 \pm 0,5^{***}$
Клостридии	Не более 5	$5,8 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,7$
Дрожжеподобные грибы	Не более 3	$5,9 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,3^*$
Энтерококки	Не более 5	$5,1 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,6^{***}$
Другие энтеробактерии	Не более 5	$10,7 \pm 1,2^{***}$	$5,0 \pm 0,4$
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	Не более 5	$9,2 \pm 0,5^{***}$	$4,1 \pm 0,8^*$

Примечание: *, ** - достоверность по отношению к показателям контрольной группы - $< 0,05$, ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ ($P < 0,001$).

Следует, однако, отметить, что хотя и произошло значительное снижение количества дрожжеподобных грибов ($4,1 \pm 0,3^* \lg \text{КОЕ/г}$) ($P < 0,05$)

после применения комплексного лечения, при поступлении ($5,9 \pm 0,5$ Ig КОЕ/г), тем не менее они сохранились в пределах физиологической нормы.

Проведенные исследования показали, что при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа всегда имеются различной степени выраженности нарушения микробиоценоза кишечника.

Применение энтерола, эубикора при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа у подавляющего большинства детей приводит к достоверно более быстрой положительной динамике как общих, так и местных клинических симптомов. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при СД 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол.

В результате проведенного лечения, в группе, получавшей эубикор восстановление нормальной микрофлоры кишечника у 12(57,14%) обследованных детей с СД 1 типа через 7 недель после начала лечения. В результате проведенного лечения (через 2 недели), в 1-й группе, получавшей энтерол, дисбиотические изменения кишечника наблюдались в 21(63,64%), а через 7 недель после начала лечения нормальный микробиоценоз кишечника установился у 28(84,85%)($P < 0.001$) обследованных детей с СД 1 типа, который оказывает выраженное этиопатогенетическое антидиарейное действие. Использование применения энтерола, эубикора при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа позволит значительно уменьшить риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника и необходимость последующей его коррекции пробиотиками и пребиотиками в периоде реконвалесценции.

Результаты исследования показали особенностью дисбиотических изменений у детей больных СД 1 типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при СД 1 типа ферментными

препаратами, таких как энтерол 28(84,85%)($P<0.001$) по сравнению с эубиором 12(57,14%).

Выводы к главе III

Оценивая возрастные особенности нарушений кишечного микробиоценоза у детей и подростков, больных СД 1 типа установлено, что наиболее выраженные отклонения дисбиотического характера наблюдаются у детей в возрасте 12-16 лет; в остальных возрастных группах дисбиотические отклонения были менее выражены по сравнению с данными контрольной группы.

Оценивая возрастные особенности нарушений микрофлоры кишечника у детей, больных СД 1 типа в возрасте 12-16 лет жизни, было установлено характерное снижение общего количество анаэробов и активное размножение аэробов, в том числе условно-патогенной флоры. Так, у этих групп детей дефицит общего количества анаэробов, бифидобактерий и лактобацилл обнаружен в 100% случаев ($P< 0,01$). При этом было отмечено достоверное увеличение содержание почти всех аэробов, особенно лактозонегативных кишечных палочек, грибов рода Кандида и протей – $6,86\pm 0,165$; $6,21\pm 0,28$; $4,86\pm 0,32$ lg КОЕ/г, соответственно. В остальных возрастных группах дисбиотические отклонения имели ту же, но менее выраженную тенденцию, очевидно, связанную с возрастными особенностями состояния микробиоценоза кишечника.

Обращает на себя внимание, что дисбиотические изменения со стороны кишечника не всегда сопровождалась клиническими признаками кишечной дисфункции. Все вышеперечисленное указывает на тесную взаимосвязь давности заболевания и дисбиотических изменений у детей, больных СД 1 типа. И хотя, причинно-следственные взаимоотношения могут иметь довольно сложный характер, полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие дисбиотических сдвигов в составе кишечной микрофлоры

и нарушенные при этом биохимические процессы играет определенную роль в развитии и течении СД 1 типа.

Проведенные исследования показали, что у всех обследованных нами детей и подростков с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, в микрофлоре кишечника имеются дисбиотические изменения.

Особенностью дисбиотических изменений у детей больных сахарным диабетом 1 типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при сахарном диабете 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол.

В результате проведенного лечения, во 2-й группе, получавшей эубикор который способствовал восстановлению нормальной микрофлоры кишечника у 12(57,14%) обследованных детей с СД 1 типа через 7 недель после начала лечения и оказывает выраженное этиопатогенетическое антидиарейное действие. В результате проведенного лечения, в 1-й группе, получавшей энтерол, дисбиотические изменения кишечника наблюдались в 63,64%, а через 7 недель после начала лечения нормальный микробиоценоз кишечника установился у 84,85% обследованных детей с СД 1 типа.

Проведенные исследования показали, что при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа всегда имеются различной степени выраженности нарушения микробиоценоза кишечника.

Применение энтерола, эубикора при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа у подавляющего большинства детей приводит к достоверно более быстрой положительной динамике как общих, так и местных клинических симптомов. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при СД 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол.

