

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Останнім часом багато вчених стверджують, що кишкову мікробіоту (КМ) можна розглядати як ще один орган травної системи. Вона складається з величезної кількості клітин і містить у 100 разів більше генів, ніж організм-господар. Існує геном, який успадковується, і геном, який можна змінити за допомогою дієти, хірургічного втручання або прийому антибіотиків. Якщо геном змінюється, порушені зазнають майже всі аспекти фізіології організму-господаря. Мікробіом людини є системою, на яку тривалий час не зважали, хоча вона відіграє значну роль у біології людини та її розвитку.

Протягом останнього десятиліття, зокрема, через відкритий доступ до досліджень, які ґрунтуються на спостереженні з використанням новітнього покоління технологій секвенування та метаболічного профілювання, КМ стали асоціювати як зі зміцненням здоров'я, так і з ініціюванням або хронічним перебігом різних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) чи інших хвороб.

З початком постметагеномної ери ми повинні відійти від простих спостережень і визначити, що є лише кореляцією, а що має причинно-наслідкові зв'язки, зосередивши свої зусилля й ресурси на останніх. Постметагеномна ера забезпечує нові терапевтичні мішені на основі ліпшого розуміння механізмів взаємодії мікробіоти з фізіологією організму-господаря. Врешті-решт ми прагнемо інтегрувати дані про мікробіоту індивіда в ту чи іншу форму персоналізованої медицини, щоб призначати лікування більш ефективно й цілеспрямовано. Пізнання патофізіології захворювання дозволить точніше стратифікувати різні патологічні стани, а також визначити, чи дійсно КМ є потенційною терапевтичною мішенню, яку можна модулювати з метою усунення конкретних захворювань.

Нижче наведено оновлену інформацію про взаємозв'язок КМ із захворюваннями ШКТ та порушеннями обміну речовин, що дозволить зрозуміти, як він може вплинути на клінічну практику.

Сучасні уявлення про КМ

Упродовж останнього десятиліття реалізовано кілька масштабних проектів, наприклад, проект, присвячений мікробіому людини, в якому досліджували не тільки КМ, а й мікробіоту шкіри, порожнини рота, носа, пхви тощо. ШКТ — надзвичайно складне середовище для вивчення та опису. Зараз багато досліджень зосереджено на КМ, оскільки вона характеризується найбільшою щільністю й кількістю відкритих бактерій. Попри те що отримати свіжі зразки фекалій відносно легко, дані їх аналізу не відображають повної мікробіологічної картини кишечника. З нечисленних досліджень відомо про те, що тонкий кишечник також містить дуже велику кількість бактерій, склад яких змінюється більш динамічно порівняно з товстим кишечником, але дослідити їх значно складніше. Стан мікробіоти товстої кишки значною мірою зумовлений ефективною деградацією складних неперетравлених вуглеводів, натомість тонка кишка має здатність до швидкого імпорту й перетворення відносно невеликих вуглеводів, а також швидкої адаптації до загальної поживної доступності речовин.

Дослідження КМ проводяться переважно у країнах Північної Америки і Західної Європи, значно рідше — Азії, Африки чи Південної Америки, але їх кількість дедалі зростає. Підвищений інтерес до КМ зумовлений прогресом у застосуванні кількох нових

«омік»-технологій, таких як геноміка, метабіоміка, метагеноміка, метаболоміка та ін.

Що нам відомо про КМ?

ШКТ часто розглядають як систему двох основних філотипів (*Firmicutes* і *Bacteroidetes*), хоча представники ще щонайменше 10 різних філотипів відіграють важливу роль у його нормальному функціонуванні. Аналіз КМ відносно великих когорт індивідумів (наприклад, понад 100) показує, що в усіх досліджуваних співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* є різним. Вивчення КМ переважно орієнтоване на бактерії; тільки в невеликій кількості відповідних досліджень вивчалися вірусний компонент (віром) і мікро-еукаріоти (найпростіші і гриби).

Наразі ми до кінця не розуміємо основних закономірностей, наприклад, чому навіть значна зміна відносної чисельності груп організмів призводить лише до незначної зміни кількості бактерій. Однак є докази на користь того, що виснаження одного виду, наприклад *Faecalibacterium prausnitzii*, що належить до типу *Firmicutes phylum*, пов'язане із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Водночас у науковій літературі можна знайти контраргументи щодо участі цих видів у розвитку ЗЗК. Ця невідповідність яскраво демонструє поточний стан розуміння порушеного питання. Відомо, що КМ має важливе значення для нормального функціонування й розвитку організму-господаря, але досі не з'ясовано, які саме види відіграють ключову роль і чи функції всієї КМ є більш важливими за будь-який окремий мікроорганізм індивідуума. А втім, це надто спрощений погляд. У деяких випадках відмінності видів можуть полягати в тому, чи є вони патогенном/патобіотом або пробіотиком: наприклад, одні штами *Escherichia coli* асоціюються із ЗЗК і колоректальним раком (КРР), а інші можуть бути використані як пробіотики.

