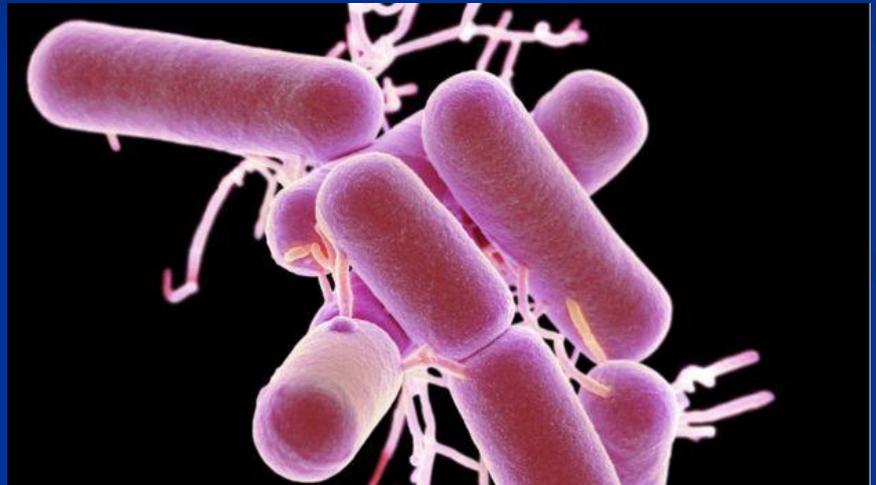


# Нормальная микрофлора организма человека



Зав.кафедрой  
д.м.н., профессор Г.  
И.Чубенко

# Значение микрофлоры

для жизнедеятельности человека  
впервые было установлено

И.И. Мечниковым  
(1907-1911 гг.).



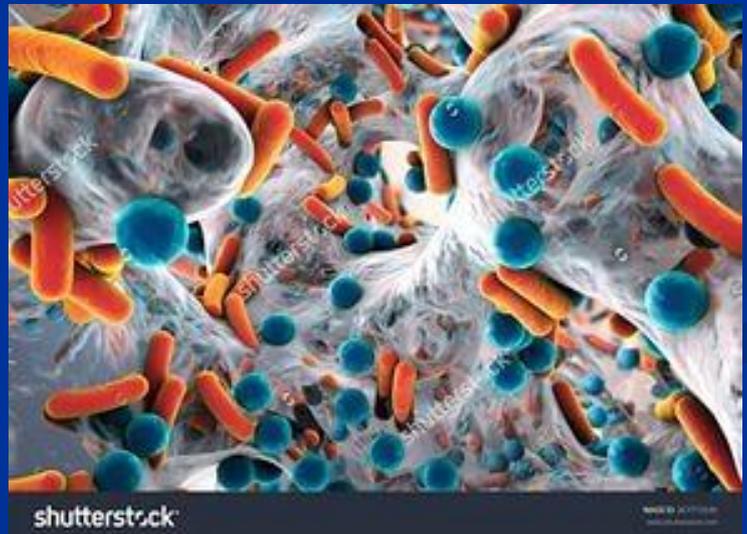
# Под нормальной микрофлорой

понимают совокупность всех сложных  
эволюционно-закрепленных  
микробиоценозов органов и тканей или  
участков тела, контактирующих с  
внешней средой

(индигенная флора, аутофлора, аутохтонная,  
эубиоз, резидентная микрофлора).

# На состав микрофлоры влияют

- тип дыхания,
- наличие питательного субстрата,
- физико-химические условия среды,
- наличие бактерицидных факторов,
- микробный антагонизм,
- развитость и состояние иммунной защиты.



# Функции нормальной микрофлоры:

- блокирование рецепторов адгезии;
- антагонистическая, за счет продукции короткоцепочных жирных кислот, перекисей, бактериоцинов и др.;
- витаминобразующая;
- участие в пищеварении;
- участие в минеральном обмене (Ca, Na, K, Fe, Mg и др.);
- детоксикация ксенобиотиков за счет их адсорбции или биотрансформации;



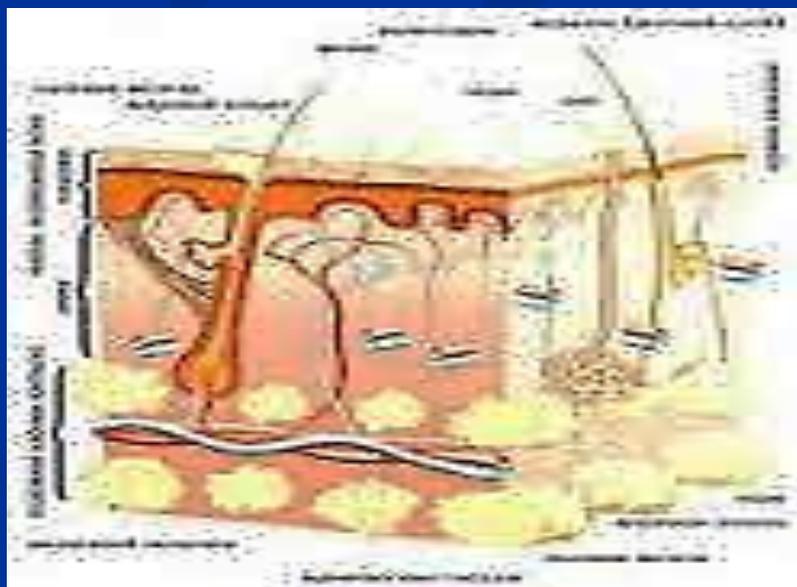
## ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ



# Микрофлора кожи.

ВЫДЕЛЯЮТ:

- транзиторные, попадающие на нее в процессе контаминации, неспособные размножаться на ней;
- временные – способные персистировать длительное время;
- автохтонные - для которых кожа является естественной экологической средой обитания.



- На коже и в ее более глубоких слоях (волосяные мешочки, просветы сальных и потовых желез) анаэробов в 3-10 раз больше, чем аэробов.
- Кожу колонизируют: пропионибактерии, коринеформные бактерии, стафилококки, стрептококки, дрожжеподобные грибы *Candida*, микрококки, *Myc. fortuitum*.
- На 1 см<sup>2</sup> кожи приходится до 80 000 микроорганизмов.