В результате проведенного лечения, в группе, получавшей эубикор отмечается достоверное восстановление нормальной микрофлоры кишечника у 12(57,14%)($P < 0.001$).

Обследованных детей с СД 1 типа через 7 недель после начала лечения. В результате проведенного лечения(через 2 недели), в 1-й группе, получавшей энтерол, дисбиотические изменения кишечника наблюдались в 21(63,64%), а через 7 недель после начала лечения нормальный микробиоценоз кишечника достоверно установился у 28(84,85%) обследованных детей с СД 1 типа, который оказывает выраженное этиопатогенетическое антидиарейное действие. Использование применения энтерола, эубикора при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа позволит значительно уменьшить риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника и необходимость последующей его коррекции пробиотиками и пребиотиками в периоде реконвалесценции.

Результаты исследования показали особенностью дисбиотических изменений у детей больных СД 1 типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при СД 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол 28(84,85%)($P < 0.001$) по сравнению с эубикором 12(57,14%)($P < 0.001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из ведущих медико-социальных проблем современной медицины, что связано с увеличивающейся его распространенностью, пожизненным характером заболевания, а также развитием многочисленных осложнений. В мировом масштабе наблюдается тенденция к росту заболеваемости СД. Ожидается, что к 2025 году число больных диабетом возрастет до 300 миллионов человек (5,4 % общей популяции), ежегодный прирост составляет около 5–5,5 миллиона человек. Основные причины смерти и инвалидизации больных СД — это его осложнения. Риск развития кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения) в 6 раз выше у больных СД, чем у лиц, не имеющих его. В процесс также часто вовлекается кишечник. Однако эпидемиология и варианты вовлечения кишечника исследованы существенно меньше.

Актуальна и почти не изучена проблема микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом. В литературе имеются лишь единичные работы по изучению особенностей микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом, результаты которых неоднозначны и противоречивы. С другой стороны, существует группа больных СД с сопутствующим функциональным поражением кишечника (синдром раздраженного кишечника (СРК)), непосредственно не связанным с основным заболеванием, но оказывающим на него влияние. В связи с этим представляет интерес связь функционального состояния кишечника с развитием и течением СД 1-го типа.

Актуальным направлением современной медицины является использование средств коррекции кишечной микробиоты (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в лечении многих заболеваний и патологических состояний человеческого организма. Группы используемых препаратов про- и пребиотического ряда разнообразны. У многих используемых препаратов

группы средств коррекции микробиоценоза отсутствуют данные об эффективности при той или иной патологии. Поэтому целесообразнее использовать наиболее изученные средства с доказанной в клинических исследованиях эффективностью. Одним из таких препаратов пробиотического ряда является «Энтерол».

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что изучение особенностей микробиоценоза кишечника больных сахарным диабетом 1 типа является весьма актуальной задачей современной медицинской науки.

Под нашим наблюдением находились 54 детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД типа 1 типа, находившиеся на учёте в СВП, консультативной поликлиники и отделения диabetологии Республиканского Специализированного научно-практического Центра Эндокринологии, в возрасте от 6 до 18 лет. Из них 23 (42,59%) детей с длительностью заболевания СД типа 1 до 3 лет и до 6 лет 31 (57,41%) детей. Мальчиков – 21(38,89%), девочек – 33(61,11%). Контрольную группу составят 30 практически здоровых детей. соответствующего пола и возраста. У всех детей детально изучен анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания ребенка и родителей, определялся соматический статус ребенка. Проведено анкетирование родителей, ретроспективный анализ состояния здоровья по данным формы №112, оценка настоящего соматического статуса. Диагноз СД 1 типа верифицировался с учетом клинических признаков периодической гипергликемии (повышенная потребность в жидкости, полиурия, эпизоды сухости во рту), анамнестических данных (перенесенные эпизоды кетоацидоза или кетоацидотическая кома, абсолютная зависимость от инсулинотерапии, установленный ранее клинический диагноз СД 1 типа).

По показаниям дети были обследованы консультантами разных специальностей и им были проведены специальные исследования, соответственно их патологии. Лабораторные методы исследования включали проведение общего анализа крови, мочи, кала. При

макроскопическом исследовании оценивают количество кала, его форму, консистенцию, запах, наличие в нем не переваренной пищи и патологических примесей - слизи (мутной или прозрачной), гноя, крови, гельминтов, конкрементов. При микроскопическом исследовании учитываются повышенное количество лейкоцитов, эритроцитов, наличие крахмала, жира и продуктов его расщепления, цист простейших, яйца глист, клеток кишечного эпителия. Оценка выраженности дисбиотических сдвигов по показателям микрофлоры кала. Исследование микрофлоры толстой кишки проведены в ТашИУВ (каф.микробиологии, доц Шадманова Н.А.). Состояние кишечной микрофлоры и выраженность дисбиотических сдвигов оценена по общепринятым критериям деления нарушений микробиоценоза кишечника[5]. Для оценки уровня компенсации углеводного обмена всем обследованным определяли концентрацию гликированного гемоглобина крови (HbA1c). Содержание глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом. Обследованные больные проконсультированы узкими специалистами: окулистом, невропатологом. При необходимости проводили ультразвуковую диагностику (УЗД) печени и почек.