Кишкову мікробіоту формують переважно п'ять філотипів бактерій, причому приблизно 160 видів бактерій співіснують у товстому кишечнику будь-якого індивідуума. Процеси, в яких беруть участь ці види бактерій, відбуваються в кишковому тракті кожної людини, на підставі чого можна припустити, що функція КМ є більш важливою, ніж ідентичність видів, які її забезпечують. Однак відмінності у складі КМ теж мають значення, оскільки можуть впливати на ефективність її функцій. Наприклад, хоча кожна людина має здатність синтезувати коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), способи їх синтезу та ефективність є різними.

Дієтична модифікація КМ

Метаболічна активність КМ

Основна функція КМ — її метаболічна діяльність, а саме — вуглеводна ферментація, що забезпечує продукцію енергії та збереження вуглецю в товстому кишечнику. Головні й найбільш поширені

види КМ, у тому числі продуценти КЛЖК, відіграють ключову роль у початковій деградації складних рослинних полісахаридів. Разом із видами, котрі спеціалізуються на олігосахаридній ферментації (наприклад, біфідобактеріями), вони беруть участь у вивільненні КЛЖК і газів, які також використовуються як джерело вуглецю та енергії іншими спеціалізованими бактеріями (наприклад, сульфат-відновлюючими бактеріями та метаногенами). Ефективне перетворення складних перетравлюваних вуглеводів на КЛЖК є важливим не лише для мікробних груп, а і для організму-господаря, оскільки 10% наших потреб в енергії задовольняються за рахунок процесів ферментації, що відбуваються в товстій кишці. Такі КЛЖК, як бутират і пропіонат, беруть участь у регуляції фізіології та імунних функцій кишечника, тоді як ацетат є субстратом для ліпогенезу і глюконеогенезу.

Нещодавно встановлено ключову роль цих метаболітів у регуляції: імунної функції на периферії, правильної імунної відповіді, оральної толерантності й редукції запального процесу; запального процесу в жировій тканині. Вуглеводна ферментація відбувається переважно у проксимальній частині товстої кишки, принаймні в тих людей, котрі дотримуються західного стилю харчування. Оскільки вуглеводи виснажуються в процесі просування їжі в дистальному напрямку, КМ переключається на інші субстрати, такі як протеїни та амінокислоти. У результаті ферментації амінокислот крім вивільнення корисних КЛЖК продукується широкий спектр потенційно шкідливих сполук, окремі з яких спричиняють розвиток кишкових захворювань, таких як рак товстої кишки або ЗЗК.

Досліди на тваринах та *in vitro* показують, що деякі сполуки, такі як аміак, феноли, р-крезол, певні аміни та гідрогенсульфіди (сірководень), відіграють важливу роль у розвитку синдрому «дірявої кишки» (підвищеної кишкової проникності), можуть призвести до запалення, пошкодження ДНК або прогресування раку. Вживання харчових волокон або рослинних продуктів навпаки сприяє попередженню розвитку зазначених захворювань, що підкреслює важливість підтримання здорової КМ та вуглеводної ферментації. Визнання вуглеводної ферментації основною функцією КМ забезпечує наукове підґрунтя для раціонального використання функціональних продуктів, вживання яких поліпшує здоров'я кишечника, а також для здійснення впливу на мікробіоту, пов'язану із системою фізіологією організму-господаря. Про це свідчать нещодавно встановлені осі зв'язків, такі як «кишечник — печінка», «кишечник — мозок» і «кишечник — мозок — шкіра».

Три «П» для здоров'я кишечника: пробіотики, пребіотики та поліфеноли

Існує кілька найбільш визнаних дієтичних стратегій для моделювання метаболічної/імунологічної активності КМ людини, серед яких вживання



С.М. Ткач

пробіотиків, пребіотиків і поліфенолів. Отримано багато позитивних результатів застосування різних пробіотичних штамів проти низки хвороб у піддослідних тварин, однак дані, отримані під час дослідів у людей, є неоднозначними. Це пояснюється або неналежним проведенням досліджень, або невідповідним вибором штамів. Окрім цього, ми не можемо цілковито бути впевненими в самій природі пробіотиків, які не вважаються біоактивними речовинами та не підлягають традиційній оцінці ефективності, скажімо, метааналізу (якщо не обмежується одним штамом), оскільки всі вони — унікальні живі організми і їх лікувальні властивості є штамоспецифічними.