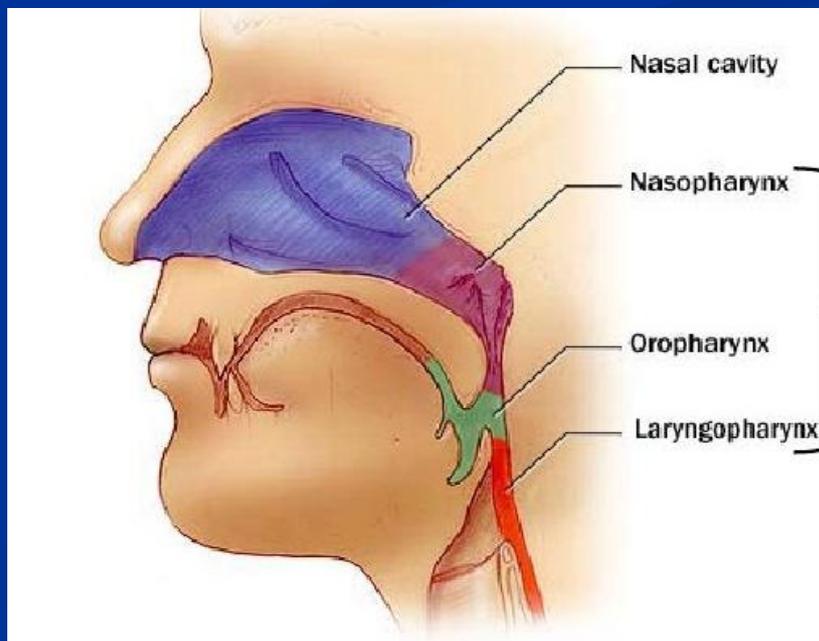


# Микрофлора верхних дыхательных путей

## Полость носа

<i>Staphylococcus aureus</i>	++	Пептострептококки	+
<i>S. epidermidis</i>	++++	<i>Clostridium</i>	++
Зеленящие стрептококки	++	Бифидобактерии	+
<i>S. pneumoniae</i>	+	<i>Propionibacterium acnes</i>	+
<i>Neisseria</i>	+	<i>Neisseria</i>	±
<i>Haemophilus</i>	+	<i>Acinetobacter</i>	+

На состав микрофлоры верхних дыхательных путей оказывают влияние бактерицидные вещества слизи (лизоцим, ингибин, лактоферин, комплемент, интерферон), фагоцитарная активность лейкоцитов, адсорбционная активность реснитчатого эпителия.



У новорожденных верхние дыхательные пути колонизируются в течение **2-3** суток.

Гемофильные бактерии и моракселлы колонизируют полость носа и околоносовые пазухи. К **2-** годам жизни у **44 %** детей имеет место полная колонизация гемофильными бактериями.

Колонизация полости носа и околоносовых пазух пневмококками начинается сразу после рождения, при этом каждый штамм сохраняется **1-12** месяцев.



# Нормальная микрофлора слизистой глотки

представлена двумя родами — Streptococcus  
и Neisseria;

добавочную группу образуют  
бактерии родов: Staphylococcus, Haemophilus  
и Corynebacterium

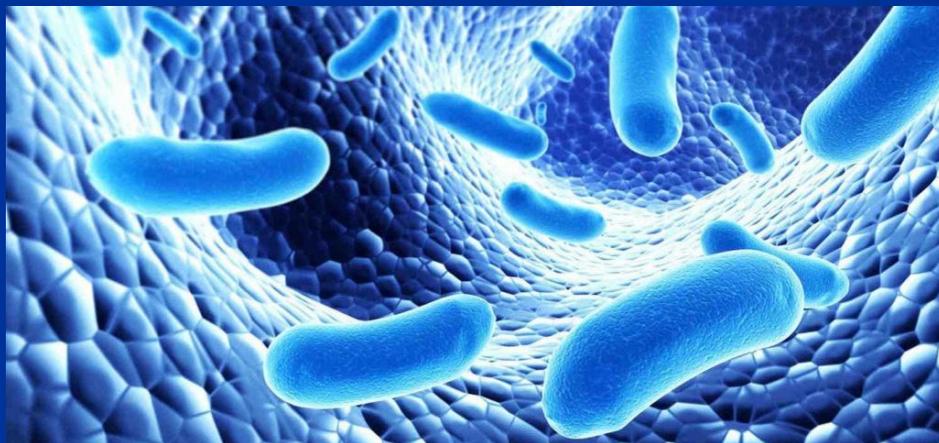
Транзиторную группу - бактерии родов  
Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Hafnia,  
Proteus, а также микроорганизмы родов  
Candida, Micrococcus, Branhamella,  
Moraxella, Acinetobacter, Pseudomonas

### Полость рта и носоглотка

<i>Staphylococcus aureus</i>	+	<i>Actinomyces</i>	+
<i>S. epidermidis</i>	+++	<i>Clostridium</i>	++++
Зеленящие стрептококки	++++	<i>Pseudomonas</i>	+
<i>S. pneumoniae</i>	++	Прочие неферментирующие энтеробактерии	+
<i>Enterococcus</i>	+		
<i>Lactobacillus</i>	++		++++
<i>Actinomyces</i>	+	<i>Treponema</i>	+
Пептострептококки	+	<i>Candida</i>	+
<i>Neisseria</i>	++	<i>Mycobacterium</i>	+

# Микрофлора желудочно-кишечного тракта

Микробиоценозы различных отделов пищеварительной трубки отличаются друг от друга как по качественному, так и количественному составу.

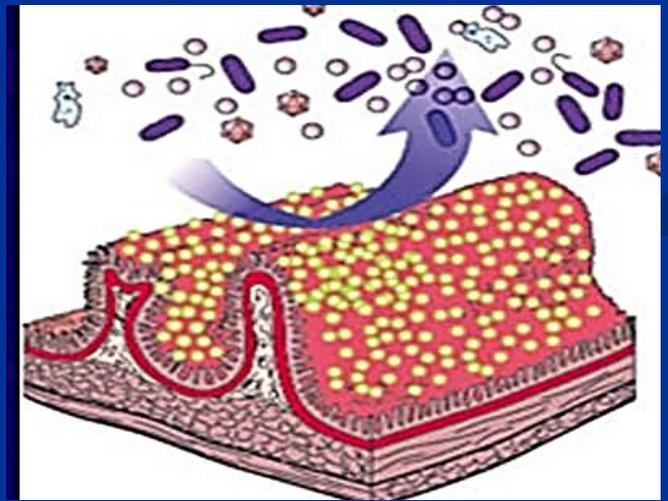


# Микрофлору делят

- на П (просветную)
- и М (мукозную).

П- микрофлору составляют микробы, локализующиеся в просвете кишечника.

М- микрофлора - это микробы, тесно ассоциированные со слизистой оболочкой кишечника и образующие плотный бактериальный дерн.



# Микрофлора полости рта

характеризуется:

- гетерогенностью таксономических групп,
- динамическим равновесием авирулентных и патогенных форм одних и тех же видов, взаимодействие которых с иммунными и защитными механизмами обеспечивает стабильность симбиоза с макроорганизмом.



- Соотношение анаэробов и аэробов составляет 10:1.
- Концентрация бактерий в 1 мл. слюны достигает  $10^7 - 10^8$  КОЕ/мл.
- Доминируют стрептококки (30-60% всей микрофлоры).

**Streptococcus mitior** тропен к эпителию щек,  
**Streptococcus salivaris**- к сосочкам языка,  
**Streptococcus sanguis** и  
**Streptococcus mutans** - к поверхности зубов.