Оценивая возрастные особенности нарушений кишечного микробиоценоза у детей и подростков, больных СД 1 типа установлено, что наиболее выраженные отклонения дисбиотического характера наблюдаются у детей в возрасте 12-16 лет; в остальных возрастных группах дисбиотические отклонения были менее выражены по сравнению с данными контрольной группы. Оценивая возрастные особенности нарушений микрофлоры кишечника у детей, больных СД 1 типа в возрасте 12-16 лет жизни, было установлено характерное снижение общего количество анаэробов и активное размножение аэробов, в том числе условно-патогенной флоры. Так, у этих групп детей дефицит общего количества анаэробов, бифидобактерий и лактобацилл обнаружен в 100% случаев ($P < 0,01$). При этом было отмечено достоверное увеличение содержание почти всех аэробов, особенно лактозонегативных кишечных палочек, грибов рода Кандида и

протей – $6,86 \pm 0,165$; $6,21 \pm 0,28$; $4,86 \pm 0,32$ lg КОЕ/г, соответственно. В остальных возрастных группах дисбиотические отклонения имели ту же, но менее выраженную тенденцию, очевидно, связанную с возрастными особенностями состояния микробиоценоза кишечника.

Обращает на себя внимание, что дисбиотические изменения со стороны кишечника не всегда сопровождалась клиническими признаками кишечной дисфункции. Все вышеперечисленное указывает на тесную взаимосвязь давности заболевания и дисбиотических изменений у детей, больных СД 1 типа. И хотя, причинно-следственные взаимоотношения могут иметь довольно сложный характер, полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие дисбиотических сдвигов в составе кишечной микрофлоры и нарушенные при этом биохимические процессы играет определенную роль в развитии и течении СД 1 типа.

Проведенные исследования показали, что у всех обследованных нами детей с нарушениями кишечного микробиоценоза СД 1 типа, в микрофлоре кишечника имеются дисбиотические изменения. Особенностью дисбиотических изменений у детей больных сахарным диабетом 1 типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей. В результате проведенного лечения энтеролом, дисбиотические изменения кишечника наблюдались в 21(63,64%), а через 7 недель после начала лечения нормальный микробиоценоз кишечника достоверно установился у 28(84,85%)($P < 0.001$) обследованных детей с сахарным диабетом 1 типа.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при сахарном диабете 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол.

Проведенные исследования показали, что при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа всегда имеются различной степени выраженности нарушения микробиоценоза кишечника.

Применение энтерола, эубикора при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа у подавляющего большинства детей приводит к достоверно более быстрой положительной динамике как общих, так и местных клинических симптомов. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при СД 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол.

В результате проведенного лечения, в группе, получавшей эубикор восстановление нормальной микрофлоры кишечника у 57,14% обследованных детей с СД 1 типа через 7 недель после начала лечения. В результате проведенного лечения, в 1-й группе, получавшей энтерол, дисбиотические изменения кишечника наблюдались в 63,64%, а через 7 недель после начала лечения нормальный микробиоценоз кишечника достоверно установился у 84,85% ($P < 0.001$) обследованных детей с СД 1 типа, который оказывает выраженное этиопатогенетическое антидиарейное действие. Использование применения энтерола, эубикора при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей, больных СД 1 типа позволит значительно уменьшить риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника и необходимость последующей его коррекции пробиотиками и пребиотиками в периоде реконвалесценции.

Результаты исследования показали особенностью дисбиотических изменений у детей больных СД 1 типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при СД 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол 28(84,85%)($P < 0.001$) по сравнению с эубикором (57,14%)($P < 0.001$).

ВЫВОДЫ

- Установлено, при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей СД 1 типа, в микрофлоре кишечника выявлены дисбиотические изменения. Особенностью дисбиотических изменений у детей с сахарным диабетом типа можно считать уменьшение количества анаэробов, увеличение количества условно-патогенной флоры; лактозонегативных кишечных палочек, особенно грибов рода Кандида и протей.
- Выявлено, применение пробиотика энтерол в терапии при нарушениях кишечного микробиоценоза детей СД 1 типа, способствовал восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, достоверно более быстрой положительной динамике, как общих, так и местных клинических симптомов, что уменьшает риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника.
- Установлено, при сравнительном анализе, применения пробиотика энтерол в комплексной терапии нарушений кишечного микробиоценоза детей СД 1 типа, способствует купированию клинических симптомов и достоверному восстановлению экосистемы кишечника у 84,85% пациентов в сравнении с применением пребиотика эубикора - 57,14%) ($P < 0.001$).

• ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать о целесообразности активной коррекции дисбиотических изменений при сахарном диабете 1 типа ферментными препаратами, таких как энтерол.
2. Рекомендовать применение энтерола при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей СД 1 типа, что позволит значительно уменьшить риск дальнейшего развития нарушений микробиоценоза кишечника, повысить эффективность лечения и снизить риск развития осложнений, а также инвалидность и смертность.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. статья, Каримов Б.К., Даминова М.Н., Абдуллаева О.И. Состояние иммунного статуса при нарушениях микробиоценоза кишечника у детей с сахарным диабетом типа 1.- Международная конференция «Наука в эпоху дисбалансов».-г.Киев.-25 января.- 2016г, стр. 116-120.
2. тезис. Махмудов Д., Каримов Б.К., Даминова М.Н. Коррекция энтеролом нарушений микробиоциноза кишечника у детей с сахарным диабетом 1 типа.- “Соғлом она ва бола йили”га бағишланган “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” республика илмий-амалий анжумани тезислар тўплами.-Тошкент.-14 апрель.-2016 йил.- с.194-195.
3. тезис. Каримов Б.К., Даминова М.Н. Антигены HLA у детей при сахарном диабете 1 типа с диабетической автономной нейропатией. “Соғлом она ва бола йили”га бағишланган “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” республика илмий-амалий анжумани тезислар тўплами.-Тошкент.-14 апрель.-2016 йил.- с.173-174.
4. Тезис. Касымова И.Т., Каримов Б.К., Даминова М.Н. Изменение адсорбирующей способности эритроцитов при сахарном диабете 1 типа с нарушениями микробиоциноза кишечника. -“Соғлом она ва бола йили”га бағишланган “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” республика илмий-амалий анжумани тезислар тўплами.-Тошкент.-14 апрель.-2016 йил.- с.148-149.
5. Тезис. Каримов Б.К., Даминова М.Н., Абдуллаева О.И. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей с разной продолжительностью сахарного диабета типа 1 и особенности иммунитета.// Материалы Республиканской научно-практической

конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения.- 12 декабря 2016г **ТашИУВ**.- С.130-131.

6. Тезис. Каримов Б.К., Даминова М.Н. Характер нарушений кишечного микробиоценоза у детей больных сахарным диабетом 1 типа.// «Талабалар Илмий Жамиятининг 45 илмий-амалий»анжумани, апрель.- Тошкент.-20.04.2017 йил, тезислар тўплами. “Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йили”га бағишланган.-С.452-453
7. Тезис. Каримов Б.К., Даминова М.Н. Сравнительная оценка эффективности лечения при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом1 типа препаратами энтерол и эубикор.// ТошПМИ «Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йили»га бағишланган “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари”. Республика илмий –амалий анжумани.-тезислар тўплами 1 қисм.- Тошкент.-18 апреля.-2017.-С.74-76.
8. Тезис. Каримов Б.К., Даминова М.Н. Пробиотик энтерол и пребиотик эубикор в терапии при нарушениях кишечного микробиоценозаудетей с сахарным диабетом 1 типа.// Научно-исследовательский **институт эпидемиологии**, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз **12 апреля 2017** года проведение Научно-практической конференции с международным участием «Инфекция и лекарственная резистентность».-.95.
9. Тезис. Каримов Б.К., Даминова М.Н. Фармакологическая коррекция нарушений кишечного микробиоценоза детей с сахарным диабетом 1 типа.// **ТашИУВ** совместно с Ассоциацией врачей Узбекистана .- 19.05.2017 г. проведение IV Республиканской научно-практической конференции для врача общей практики и организаторов ПМСП на первичном звене ЗО «Улучшение качества оказания медицинских услуг в первичном звене здравоохранения».-С.121-122.

10.Тезис. Каримов Б.К., Даминова М.Н. Коррекция терапии при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей с сахарным диабетом 1 типа с применением препаратов энтерол и эубикор.// 2018 йил, 17-18 апрелда, ТошПТИда “Фаол тадбиркорлик, инновацион ғоялар ва технологияларни қўллаб-қуватлаш йили”га бағишланган “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” Республика илмий-амалий анжумани тезислар тўплами II-қисм, С.88-89.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Работа Президента Республики Узбекистан Ш.Мирзиёев

1. Шавкат Мирзиёев. У страны, где дети здоровы, - великое будущее . - Доклад Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева в формате видеоконференции 5 января 2017 года на встрече с группой ведущих специалистов сферы здравоохранения. - г. Ташкент.