При виборі штамів пробіотиків для вивчення рідко враховувалися механізми їх дії, що призвело до суперечливості спостережень та скомпрометувало цей напрям досліджень. Але все ж таки є кілька винятків, серед яких варто згадати дослідження Jones і співавт., які виділили штам *Lactobacillus reuteri* для визначення його здатності знижувати рівень холестерину в пацієнтів з гіперхолестеринемією. У двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях показано, що застосування цього штаму значно знижує рівень загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Окрім цього, дослідники відкрили кардинально новий механізм зменшення вмісту та поглинання жирів у кишечнику — через ядерні фарнезоїдні X-рецептори (FXR).

Пребіотики — це певний вид клітковини, що після ферментації стає посередником у помірних змінах КМ. Зазвичай характерним є збільшення відносного рівня бактерій, наприклад, збільшення біфідобактерій або деяких продуцентів бутирату, що розглядається як позитивні зміни. Так само, як і у випадку з пробіотиками, незважаючи на переконливі результати дослідів на тваринах, котрі засвідчили їх ефективність у профілактиці та лікуванні багатьох хвороб, таких як ЗЗК, рак товстої кишки, ожиріння, діабет 2-го типу і серцево-судинні захворювання, дані, отримані в дослідженнях за участю людей, є неоднозначними. Вивченню пребіотиків присвячено менше добре спроектованих клінічних досліджень порівняно з пробіотиками, окрім цього, є проблеми, пов'язані з дозами пребіотиків. Пребіотики, ефективність яких показана в дослідженнях на тваринах, включали, як правило, 10% масової частки дієти, що для організму людини становить близько 50 г на добу.

Продовження на стор. 28.

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Продовження. Початок на стор. 27.

Однак у міру накопичення наших знань про екологію КМ стає зрозуміло, що саме концепція пребіотиків перебуває в основі розуміння КМ як переважно сахаролітичних і ферментативних спільнот мікробів, призначених разом із травною системою видобувати енергію та вуглець зі складних полісахаридів рослин, які інакше були б втрачені з фекаліями.

Поліфеноли – це клас різноманітних вторинних метаболітів рослин, які часто асоціюються з кольором, смаком і захисними механізмами фруктів та овочів. Вони вже давно вивчені як клас сполук, наявних в усіх рослинних продуктах та здатних впливати на фізіологічні процеси, запобігаючи асоційованим з харчуванням хронічним захворюванням. КМ відіграє важливу роль у перетворенні харчових поліфенолів на абсорбуючі біологічно активні види, оскільки діє на 95% харчових поліфенолів, які досягли товстого кишечника. Результати останніх досліджень показують, що додавання в їжу поліфенольних екстрактів, особливо безалкогольного поліфенольного екстракту червоного вина та флаванолів какао, модулює КМ людини до кращого профілю щодо «зміцнення здоров'я» шляхом збільшення відносного вмісту біфідо- та лактобактерій. Отримані дані ще раз підкреслюють важливе значення деяких функціональних харчових продуктів, складові яких задіяні в основних екологічних процесах, у регулюванні структури і функції КМ, сприяючи здоров'ю організму-господаря.

Захворювання, пов'язані з ожирінням, і КМ

Починаючи приблизно з 2004 р. пробні дослідження Gordon і співавт. продемонстрували потенційний зв'язок між КМ і розвитком фенотипу ожиріння. У мишей з ожирінням встановлено збільшення відносної чисельності *Firmicutes* і пропорційне зменшення *Bacteroidetes*. Це підтвердили результати дієтичних досліджень у людей, згідно з якими зменшення маси тіла в осіб з ожирінням (індекс маси тіла – ІМТ – >30) супроводжувалося збільшенням відносного вмісту *Bacteroidetes*. Проте, як впливає з результатів більшості досліджень за участі людей, твердження про зв'язок розвитку ожиріння із зменшенням співвідношення *Bacteroidetes* до *Firmicutes* (В/Ф), є суперечливим. Це, ймовірно, зумовлено неоднорідністю генотипу і способу життя різних людей. У ході недавнього проведених досліджень виявилось, що дієта, особливо пов'язана зі споживанням жирів, є потужним модулятором мікрофлори, зокрема, у споріднених і стандартизованих за віком лабораторних тварин. З'являється дедалі більше доказів, що високе споживання жирів більше, ніж ожиріння як таке, безпосередньо впливає на мікрофлору і пов'язані з нею клінічні параметри. Однак в оглядних і худих людей, показники маси тіла яких виходять за межі нормальних значень ІМТ, мікробіом зазнає впливу принципово різних «екологічних» факторів, у тому числі гормональних та дієти. На додачу до цього етіологія ожиріння і спричинених ним метаболічних порушень (низький рівень запалення, гіперліпідемія, гіпертензія, непереносимість глюкози і діабет) свідчить про складні взаємодії

багатьох генетичних, поведінкових та екологічних факторів. Зрештою, точність ІМТ як індикатора ожиріння є обмеженою: 25% людей з ожирінням насправді можна вважати метаболічно здоровими (з нормальним метаболізмом ліпідів і глюкози). Тому встановлення зв'язку мікробного складу кишечника безпосередньо і винятково з ожирінням у людей залишатиметься складним питанням через різні супутні фактори в межах неоднорідної популяції.