- Менее вентилируемые участки колонизируют анаэробы - актиномицеты, бактероиды, фузобактерии, вейлонеллы, превотеллы.
- В полости рта также обитают грибы рода **Candida**, спирохеты (**T.dentica**, **T. orale**, **T. macrodentium**), микоплазмы (**M. salivarium**, **M. orale**).

# Пищевод

не имеет своей постоянной микрофлоры.  
Бактерии которые здесь обнаруживаются  
являются транзиторными



## Микрофлора желудка

- Общее количество бактерий обычно не превышает  $10^3$  КОЕ/мл.
- Наиболее часто обнаруживаются кислотоустойчивые лактобациллы, стафилококки, стрептококки, микрококки, а также грибы рода кандиды. Могут обнаруживаться сарцины и *Helicobacter pylori*.



# Микрофлора кишечника.

Главным компонентом нормальной микрофлоры кишечника человека являются неспорообразующие анаэробы (лактобактерии, бифидобактерии и т.п.). Анаэробы находятся в зоне непосредственно прилегающей к эпителию.



# Лактобактерии

- продуцируют диацетил, препятствующий росту долгоживущих бактерий (микобактерии туберкулеза) и способствует снижению скорости роста энтеробактерий.
- конкурируют за сайты прикрепления на слизи и слизистой оболочке различных отделов желудочно-кишечного и урогенитального трактов.



# Бифидобактерии

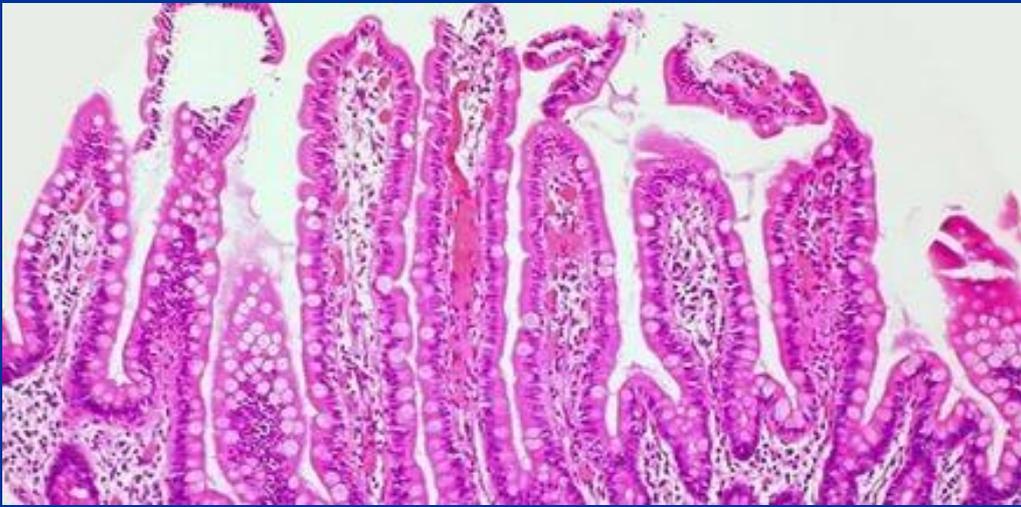
- ферментируют с образованием кислот (преимущественно уксусной и молочной) углеводы, что определяет антагонизм по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям.
- вырабатывают витамины группы В С, К.



- Количество микроорганизмов в двенадцатиперстной, тощей и проксимальном отделе подвздошной кишки составляет  $10^4$  КОЕ/г.
- В верхнем отделе бактерии локализируются в мукозном слое, а в нижних - начинают превалировать просветная микрофлора, близкая микрофлоре толстого кишечника.
- В дистальных отделах присоединяются грамотрицательные бактерии (кишечная палочка)

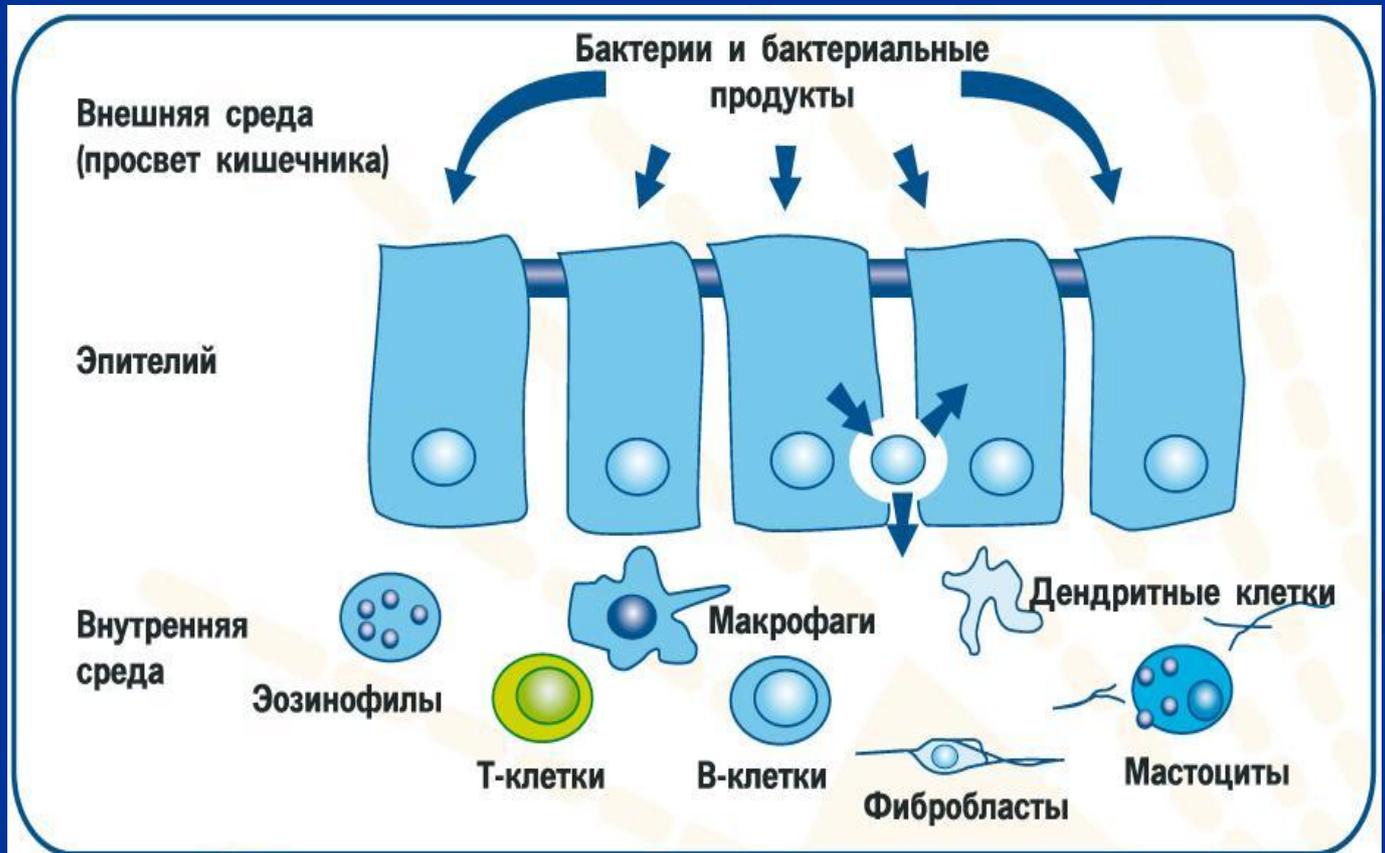


- В тонкой кишке обитают бактерии родов: Bifidobacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium,.