Основная литература

2. Авдеев В.Г. Диабетическая энтеропатия // Фарматека – №3 – 2010 – с. 46–491)
3. Исмаилов С.И. Распространенность сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Узбекистане по данным национального регистра. // Вестник врача общей практики. - 2001. - № 2. - С. 17-19.
4. Гариб Ф.Ю. Залялиева М.В. Нормативные материалы по оценке иммунного статуса человека в возрастном аспекте. // Метод. рекомендации. Ташкент. - 1989. - 18с.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. - М.: Медицина, 2000. - с. 494–500.3)
6. Дорофеев А.Э. . Заболевания кишечника. — Горловка: Ліхтар, 2010. — 532с.
7. Касаткина Э.П. Воронин А.А., Тараненко Л.А. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом // Метод. рек. М2004.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В.1. Москва, 2007 г. С. 5.
9. Алиханова Н.М. Распространенность осложнений сахарного диабета у детей по Узбекистану и клинико – функциональные особенностей зависимости от различных факторов риска: Автореф. дис.. канд. мед. Наук .-Т., 2001. –24 с.
- 10.Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения//Русский медицинский журнал. 2003 г. - Том 11, № 27. - С.1477-1480.
- 11.Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиковвклинической практике//Клиническая микробиология и антимикробнаяхимиотерапия. 2006 г. - Т.8. - № 2. - С. 151-172.
- 12.Ардатская М.Д., Минушкип О.П., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. // Пособие для врачей. М., 2004. С. 12.
- 13.Атанасова М.А. Скрининг патологии пищевода у больных диабетом 1 типа / М.А. Атанасова, А.В. Протопопова, Л.И. Коева, А.В. Клисарева // Эндокринология. 2009. - N 3. - С.24-29.
- 14.Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические указания//Астана. 2004 г. - С. 1-15
15. Балаболкин М. П., Чернышева Т. Е., Трусов В. В., Гурьева И. В.Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация,прогностическое значение, лечение//Учеб.-метод. пособие. — М.: Экспертиза,2003.-С. 17.
16. Балаболкин М.И. Диабетология//Москва. Медицина. 2000 г. С.8.
- 17.Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз

и дисбиоз кишечника. М., Современная медицина, 2000 г. С. 15.

18. Баранская Е.К. Кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом в различные возрастные периоды / Е.К. Баранская // Актуальные проблемы геронтологии. 2006.- №3. С. 29-31.
19. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуровская Т.С., Златкина А.Р. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты//СопзШитMedicum.- 2005.-Т.7- N 1.
20. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микрoэкологических нарушениях// Consilium medicum 2005- Т. 7 - №6 - С.437- 443.
21. Бочков, И. А. Состояние микрофлоры толстой кишки у детей раннего возраста (по материалам амбулаторных обследований) / И. А. Бочков, Л. П.Юрко, Н. М. Юдицкая // Инфекционные болезни . 2004. - Т. 2, №3. - С. 8385.
22. Василевская И.А. Гастродуоденальные нарушения у детей больных сахарным диабетом: Дис. . канд. мед. наук. / И.А. Василевская. Москва, 2009. - С. 156.
23. Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М. и др. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии//Вестник РАМН. 2004. - № 2. - С. 43-47.
24. Воробьев А. А., Лыкова Э.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции//Журн. микробиол. 2007. - Т.123, №2. - С.176-179.
25. Воронин А.А., Тараненко Л.А., Сидоренко С.В. Лечение дисбактериоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом//Антибиотики и химиотерапия. 2009. - № 3. - С. 22-24.
26. Воротынцева, Н.В. Острые кишечные инфекции у детей / Н.В. Воротынцева, Л.Н. Мазанкова. М.: Медицина, 2001. - 348 с.

27. Всосывательная и ферментовыделительная функция желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете / В.А. Елагина, Т.Е. Лопатина // Проблемы диабетологии. М. - 2007. - С.43-44.
28. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: классификация, диагностика и лечение // СопзШитmedicum 2005- Т 7 - № 9. - С. 734-736.
29. Геллер Л.И., Грязнова М.В., Петренко В.Ф. Гастроэнтерологические аспекты клиники сахарного диабета // Терапевт. арх. 2003. - № 12. — С. 81-84.
30. Генес В.С. О механизме нарушений функций желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете / В.С. Генес, С.Г. Генес // Физиологический журнал СССР имени Сеченова. -2005.- № 2. С. 208 - 210.
31. Гогоберидзе Н.В. Значение эндокринных клеток желудка в развитии структурно-функциональных нарушений его деятельности при сахарном диабете / Н.В. Гогоберидзе, С.Г. Холерики // Современные проблемы гастроэнтерологии и гепатологии. 2003. - С. 220 - 222.
32. Голубятникова Н.В. Функциональные и морфологические изменения желудка у больных сахарным диабетом: Автореферат дис. . канд. мед. наук. / Н.В. Голубятникова; Москва, 2002.- С 152.
33. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. М., 2000. -С. 22.
34. Губина И.В. Клинико-морфологические поражения кишечника при сахарном диабете / И.В. Губина, Е.Д. Вагулик // Современные способы диагностики и лечения гастродуоденальных заболеваний: Сб. науч. тр. Харьковский медицинский институт, -2001.- С. 88-91.
35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. –М.: Медицина, 2000.–с.494–500.3)
36. Дедов В.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М., Универсум Паблишинг, 2003 г. С. 4.

37. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. и др. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. Пособие для врачей. Москва, 2003 г. С. 6.
38. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета. Москва 2003 г.- С.6.
39. Ефимов А.С., Ткач С.Н., Щербак А.В., Лапко Л.И. Поражение желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете/Труды эндокринологии. — 2005. № 5. - С. 80-84.
40. Ефимов Б.А., Володин Н.Б., Кафарская Л.И. и др. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека//Журн. микробиол. 2002.-№5.-С. 98-104.
41. Запруднов А.М., Мазапкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики //Методическое пособие. М., 2001.- С. 32.
42. Звягинцева Т.Д., Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения//Эксперим. клин, гастроэнтерол. 2003.- №3. - С.70-74.
43. Зенкина С.А. Особенности состояния гастроэнтерологической системы у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом: Автореф. дис. . канд.мед. наук / Томск, 2000. С. 20.
44. Зависимость тяжести проявлений сахарного диабета 1-го типа у детей от степени кишечного дисбактериоза/Розанова Г.Н., Воеводин Д.А., Стенина М.А., Кушнарёва М.В. //Вопросы современной педиатрии.- 2003.-№2.- С.30-32.
45. Касаткина Э.П., Воронин А. А., Тараненко Л.А. Особенности микробиоценоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом//Журн. микробиол. 2006.-№ 6.- С. 84-85.
46. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сичинава И.Г. Профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков. // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т.46. №1. - С.3-7.
47. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков. / Касаткина

- Э.П. М. -Медицина, 2006. - С.238.
- 48.Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры//Русский медицинский журнал. — 2000.- Т.8 (№13-14).-С. 572-575.
49. Киселев С. А. Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза кишечника//Качество жизни: Медицина, 2004. №2. — С. 1-3.
- 50.Колесникова Е.В.,Особенности течения поражения кишечника при сахарном диабете: Автореф., дис. . канд. мед. наук / Тихонова Т.М. Москва, 2002.- 20с.
- 51.Колтунцева И.В. Особенности поражения пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом: Дис. . канд. мед. наук. / И.:В. Колтунцева; Санкт- Петербург, 2001. С.161.
- 52.Конев Ю.В. Дисбиозы и их коррекция//Соп5Шит medicum2005 г.- Т 7. - №6 - С.432- 437.
53. Копанев Ю.А. Значение кишечной микрофлоры для здоровья человека. Роль пробиотиков и пребиотиков для коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза//Трудный пациент. 2008. - № 11.- С.39-42.
- 54.Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. Москва, 2006 г. С. 3.
- 55.Корниенко, Е. А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е. А. Корниенко // Детские инфекции. 2007. - Т. 6, №3. - С. 63-68.
- 56.Коровина, Н. А. Применение ферментных препаратов при нарушениях пищеварения у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Лечащий врач. — 2006. -№1.-С. 37-41.
- 57.Коршунов В.М., Ефимов Б.А., Пикина А.П. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника // Журн. микробиол. 2000. -№3.-С 86-91.
- 58.Коршунов В.М., Иванова Н.П., Кафарская Л.И. и др. Нормальная микрофлора кишечника, дисбактериозы и их лечение РГМУ,

- типография "Нефтяник", 2004 г.-С. 26.
59. Коршунов В.М., Поташник Л.В., Ефимов Б.А. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника в лиц различных возрастных группах // Журн. микробиол. 2001. - №2. - С.57-61.
60. Костюкевич О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция // Русский медицинский журнал. — 2007 г. № 28.-Т. 15.- С. 2176.
61. Кравец Е.Б. Диабетология: масштабы проблемы, достижения и перспективные направления // Бюлл. сибирской медицины. 2005. - № 1.- С. 9-17.
62. Кравец Е.Б. Состояние гастродуоденальной системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом / Е.Б. Кравец, Е.И. Кондратьев // Сборник научных работ имени Якова Давыдовича Витебского. Ежегодник - вып .2,-2008.-С.39-41.
63. Крылов А.А. Изменение желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете / А.А. Крылов, М.А. Ионин // Терапевтический архив. 2002. - №10. -С. 132-134.
64. Кулешова Ю.В. Клинические и морфофункциональные особенности течения хронических гастродуоденитов у детей с 1 типом сахарного диабета: Автореф., дис. . канд. мед. наук / Кулешова Ю.В. Москва, 2005.- 20с.
65. Латыпова Г.А. Функциональное состояние желудка и кишечника у больных сахарным диабетом / Г.А. Латыпова, Ю.В. Линевский; Деп. 2009. С.- 4.
66. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // СопзШит medicum 2007 - № 2. - С. 25-32.
67. Ляшук Р.П. Микробиоценоз толстой кишки у больных сахарным диабетом. Дис. .канд.мед.наук. Черновцы. 2004 г.- С. 52.
68. Мазанкова Л.Н., Запруднов А.М. Микробная флора кишечника и