Ця складність зумовила перехід від лікування ожиріння як єдиного фенотипу до спроб корекції мікробного складу для впливу на різні функції, пов'язані з метаболічними синдромами, такими як цукровий діабет 2-го типу. Нещодавно проведено два метагеномні асоційовані дослідження за участю 345 представників азійської та 145 жінок європеїдної рас. В обох дослідженнях заново згенеровані групи метагеномних видових генів були використані як розпізнавальні маркери, які за допомогою математичного моделювання могли б краще диференціюватися між пацієнтами та контролем з вищою специфічністю, ніж аналогічний аналіз, заснований на будь-якій варіації геному людини або інших відомих факторах ризику, таких як високий ІМТ і збільшена окружність талії. На функціональному рівні кількість мембранних транспортерів і генів, пов'язаних з окислювальним стресом, у КМ пацієнтів було збільшено, тоді як біосинтез бутирату знизився. Хоча в обох дослідженнях відзначено високу подібність мікробних функцій за кодованих генів, найбільш відмінні групи метагеномних видових генів між когортами відрізнялися (*Akkermansia* не впливали на показники в європейській групі, а *Lactobacillus* – в азійській). Це свідчить про те, що діагностичні біомаркери можуть бути специфічними для досліджуваної популяції.

В іншому метагеномному дослідженні вивчено бімодальний розподіл чисельності мікробних генів в осіб з ожирінням. Його учасників розподілили на осіб з високою генетичною кількістю (ВГК) та з низькою генетичною кількістю (НГК). Особи з ВГК характеризувалися вищою поширеністю імовірних протизапальних видів, таких як *F. prausnitzii*, і збільшенням виробничого потенціалу органічних кислот (у тому числі бутирату). На відміну від них, в осіб з НГК відзначено високу відносну чисельність потенційно прозапальних *Bacteroides* spp. і генів, що беруть участь у відповіді на окисний стрес. Примітно, що лише біохімічні змінні, пов'язані з ожирінням, такі як резистентність до інсуліну, були значно взаємопов'язані з групою генів, а власне маса тіла та ІМТ – ні, що підкреслює неадекватність ІМТ як індикатора ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних розладів (ОПМР). У супровідному документі зазначено, що внаслідок ваги зниження маси тіла, зумовленого дієтою, значно збільшилася чисельність генів в осіб із ВГР, що було пов'язано з поліпшенням обміну речовин. Хоча чисельність генів повністю не відновилася, ці дані підтверджують встановлений зв'язок між довгостроковими дієтичними звичками і структурою КМ. Також у згаданому документі є припущення, що постійного регулювання КМ можна досягти за допомогою дієти.

Більшість досліджень, присвячених вивченню КМ, були виключно корелятивними, але нещодавно виявлено причинно-наслідковий зв'язок між гомеостазом глюкози в організмі-господарі та мікробним складом кишечника. Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ) від худих донорів особам з метаболічними синдромами істотно збільшила чутливість до інсуліну. ТФМ сприяла збільшенню концентрації фекального бутирату, мікробній різноманітності й відносному поширенню пов'язаних з продукцією бутирату бактерій, таких як *Roseburia intestinalis*.

Результати всіх цих досліджень надають достовірні докази того, що мікробіом відіграє істотну роль у гомеостазі енергії в організмі-господарі, у виникненні та розвитку ОПМР, хоча точні механізми досі не з'ясовані. Отримані в попередніх дослідженнях суперечливі результати можна пояснити використанням різних підходів, а також неоднорідністю в генотипі, способі життя й раціоні харчування людей в поєднанні з комплексною етіологією ОПМР. Однак складається більш чітка картина. Вважається, що кишечник людей з ОПМР включає мікробіом, асоційований із запаленням, із більш низьким потенціалом для продукції бутирату і зменшеною різноманітністю бактерій і/або кількістю генів. Хоча основною причиною розвитку ОПМР є переважання кількості спожитих калорій над кількістю витрачених, відмінність мікробної екології кишечника може бути важливим посередником і новою терапевтичною мішенню або біомаркером для прогнозування метаболічної дисфункції / ожиріння у більш пізньому віці.