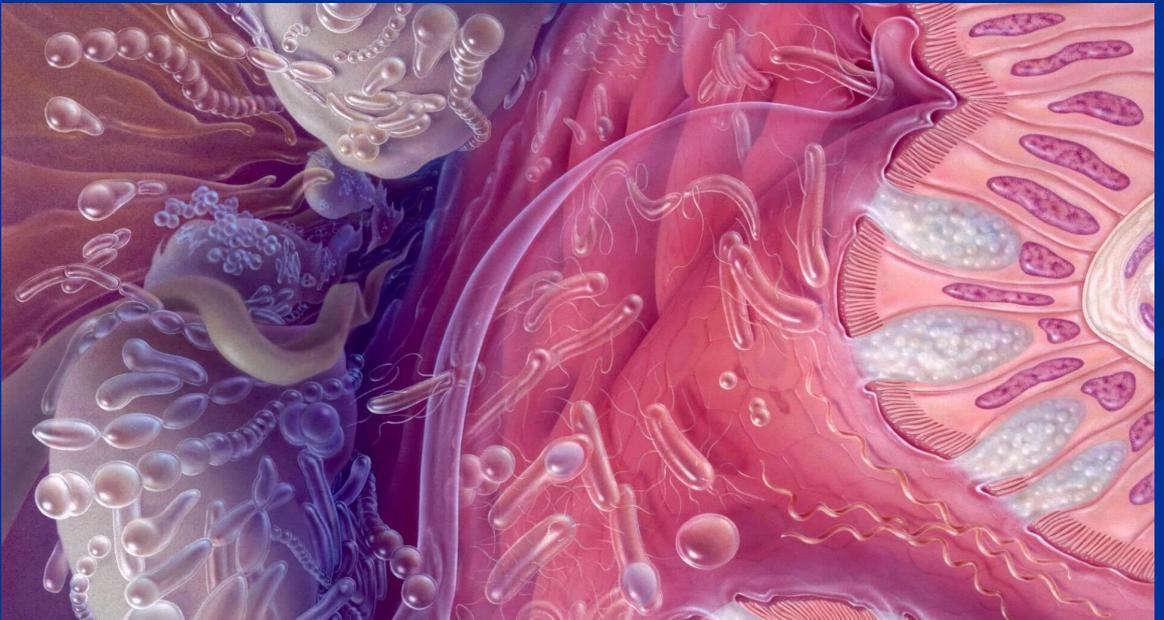


# Микрофлора толстого кишечника

количество микроорганизмов достигает  $10^{11}$ -  $10^{12}$  КОЕ/мл. Анаэробы составляют 96% всей микрофлоры



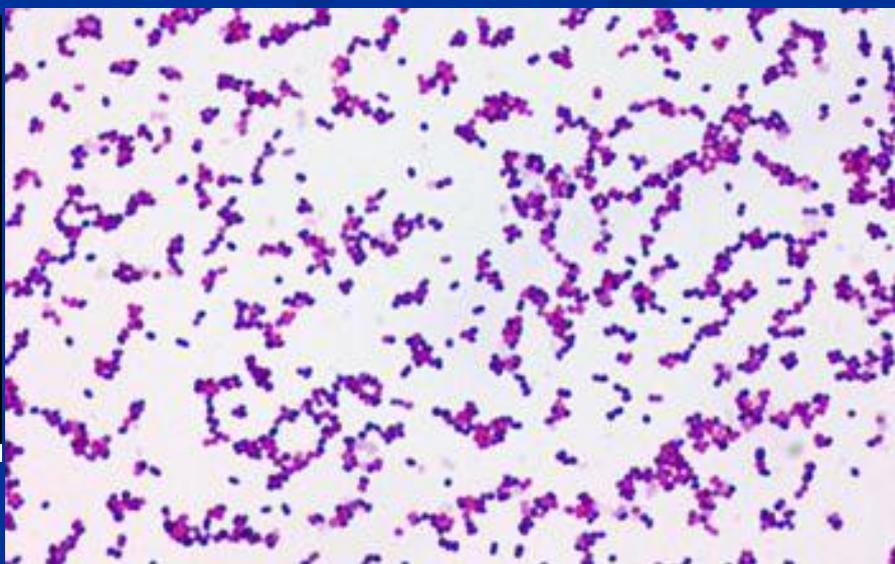
- преобладают представители родов:  
Acetovibrio, Anaerovibrio, Bacteroides,  
Bifidobacterium, Peptostreptococcus,  
Peptococcus, Eubacterium, Fusobacterium,  
Lactobacillus, Propionobacterium,  
Spirochetes, Veillonella, Succinomonas и др.
- Обнаруживаются клостридии



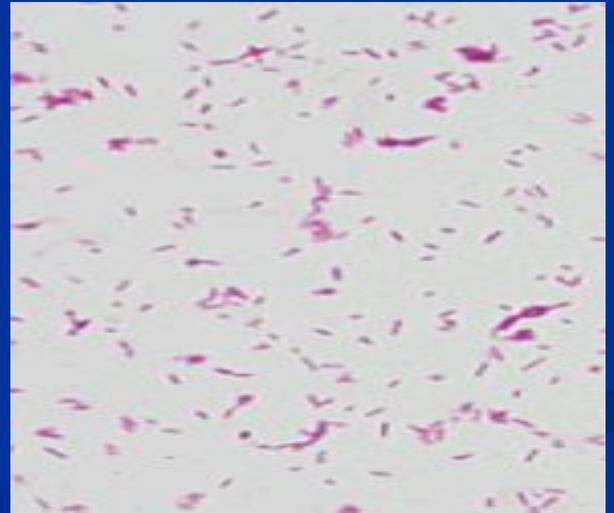
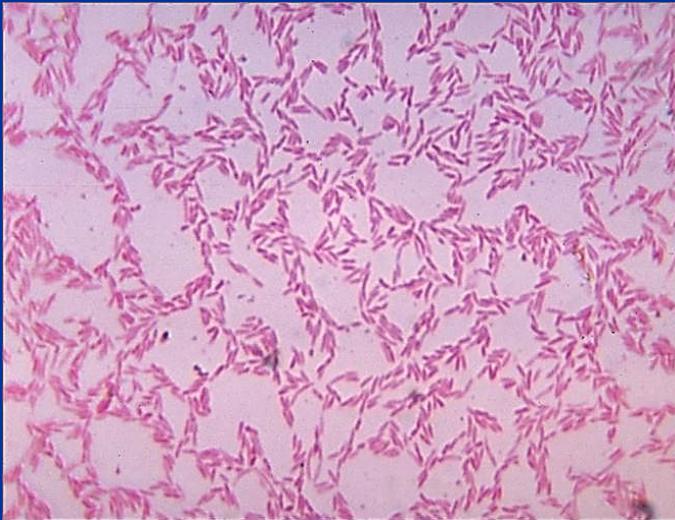
- Пептострептококки- образуют в процессе жизнедеятельности водород, который в кишечнике превращается в перекись водорода, что способствует поддержанию рН 5,5 и ниже. Участвуют в протеолизе молочных белков, ферментации углеводов.