- пробиотики //Методическое пособие. М., 2001.- С. 32.
- 69.Мазанкова, Л. Н. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / Л. А. Мазанкова, А. Н., Новокшенов, И. Д. Майкова // Детские инфекции. 2007. -Т. 6, №1. - С. 9-12. Было 25
70. Малкоч В., Бельмер СВ., Ардатская М.Д., Минушкип О.Н. Значение пребиотиков для функционирования кишечной микрофлоры: клинический опыт применения препарата Дюфалак (лактолоза)//Детскаягастроэнтерология.- 2006.- № 5.- С.2-7.
- 71.Малов В.А., Гюлазян Н.М. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы// Лечащий врач 2007.—№ 6,— С. 10-14.
- 72.Малов, В. А. Острые инфекционные диарейные заболевания / В. А. Малов, А.Н. Горобченко // Лечащий врач. 2005. - №2. - С. 6-8.
- 73.Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей / Н. О. Ильина, Л. Н. Мазанкова, О. А. Кондракова и др. // Гастроэнтерология. Прил. ConsiliumMedicum. — 2006. -№1. С. 32-38.
74. Микельсаар М.Э., Снигур У.Х., Ленцнер А.А. Оценка качественного состава микрофлоры фекалий //Лабор. дело. 1990. - № 3. - С. 62-66.
- 75.Мосин В.И. Патология органов пищеварения при эндокринныхзаболеваниях. — Ставрополь, 1975. С. 180.
- 76.Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении) / Г. В. Риманчук, Л. А. Щеплягина, И. В. Круглова и др. М., 2008. - 32 с.
- 77.Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции./ Хавкин А.И. Методические рекомендации.- М., 2004. С. 40 .
- 78.Насрулаева С.Н. Состояние секреторной и моторной функции желудка у больных сахарным диабетом: Дис. .канд .мед. наук / С.Н.Насрулаева. Баку, 2002. - С.45.
- 79.Нетребейко О.К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудноговозраста/УПедиатрия.- 2007г.- Том 86. №1.- С. 80-86.

80. Недогода С.В., Смоленов И.В. Профилактика и лечение дисбактериоза у взрослых и детей.// Методические рекомендации. Волгоград. 1997. С. 8.
81. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В., Ларина Т.С. Клиническая эффективность пробиотика «Энтерол» в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей//Детские инфекции.—2006.—№ 2.—С. 43-47.
82. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В. и др. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика Аципол в комплексной терапии ОКИ у детей//Педиатрия. 2007г. — Том 86. -№2-С. 87-92.
83. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика) /Под ред. Дедова И.И. Москва, 2005. - С. 128.
84. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста / Л. И. Кафарская, Б. А. Ефимов, Е. А. Постникова и др. // Детские инфекции. 2006. Т. 5, №1. - С. 6-12.
85. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста / Л. Н. Мазанкова, Н. О. Ильина, О. А. Кондракова и др. // Детские инфекции. 2005. - Т. 4, №3. - С. 11-15. Было 35
86. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина И.Н. Теоретические и прикладные вопросы дисбактериоза кишечника./УСопзШитmedicum — 2003- Т 5 №6.
87. Патогенетическая роль дисбактериоза в развитии осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей/ Розанова Г.Н., Воеводин Д.А., Стенина М.А., Кушнарева М.В. //Бюл. экспер. биол. мед. 2002.- Т. 133.- № 2. - С.196-198.
88. Передерий В.Г. Острые абдоминальные синдромы при сахарном диабете / В.Г. Передерни, А.Г.Викторов, А.В. Щербаков // Клиническая медицина. 2001. - №8. - С. 14.
89. Поликарпов П.А., Бевз Н.И., Викторов А.Н. и др. О некоторых биологических свойствах бифидобактерий //Журн. микробиол. 1992. -

№4. -С. 6-8.

90. Полунина Т.Е. Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. №5. С. 36–42.
91. Пробиотики и механизмы их лечебного действия/ Бондаренко В.М., Чуприна Р.П., Аладышева Ж.И., Мацулевич Т.В. // Эксперим. и клин, гастроэнтерол.- 2004. -№ 3. С. 83-87
92. Рафальская Я.Д. Сахарный диабет и органы пищеварения.//Терапевт. арх. 2004. - № 10. - С. 144-150.
93. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. /Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Москва, «Литтерра», 2006 г. С. 204.
94. Розанова Г.Н., Воеводин Д.А., Стенина М.А., Кушнарёва М.В. Зависимость тяжести проявлений сахарного диабета 1-го типа у детей от степени кишечного дисбактериоза//Вопросы современной педиатрии.- 2003.-№2.- С.30-32.
95. Розанова Г.Н., Воеводин Д.А., Стенина М.А., Кушнарёва М.В. Патогенетическая роль дисбактериоза в развитии осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей//Бюл. экспер. биол. мед. 2002.- Т. 133.- № 2. - С.196-198.
96. Салахова Н.С. Новые перспективы лечения диабетической полинейропатии. //4 Всероссийский конгресс эндокринологов. – 2001.- С.181.
97. Сахарный диабет у детей и подростков. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. – М.; Универсум Паблишинг, 2002.-391 с.
98. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция/ Костюкевич О.И. //Русский медицинский журнал. — 2007 г. № 28.-Т. 15.- С. 2176
99. Спесивцева В.Г. Состояние желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом / В.Г. Спесивцева, Г.А; Голубятникова // Пути совершенствования проктологической службы. 2003. - С. 89-90.