Захворювання печінки і КМ

Сімдесят відсотків крові постачається в печінку з кишечника через систему ворітної вени, таким чином, вона постійно зазнає дії отриманих з кишечника факторів, у тому числі бактеріальних компонентів, ендотоксинів (ліпополісахаридів, ліпідотейхоєвої кислоти та ін.) і пептидогліканів. Численні клітини печінки – клітини Купфера, синусоїдальні клітини, жовчні епітеліальні клітини та гепатоцити – мають рецептори вродженого імунітету, відомі як патогенні рецептори розпізнавання, які реагують на постійне надходження з кишечника цих мікробних продуктів. Визнано, що КМ і хронічні захворювання печінки тісно пов'язані. Враховуючи природу кишкового дисбактеріозу, цілісність кишкового бар'єра й механізмів печінкової імунної відповіді на фактори, що надходять з кишечника, доцільно розвивати нові методи лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)

Етіологія НАЖХП є мультифакторною, зі значним впливом факторів зовнішнього середовища й генетичних факторів. Нещодавно проведені дослідження показали, що дисбактеріоз КМ може спричинити розвиток НАЖХП, асоційованої з ожирінням. Окрім цього, встановлено, що в пацієнтів з НАЖХП спостерігається низький рівень заселення кишечника мікробіотою і висока проникність стінки кишечника. У 1980-х рр.

розвиток неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і низький рівень заселення кишечника мікроорганізмами були характерними для пацієнтів після шунтування тонкої кишки, а також регресування захворювання після лікування метронідазолом. На підставі цього можна зробити припущення про можливу роль бактерій кишечника в розвитку НАЖХП. У ході дослідів на мишах виявлено, що ураження інфламасом, асоційоване зі зростанням кількості *Bacteroidetes* і зменшенням числа *Firmicutes*, призводить до стеатозу печінки й запалення. Аналіз фекальної мікробіоти пацієнтів із НАЖХП і НАСГ показав різні результати, які варіювали залежно від демографічного статусу, ступеня тяжкості захворювання печінки і методу дослідження. Порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів із НАСГ був визначений низький рівень *Ruminococcaceae*. Дослідження, в якому здійснювали порівняльний аналіз КМ у дітей із НАСГ та ожирінням і у здорових дітей, показало, що в пацієнтів із НАСГ рівень *Escherichia* вищий, ніж в інших групах. Пацієнти з НАЖХП також мають високу проникність кишечника, що дає підстави припустити можливість потрапляння мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності в системний кровообіг.

Алкогільна хвороба печінки

Оскільки не в усіх алкозалежних спостерігається ураження печінки, імовірно, що хронічне зловживання алкоголем є важливим, але недостатнім для розвитку дисфункції печінки фактором. Численні спостереження за тваринами й людьми продемонстрували, що продукти життєдіяльності кишкових бактерій, такі як ендотоксини, можуть спричиняти запалення і діяти як кофактори в розвитку асоційованих з алкоголем уражень печінки. Рівень сироваткового ендотоксину в людей та гризунів з алкогільною хворобою печінки підвищений, і функція їх моноцитів спрямована на виділення цитокінів після дії ендотоксину. Алкоголь спричиняє ріст кишкових бактерій у людей: кількість бактерій була значно вищою в аспіраті порожнистої кишки в пацієнтів, які хронічно зловживають алкоголем, порівняно з контрольною групою. Така ж картина спостерігалась у пацієнтів з алкогільним цирозом. Рівень зростання кількості бактерій корелював з тяжкістю цирозу. Миші моделі Tsukamoto-French отримували перорально алкоголь протягом 3 тижнів, що призвело до відносного зростання кількості *Bacteroidetes* і *Akkermansia* spp. і зниження кількості *Lactobacillus*, *Lactococcus* і *Pediococcus*, водночас у контрольній групі показано відносно переважання *Firmicutes*. Пацієнти з алкогільною хворобою печінки також мають підвищену проникність кишечника, що полегшує транслокацію бактерій і продуктів їх життєдіяльності до печінки.

Аутоімунні захворювання печінки

До них належать первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), первинний біліарний цироз (ПБЦ) та аутоімунний гепатит. Вони становлять щонайменше 5% всіх хронічних захворювань печінки. Хоча вважається, що це захворювання має аутоімунну етіологію, існує припущення, що важливу роль в їх патогенезі відіграє КМ, враховуючи те, що, по-перше, ПСХ тісно пов'язаний із ЗЗК, і, по-друге, печінка передає сигнали через жовчну кислоту.