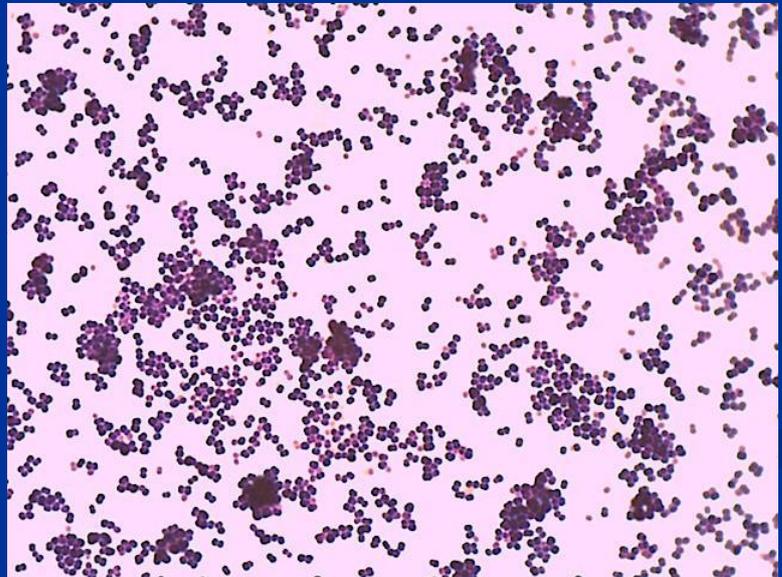
www.alamy.com - DP2M70



Бактероиды- ассоциированы со слизистой оболочкой кишечника. Не обнаруживаются у детей первого полугодия в фекалиях. Расщепляют желчные кислоты, участвуют в процессе липидного обмена.



- Пептококки- анаэробные микроорганизмы, метаболизируют пептон и аминокислоты, участвуют в образовании жирных кислот. Содержатся в количестве  $10^5$ -  $10^6$  КОЕ/гр.

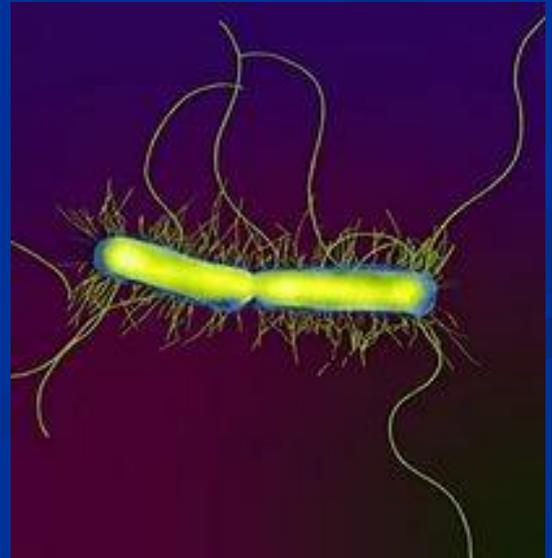


- Энтерококки сопровождают человека всю жизнь. Осуществляют метаболизм бродильного типа, сбраживают различные углеводы с образованием молочной кислоты, восстанавливают нитраты.



# Условно-патогенная микрофлора кишечника

- представлена бактериями родов:  
цитробактер, энтеробактер, церрация,  
клебсиелла, протей, гафния,  
неферментирующие грамотрицательные  
бактерии (ацинетобактеры, псевдомонады)



# Микрофлора мочеполовой системы

- верхние отделы обычно стерильны,
- в нижних отделах преобладают *Staphylococcus epidermidis*, негемолитический стрептококк, дифтероиды; часто грибы родов *Candida*, *Torulopsis*, *Geotichum*.
- Для наружных отделов мочеполовой системы характерны *Mycobacterium smegmatis*, фузобактерии и др.

# Микрофлора влагалища

- У здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста во внебеременном состоянии обнаружено  $10^9$  анаэробных и  $10^8$  аэробных колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл влагалищного содержимого

■ Лактобактерии у женщин репродуктивного возраста составляют 90- 95 % всей микрофлоры (Палочки Додерляйна). Доминируют пять видов: *Lactobacillus casei*, *L.acidophilus*, *L.fermentum*, *L.brevis*, *L.cellobiosus*.



# А.Ф.М. Neurlein (1910 г.)

Микроскопическая картина	I	II	III	IV
Палочки Додерлейна	+++	++	+	-
<i>Comma variable</i>	-	-	++	++
Грам «-» кокки или палочки	-	-	++	++
Анаэробы, стрептококки, колибациллы, трихомонады	-	-	+	++
Лейкоциты	-	+	++	+++
Эпителиальные клетки	Единич.	+	+	++

- Первичное заселение микробами организма ребенка происходит в процессе родов бактериями влагалища, где в норме преобладают лактобациллы и бифидобактерии.
- После родов микрофлора ребенка формируется под влиянием окружающей среды.



# Состав микрофлоры ребенка

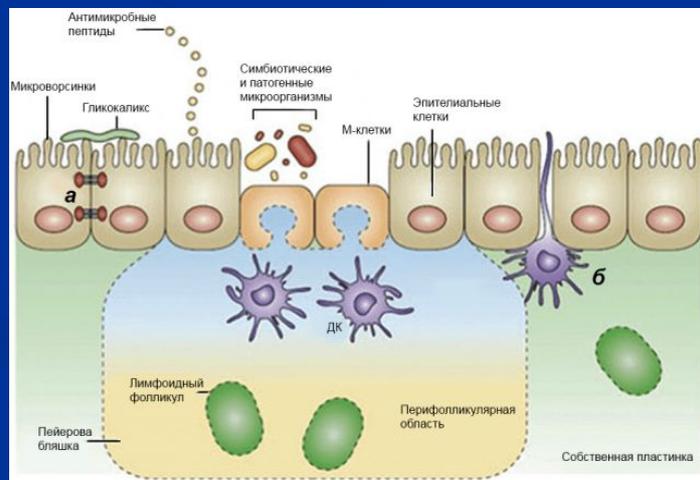
Зависит от:

- здоровья матери,
- механизма родов,
- совместного пребывания матери и ребенка, характера питания,
- возраста, характера вскармливания,
- времени прикладывания к груди,
- осложнения в родах (длительный, безводный период, затяжные роды и т.д.);
- наследственных факторов,
- воздействия экзогенных факторов (социально-экономических, экологических, нерациональной антибиотикотерапии, неполноценного питания)

# Становление биоценоза кишечника у новорожденных

этапы:

- Асептический - характерен стерильный меконий до 10-20 ч с момента рождения.
- Начало заселения кишечного тракта микробами (кокки, палочковая флора), длится первые 2-4 сутки жизни.
- Стабилизация. Бифидобактерии становятся основой микробного пейзажа к 5-10 сутки жизни.