100. Урсова Н.И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей//Практика педиатра.-2006.- №3.- С.30-37.
101. Филимонова И.И. Состояние микробиоценоза кишечника у больных сахарным диабетом / И.И. Филимонова, Е.В. Карпухин, Л.М. Султанова // Актуальные проблемы детской эндокринологии. 2003. - С. 24-26.
102. Филиппов Ю.**Гастроэнтерологические** нарушения при диабетической нейропатии.//Врач–№4–2011–с.96–101.7)
103. Хворостинка В.И., Тихонова Т.М. Особенности формирования различных клинических форм энтеропатий при сахарном диабете//Эндокринология. -Киев, 2003. Вып. 20. -С. 28-33.
104. Шакуров Г.Ю. Гастроэнтерологическая патология при сахарном диабете / Г.Ю. Шакуров, А.В. Лукьяненко // Актуальные вопросы диабетологии. 2004 . - Вып 1. - С. 89-92.
105. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; Т. 8, № 1. - С. 61-65.
106. Филимонова И.И. Состояние микробиоценоза кишечника у больных сахарным диабетом / И.И. Филимонова, Е.В. Карпухин, Л.М. Султанова // Актуальные проблемы детской эндокринологии. 2003. - С. 24-26.
107. Филиппов Ю.**Гастроэнтерологически**е нарушения при диабетической нейропатии.//Врач–№4–2011–с.96–101.7)
108. Эпидемиология осложнений сахарного диабета у детей и подростков, проживающих в Ташкенте, Ферганском, Самаркандском, Хорезмском и Сыр-дарьинском вилоях. Н.М. Алиханова, К.С. Сафаева, З.С. Акбаров, Г.Н. Рахимова. // Мед.журн. Узбекистана. – 2000 - №1-2. – С. 97-99
109. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. Schultz M, Gottl C, Young RJ, Iwen P,

- Vanderhoof JA. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. -2004. -v. 38(3). -p. 293-297.
110. American Diabetes Association (2000) Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. Diabetes Care 23, Suppl. 1, S43-S46.
111. A non-dairy probiotic's (poi) influence on changing the gastrointestinal tract's microflora environment. Brown AC, Shovic A, Ibrahim SA, Holck P, Huang A. // Altern Ther Health Med. -2005, -v. 11(1). - p. 58-64.
112. Batstra M.B, Anstoot H-J., Herbrink P. Prediction and diagnosis of type 1 diabetes using beta-cell autoantibodies // Clin. Lab. -2001.-Vol.47.-№9-10.-P.497-507.
113. Brugman S., Klatter F. A., Visser J. T. et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat: is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? // Diabetologia. 2006, Sep; 49 (9): 2105–2108.
114. Continued incidence of childhood Type 1 diabetes in a population-based Australian sample (1985-2002). / A. Haynes, C. Bower, M.K. Bulsara et al. // Diabetologia.-2004.- Vol.47 (№ 5) - P.866-870.
115. Frongia Onorato, Pascutto Cristiana, Sechi Giuseppe M, Soro Miziam, Angioi Rosa M Genetic and environmental factors for type 1 diabetes. // Diabetes Care. -2001. -Vol. 10. -P. 1846-1847.
116. Gellespie K.M., Gale E.A., Bingley P.J. High Familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. // Diabetes. - 2002. -Vol.5 (N.1). — P. 210-4.
117. Genetic and immunological findings in Slovak children with newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus. / P. Minarik, R. Michalkova, J. Camajova et al. // Diabetologia.-2002. -Vol.38.- A117 (35.354).
118. Haynes A., Bower C., Bulsara M.K. et al. Continued incidence of childhood Type 1 diabetes in a population-based Australian sample (1985-2002). // Diabetologia.- 2004.- Vol.47 (№ 5) - P.866-870.

119. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H.
Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: randomized double-blind placebo-controlled trial *Aliment Pharmacol Ther.* 2005. Mar 1; 21(5); 583-90.
120. Minarik P., Michalkova R., Camajova J. et al. Genetic and immunological findings in Slovak children with newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus. // *Diabetologia.* - 2002. - Vol. 38. - A117 (35.354).
121. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. / T. Kimpimaki, P. Kulmala, K. Savola et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—2002. - Vol. 87(10). - P. 4572-9.
122. Pereira D.I., Gibson G.R. Effect of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2006, 37(4): 259-281.
123. Price P., Chleong K., Y.M., Boodhoo A. et al. Can MHC class II genes mediate resistance to type 1 diabetes. // *Immunol. And Cell. Biol.* 2001. - Vol. 79. - №6. - C. 602-607.
124. Redondo M.J., Eisenbarth G.S. Genetic control of autoimmunity in Type 1 diabetes and associated disorders. // *Diabetologia.* - 2002. - Vol. 45. - P. 605-622.
125. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110:1036–42.
126. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. / K.O. Kyvik, L. Nystrom, M. Songini et al. // *Diabetologia.* - 2004. - Vol. 47. - P. 377-384.
127. Vinic A.I., Maser R.F., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care.* 2003. - Vol. 26. - P. 1553- 1579.