У пацієнтів з ПСХ розвиваються різні форми ЗЗК. Таким чином, зв'язок між ПСХ і ЗЗК має важливе значення для розуміння патогенезу ПСХ, який досі залишається нез'ясованим. Однак цілком можливо, що в генетично схильних індивідів бактерії кишечника можуть

викликати патологічну імунну відповідь, яка врешті-решт призводить до пошкодження печінки та розвитку фіброзу. Нещодавно було продемонстровано, що пацієнти з ПСХ мають відмінний від здорових людей склад КМ. Проведений аналіз показав, що в пацієнтів з ПСХ і 33К знижена кількість *Prevotella* і *Roseburia* (продуцентів бутирату) порівняно з контрольною групою. У пацієнтів з ПСХ і 33К майже повністю відсутні *Bacteroides* порівняно з пацієнтами з 33К і контрольною групою і значно збільшена кількість *Escherichia*, *Lachnospiraceae*, *Megasphaera*. Рандомізовані контрольовані дослідження, в яких для лікування ПСХ використовувались антибіотики, показали їх вищу ефективність у поліпшенні біологічних сурогатних маркерів і гістологічних показників активності хвороби порівняно з лікуванням тільки урсодезоксихолевою кислотою. Існують дані, що в низці випадків у педіатричній практиці пероральний прийом ванкомицину нормалізував або істотно поліпшив функціональні тести печінки. Існують докази того, що в пацієнтів з ПСХ порушена цілісність слизової оболонки, це підтверджує традиційну гіпотезу проникності — переміщення продуктів життєдіяльності мікроорганізмів до печінки і жовчовивідної системи, яке спричиняє запальну реакцію. Також було виявлено, що в пацієнтів з ПСХ порушені складні зв'язки між гепатоцитами, а також те, що інфузії непатогенних *E. coli* в портальний кровообіг спричиняють портальний фіброз у моделей тварин. Усі ці відкриття дозволяють припустити, що бактеріальні антигени переміщуються через пори і, ймовірно, руйнують стінку до портальної та біліарної системи, індукують патологічну імунну відповідь і беруть участь у патогенезі ПСХ.

ПБЦ — це хронічне холестатичне захворювання печінки невстановленої етіології. Загальноприйнятою є теорія аутоімунного генезу, згідно з якою його розвиток спричиняють фактори зовнішнього середовища в пацієнтів з генетичною схильністю. Поки що немає досліджень, предметом вивчення яких був би аналіз КМ у пацієнтів з ПБЦ, але феномен молекулярної мімікрії дозволяє припустити можливість механізму аутоімунної відповіді в пацієнтів з ПБЦ, коли антитіла в сироватці крові пацієнтів перехресно реагують зі збереженим компонентом піруватдегідрогеназного комплексу бактерій (E2 — PDCE2) *E. coli*, *Mycobacterium*, *Lactobacillus*, *Novosphingobium*. Отже, існує припущення, що ці бактерії (імовірно — із ШКТ) можуть ініціювати молекулярну мімікрію і сприяти розвитку ПБЦ у генетично схильних осіб.

Використання мікробіоти як метод лікування при хворобах печінки

Пробіотики виявились перспективними у зменшенні ураження печінки: вони знижують транслокацію бактерій і зменшують прояви запалення печінки. У нещодавно проведеному метааналізі зроблено висновок про те, що пробіотики знижують рівень печінкових амінотрансуфераз, загального холестерину, фактора некрозу пухлин і покращують інсуліно-резистентність у пацієнтів із НАЖХП. Недавні дослідження за участю пацієнтів з цирозом і асцитом показали, що пробіотик VSL#3 значно знижує портальну гіпертензію. У подальших дослідженнях оцінювалася ефективність ТФМ у корекції захворювань печінки шляхом передавання фенотипу НАЖХП від мишей зі стеатозом печінки до стерильних тварин. Однак існує необхідність у детальному та оперативному дослідженні, орієнтованому на вивчення механізму взаємозв'язків дисбактеріозу кишечника із запаленням, метаболічними та аутоімунними захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів.

Запальні захворювання кишечника і КМ

Попередні дослідження ролі бактерій у патогенезі 33К концентрувалися на виявленні потенційного винуватця, який ініціює каскадну запальну реакцію, типову для 33К. Розглядалися багато видів бактерій: *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*, різноманітні протеобактерії, у тому числі ентерогапатичний *Helicobacter*, *Campylobacter*, інвазивні та неінвазивні штами *E. coli*. Зараз у центрі уваги — припущення, що КМ повністю змінюється при 33К. Концепція зміни мікробіоти, або дисбактеріозу, є, напевно, найбільш значущим досягненням у дослідженні 33К за останні 10 років. Встановлення характерної зміни нормальної мікробіоти разом з розірванням зв'язку «господар — бактерії» є чи не найважливішою подією в дослідженні 33К.