УТВЕРЖДЕНО  
приказом Минздрава  
России  
от 09.06.2003 г. N 231

ОТРАСЛЕВОЙ СТАНДАРТ  
СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ В  
ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ.  
ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА

Отраслевой стандарт 91500.11.0004-2003

Дисбактериоз – это не диагноз, а состояние экосистемы, при котором нарушается функционирование всех ее составных частей (организма человека, его микрофлоры и окружающей среды, а также механизмов их взаимодействия), что ведет к возникновению заболевания.



# Дисбактериоз

любое количественное или качественное изменение типичного для данного биотопа состава нормальной микрофлоры человека или животного, возникающее в результате воздействия на макроорганизм или микроорганизм различных факторов экзогенного или эндогенного характера и влекущее за собой выраженные клинические проявления со стороны макроорганизма  
(А.А. Воробьев с соавт.).

# ДИСБАКТЕРИОЗ

Истинный

Коррелирует с клиническими проявлениями

Длительные  
(20-30 сут)

Длительная терапия антибиотиками, гормонами, химиопрепаратами

Частые инфекции и другие заболевания

Тяжелые полостные операции

Дисбактериальные реакции

Не коррелирует с клиническими проявлениями

Изменения в составе микрофлоры

Кратковременные

Возрастной дисбактериоз

Стрессорный дисбактериоз

Сезонный дисбактериоз

Пищевой дисбактериоз

## Схема посева испражнений

Среды	Микроорганизмы	Разведения									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Агар Эндо <sup>*</sup>	Энтеробактерии	±		+		+					
Среда Симмонса <sup>*</sup>					+		+				
ЖСА <sup>*</sup>	стафилококки	+		+		+					
Агар Сабуро <sup>*</sup>	Дрожжеподобные грибы			+		+					
5% кровяной агар <sup>* ****</sup>	гемолизирующие формы	±		+		+					
Кровяной анаэробный бакто-агар с канамицином и желчью <sup>*</sup>	бактероиды гр. <i>B. fragilis</i>			+ <sub>д</sub>		+		+ <sub>в</sub>			
Агар для лактобактерий <sup>*</sup>	Лактобактерии			±		+		+			
Среда Вильсона-Блер <sup>**</sup>	клостридии			+ <sub>д</sub>	+ <sub>д</sub>	+	+	+			
СКС <sup>**</sup> или	бифидобактерии					+	+	+	+	+	
Агар для бифидобактерий						+		+			
Среда Калины или ЭДДС <sup>*</sup>	энтерококки			+		+		+ <sub>д</sub>			

\*-посев по 0,05мл суспензии

\*\*-посев по 1,0мл суспензии

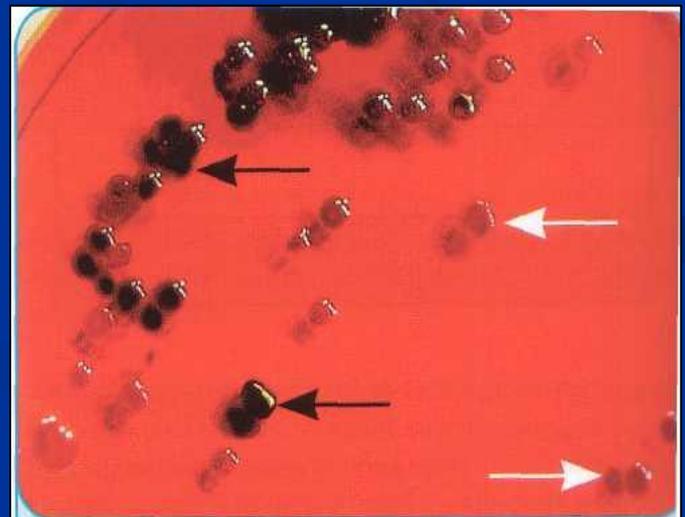
\*\*\* параллельно целесообразно выполнять исследование на патогенную кишечную флору, включая кампилобактер, ротавирусы и т.д.

\*\*\*\* гемолитическую флору желательнo определять на кровяном агаре с кровью барана

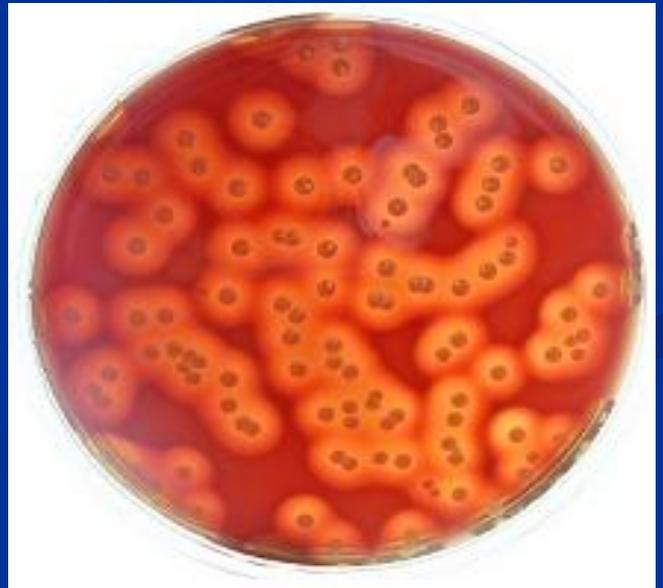
+д - для детей ; +в - для взрослых; ± - высев не обязателен, однако позволяет обнаружить основные группы микроорганизмы в низких титрах

# Классификация дисбактериоза кишечника по степени тяжести:

- **1 степень** : снижение количества бифидобактерий, лактобактерий или тех и других вместе взятых на **1-2** порядка (менее  $10^6$  КОЕ/г фекалий) или повышения содержания кишечных палочек (более  $10^8$  КОЕ/г ) с появлением небольших титров измененных их форм ( более 15 % ).