Зміни КМ неодноразово спостерігали в пацієнтів із 33К, з деякими особливостями, пов'язаними з неспецифічним виразковим колітом (НВК) і хворобою Крона (ХК), при цьому найбільш важливим є зниження кількості *Firmicutes*. Це підтверджує гіпотезу про збільшення рівня *Bacteroides*, хоча також є повідомлення і про його зниження. Існує припущення про можливу просторову реорганізацію видів *Bacteroides* у пацієнтів із 33К зі зростанням кількості *Bacteroides fragilis*, які становлять найбільшу частку бактеріальної маси в пацієнтів із 33К на відміну від контрольної групи.

Зниження рівня різновидів *Firmicutes* *F. prausnitzii* зареєстровано в пацієнтів із ХК, особливо клубового відділу, хоча підвищення рівня *F. prausnitzii* спостерігалось в дітей із ХК. На підставі цього можна зробити припущення про неодноразову роль цих видів, що потребує подальших досліджень. Інші дослідження також продемонстрували зниження рівня різновидів *Firmicutes* з меншою кількістю видів у пацієнтів із 33К порівняно з контрольною групою. Зміни рівнів двох найбільших видів — *Firmicutes* і *Bacteroidetes* — пов'язані зі значним збільшенням кількості *Proteobacteria phylum*, що відіграє ключову роль у розвитку 33К. У дослідженнях було продемонстровано зсув мікробіологічного балансу в бік зазначених типів, на підставі чого було зроблено припущення про їх агресивну роль в ініціюванні хронічного запалення в пацієнтів із 33К. Збільшення кількості патогенних варіантів *E. coli* зареєстровано в пацієнтів із ХК клубового відділу ШКТ. Метагеном 33К містить на 25% менше генів, ніж при здоровому ШКТ; дослідження метапротеому показало кореляційне зниження рівня білків і функціональних провідних шляхів. Як виявилось, ХК клубового відділу пов'язана зі зміною метаболізму бактеріальних вуглеводів і зв'язку «господар — бактерії», а також ферментів, які секретирує господар. Це дослідження показало збільшення мікробних шляхів, які запобігають оксидативному стресу та імунній інвазії, що супроводжувалося зниженням біосинтезу КЛЖК і типовим метаболізмом вуглеводів та амінокислот. Цікавим є те, що схожі зміни метаболізму характерні також для інших запальних станів, таких як цукровий діабет 2-го типу, що може свідчити про універсальність мікробної відповіді на хронічне запалення та імунну активацію. Окрім цього, результати останніх досліджень свідчать про можливу участь у патогенезі 33К вірусів, зокрема бактеріофагів *Caudovirales*.

Модуляція мікробіоти як метод лікування 33К

Деякі клінічні випробування вже вивчали метод модуляції мікробіоти в пацієнтів із 33К, багато з них передували ерігенної інженерії. Такі дослідження доводять важливу роль КМ у розвитку 33К, однак і зараз складно співвіднести

індивідуальний підхід зі складною мультифакторною природою 33К. Особливо це стосується різних фенотипів і генотипів і стадій захворювання, у тому числі і під час профілактики, у разі підтримання ремісії чи при лікуванні рецидивів хвороби.

Неспецифічний виразковий коліт

Одним з найбільш масштабних клінічних досліджень, присвячених ролі пробіотиків у лікуванні пацієнтів із 33К, було використання *E. coli* (Nissle 1917) для підтримання ремісії при НВК. У подвійному сліпому дослідженні взяли участь 327 пацієнтів: вони отримували або пробіотик, або месалазин. Обидва види лікування були однаково ефективними. *E. coli* Nissle тепер вважається альтернативою 5-аміносаліцилату для підтримання ремісії при НВК. Опубліковано результати двох клінічних випробувань багатифункціонального пробіотика VSL#3, який регулює рецидиви при НВК. Обидва випробування продемонстрували, що високі дози пробіотика VSL#3 поліпшують перебіг захворювання, однак питання про те, чи є ці поліпшення клінічно значущими для пацієнтів, особливо порівняно з іншими методами лікування, досі залишається нез'ясованим. Альтернативним методом є ТФМ від здорового донора. Недавня доповідь і метааналіз показали, що, за даними 9 досліджень (8 когортних і 1 рандомізованого контрольованого дослідження), загалом у 45% пацієнтів вдалося досягти клінічної ремісії. У результаті аналізу когортних досліджень з'ясувалося, що тільки 36% пацієнтів досягли клінічної ремісії. При проведенні іншого метааналізу 2 рандомізованих контрольованих дослідження показали суперечливий результат. В одному дослідженні, учасникам якого 2 дози фекального трансплантата були введені через верхні відділи ШКТ, не встановлено відмінностей у клінічній та ендоскопічній картині між групою, пацієнтам якої проводили ТФМ, і контрольною групою (учасникам якої вводили аутогенний кал). У другому рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому пацієнтам з НВК щотижня робили фекальні клізми від здорових донорів або клізми-плацебо протягом 6 тижнів, у більшості пацієнтів, яким проводили ТФМ, спостерігалася ремісія, на відміну від учасників контрольної групи (клізми з водою). Нез'ясованими є питання стосовно способу та швидкості введення, а також оптимальних характеристик донора і реципієнта.