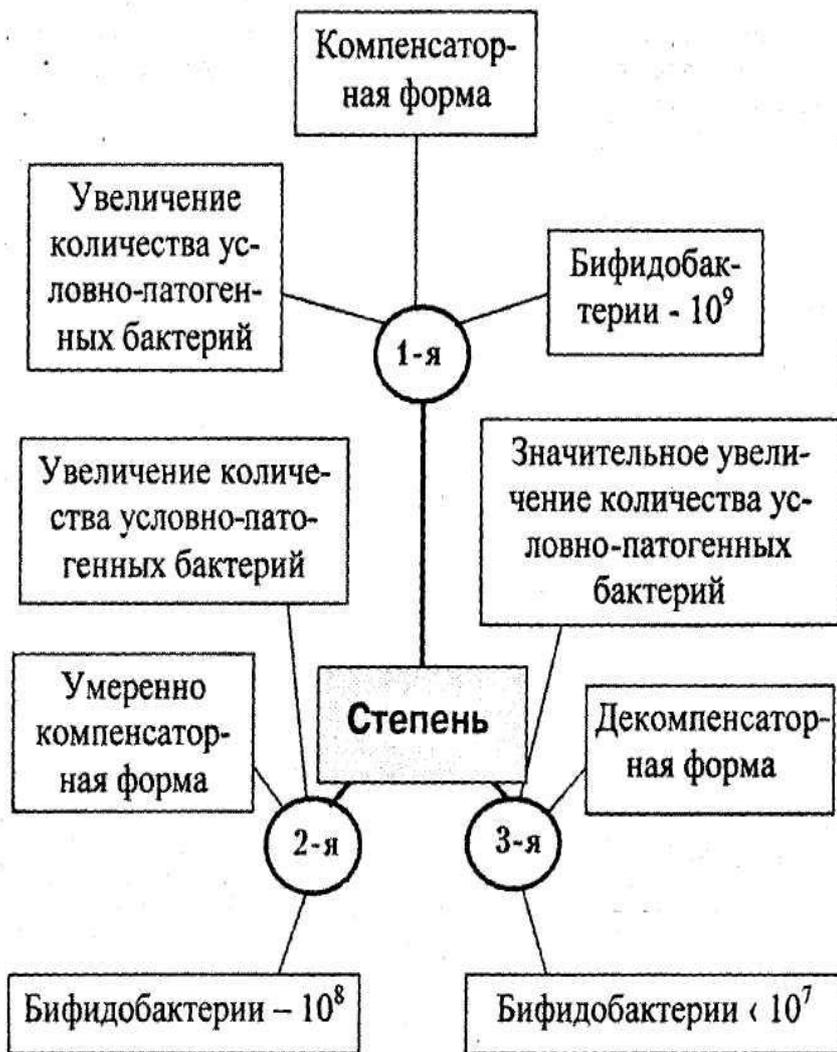


- **II степень** - при наличии одного вида УПМ в концентрации не выше  $10^5$  КОЕ/г или обнаружении ассоциаций УПМ в небольших титрах ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/л ). Характерны высокие титры лактозоотрицательных кишечных палочек (более  $10^4$  КОЕ/г ) или кишечных палочек с измененными ферментативными свойствами (не способных гидролизовать лактозу)



III степень дисбактериоза регистрируется при выявлении в высоких титрах как одного вида УПМ, так и в ассоциациях

### СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ДИСБАКТЕРИОЗОВ ПО ДАННЫМ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА



## Доставка материала

Рекомендации	Условия доставки
МР по микробиологической диагностике дисбактериоза кишечника в ЛПУ армии и флота, С-Петербург, 1999	1 г в 9 мл транспортной среды для анаэробов до 2 часов
Ефимов Б.А., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Современные методы определения качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища, Ж. микробиол., 2002, № 4.	1 г пробирке с хорошо притертой пробке, заполненной газом : CO <sub>2</sub> [40%] + пропан [60%] или CO <sub>2</sub> [5%] + H <sub>2</sub> [10%] + N <sub>2</sub> [85%].
Инф. письмо «Совершенствование методов диагностики дисбактериоза...», С-Петербург, 2003	Не менее 5 г (грецкий орех), при жидком стуле – слой не менее 1-2 см от дна посуды до 4 часов или ночь в холодильнике

# Среды для бифидобактерий

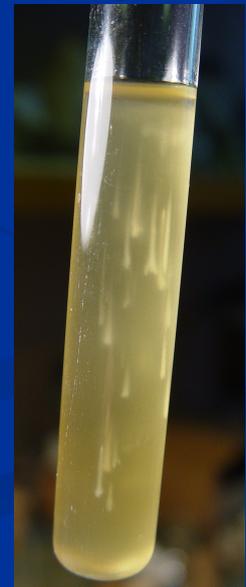
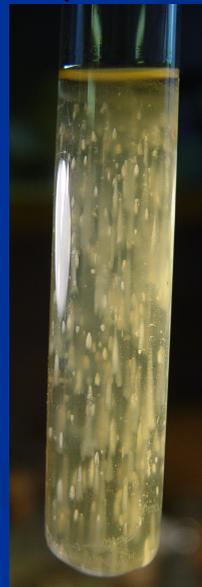
## ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

### Полужидкие (жидкие)

- С-да Баурока (Оболенск)
- С-да для бифидобактерий (Оболенск)
- СКС (Оболенск, Махачкала)
- Bifidobacterium Broth M1395 (HiMedia)
- Thioglycolate Medium
- СКС с налидиксовой кислотой

### Плотные

- Bifidobacterium Agar M1396 (HiMedia)
- *Среда с пропионовой кислотой [Beeren's agar]*



# Добавки к питательным средам для анаэробов

- **1% раствор витамина К1 (менадиона)**  
- 0.2 г витамина растворяют в 20 мл 96% этилового спирта.
- Хранят в темном флаконе с притертой пробкой при 4 °С.
- **1% раствор гемина** – 1,0 г гемина растворяют в 10М NaOH и доводят объем до 100 мл дистиллированной водой



# Дифференцировка энтеробактерий на хромогенной среде

**Enterobacter  
cloacae**

**Escherichia  
coli**

*C. freundii*

**Citrobacter  
freundii**

**Salmonella  
serotype Enteritidis**



# Лечение

- дисбактериоза кишечника, проводится комплексно с учетом изменений в процессе пищеварения, моторных функций кишечника, секреторных функций органов пищеварения, выработки и усвоения витаминов, макро- и микроэлементов, а также нарушений нормофлоры кишечника и состояния реактивности организма.

# Направления коррекции микробиоценоза

- Селективная деконтаминация - биоспорин, споробактерин, бактисубтил, энтерол; ацилакт, биобактон, бифацид; специфические бактериофаги;



Кишечная палочка гемолитическая ,  
Кишечная палочка измененными свойствами

Бактериофаг коли жидкий  
Бактериофаг колипротейный жидкий  
Пиобактериофаг комбинированный жидкий  
Пиополифаг в таблетках  
Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий  
Интести-бактериофаг жидкий

Протей (мирабилис, вульгарис)

Бактериофаг протейный жидкий  
Бактериофаг колипротейный жидкий  
Колипротеофаг в таблетках  
Пиобактериофаг комбинированный жидкий  
Интести-бактериофаг жидкий

■ заместительная терапия  
(бифидумбактерин, лактобактерин,  
колибактерин, бификол, линекс,  
примадофилюс и др.);



# Эубиотики (пробиотики)

- препараты, содержащие живые штаммы микроорганизмов (бифидобактерий, лактобактерий и др.) представителей нормальной микрофлоры.

Эубиотики занимают доминирующее положение вследствие физиологичности регулирующего влияния и механизма терапевтической активности. Оказывают воздействие одновременно на несколько патогенетических звеньев.



Группы пробиотиков	Характеристика пробиотического препарата	Примеры препаратов
Монокомпонентные	Содержат один штамм бактерий <ul style="list-style-type: none"> <li>• лактосодержащие</li> <li>• бифидосодержащие</li> <li>• колисодержащие</li> </ul>	Ацилакт Бифидумбактерин Лактобактерин Колибактерин Мутафлор
Поликомпонентные (симбиотики)	Состоят из нескольких штаммов бактерий одного или разных видов, усиливающих действие друг друга	Линекс Бификол
Комбинированные (синбиотики)	Комбинация пробиотиков и пребиотиков (добавки, которые способствуют выживанию и усиливают действие пробиотиков)	Бифиформ Полибактерин Бифидумбактерин форте
Рекомбинантные (генно-инженерные)	Созданы на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов	Субалин
Самозлиминирующиеся антагонисты (спорообразующие)	Содержат не свойственные биотопу человека самозлиминирующиеся микроорганизмы рода <i>Bacillus</i> ( <i>B. subtilis</i> , <i>B. licheniformis</i> )	Бактисубтил Биоспорин
Сорбированные	Иммобилизованные на сорбенте живые бактерии	Пробифор Бифидумбактерин форте Флорин форте
Метаболические	Продукты жизнедеятельности пробиотических штаммов	Хилак форте
Мультипробиотики	Состоят из 7 и более симбиотических штаммов бактерий	Симбитер-2 Пробиз Фемина

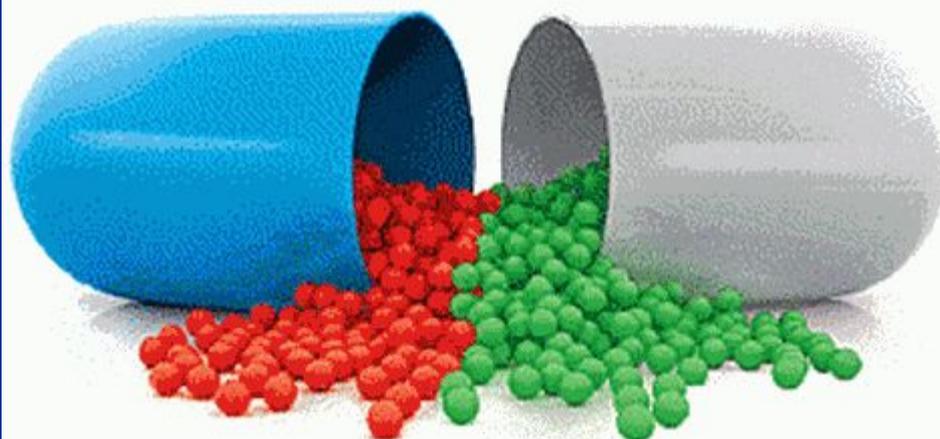
■ **селективная стимуляция** препараты метаболитного типа, способные увеличивать колонизационную резистентность организма без побочных явлений, и давать антибактериальный противовоспалительный эффект (нормазе, лизоцим, кальция пантотенат и др.).



Пребиотики- применяются для стимуляции роста нормальной микрофлоры.

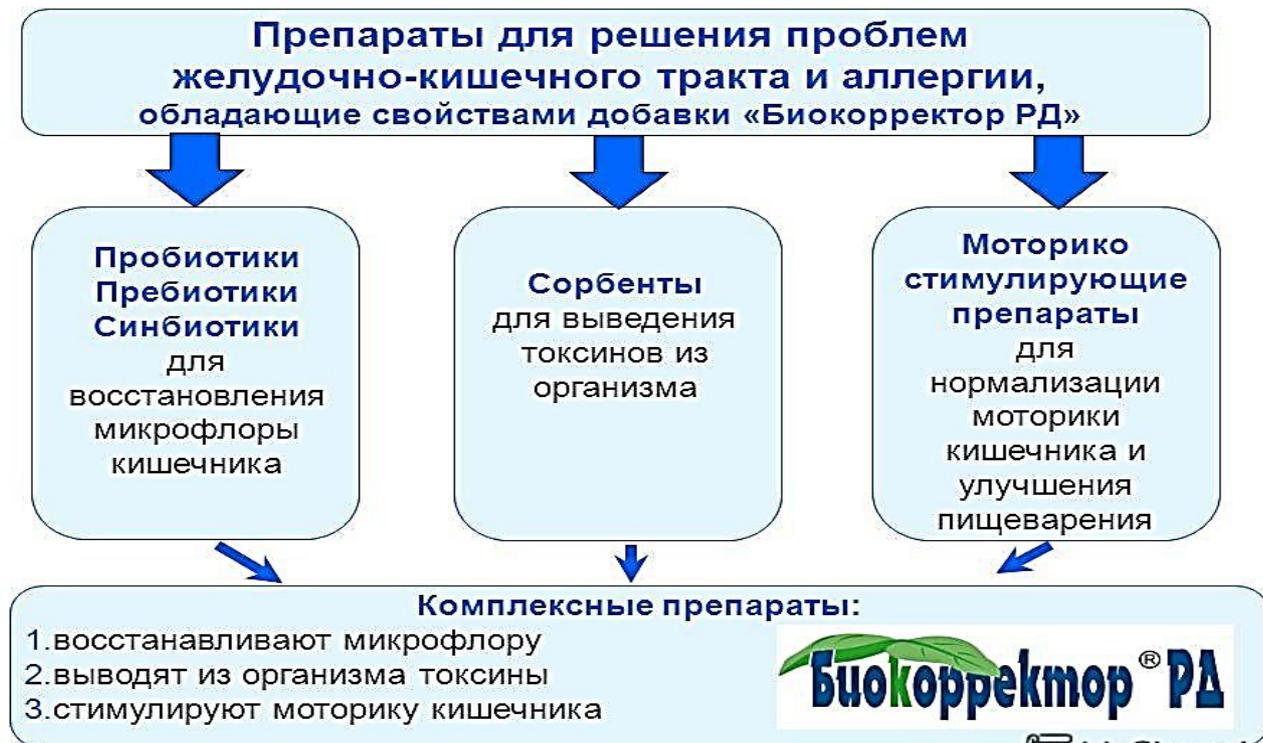
Симбиотики - препараты, содержащие пробиотик и пребиотик

**Пробиотик + Пребиотик**  
двойной эффект





- **Коррекция местного и системного иммунитета (комплексный иммунный препарат -КИП, иммуномодуляторы широкого спектра действия, адаптогены, рекомбинантные пробиотики (субалин, бифилиз, вигел)**



# функциональное питание

- Продукты функционального питания обогащены молочнокислыми бактериями, витаминами и микроэлементами, что препятствует размножению патогенных и условно патогенных микроорганизмов.



Благодарим за внимание!