Хвороба Крона

Антибіотики дають хороший ефект в окремих групах пацієнтів з ХК, але деякі антибіотики можуть бути шкідливими та ускладнювати взаємодію «господар — мікробіота». У випадках використання метронідазолу й орнідазолу як профілактичних методів лікування в пацієнтів із ХК, яким проводили резекцію, спостерігався низький рівень рецидивів (клінічно й ендоскопічно). У кількох дослідженнях відзначено унікальну роль антибактеріальної терапії в лікуванні ХК, але загалом результати невтішні. Не існує клінічної доказової бази для використання пробіотиків і пребіотиків у лікуванні цього захворювання, хоча результати відкритого дослідження ефективності фруктоолігосахаридів при ХК були обнадійливими.

Колоректальний рак і КМ

Багато досліджень мікробіоти спрямовані на вивчення асоційованого з колітом раку або моделей раку мишей. Незважаючи на це, зростає кількість доказів того, що мікробіота товстого кишечника відіграє важливу роль в етіології спорадичного КРР. Тимчасово знижена стабільність і збільшення

різноманітності КМ були виявлені в пацієнтів з діагностованим КРР, а метагеномні та метатранскриптомні дослідження визначили індивідуальний онкогенний мікробіом і наявність особливих видів бактерій, які вибірково поселяються на пухлинних і непухлинних ділянках.

З'явилось кілька суперечливих теорій, які пояснюють результати цих спостережень. Згідно з гіпотезами keystone-pathogen і alfa-bug, деякі види мікробіоти (такі як ентеротоксичні *B. fragilis*) характеризуються особливим видом вірулентності, який є протоонкогенним і змінює мікробіом, а бактерії, у свою чергу, викликають імунну відповідь слизової оболонки і зміни в епітеліальних клітинах товстого кишечника. Tjalsma і співавт. запропонували модель «водій — пасажир» для КРР: спочатку вроджені ШКТ-бактерії («водії») пошкоджують ДНК, що призводить до ініціювання КРР. Потім канцерогенез індукуює зміни кишкової ніші, які сприяють проліферації опортуністичних бактерій («пасажирів»). Наприклад, у пацієнтів з КРР спостерігається більша різноманітність опортуністичних патогенів і грамнегативних анаеробних бактерій, але поки що не зрозуміло, є ці опортуністичні патогени результатом впливу мікросередовища в пацієнтів із КРР чи прогресування захворювання. Проте в пацієнтів з поліпами товстого кишечника виявлено більшу кількість бактерій і їх різноманітність порівняно з контрольною групою пацієнтів, в яких більша кількість *Proteobacteria* слизової оболонки і менша кількість *Bacteroidetes*. Це частково пояснюється тим, що захисна функція слизової оболонки спрямована на контроль мікробіоти. Наприклад, рівні альфа-дефензинів (захисних компонентів) значно підвищені при аденомах, що спричиняє підвищену антибактеріальну активність порівняно з нормальною слизовою оболонкою.

Сучасні дослідження включають невелику кількість пацієнтів з неоднорідністю вибірки, обмеженим пухлинним фенотипом і онкогенними даними. Незважаючи на це, на слизовій оболонці при КРР відзначається підвищення кількості деяких специфічних штамів (*Streptococcus gallolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *B. fragilis*, *E. coli*), які експресують гени з властивостями, характерними для онкогенної трансформації, включаючи транслокацію М-клітин, ангиогенез, генотоксичність. При аденомі також було виявлено збагачення *Fusobacterium nucleatum* порівняно з нормальною тканиною, їх кількість є більшою в калі пацієнтів із КРР і аденомою, ніж у здорових. Фрагмент А *F. nucleatum* — спеціальний адгезин, який дозволяє бактерії приєднуватися і проникати в епітеліальні клітини, що викликає запальну відповідь і стимулює проліферацію клітин. Сьогодні також вивчаються нові механізми впливу білків, які виділяють незв'язані раніше бактерії, на проліферацію стовбурових клітин. Наприклад, Avg А — патогенний продукт *Salmonella* — активує сигнали бета-катеніну і збільшує онкогенез товстої кишки.

Діяльність дослідників також спрямована на метаболічні функції КМ та зв'язок харчування з етіологією КРР. Цілковито імовірно, що метаболізм клітковини має вирішальне значення для цього. Метагеномні дослідження виявили зниження рівня продуцентів бутирату в пацієнтів із КРР, що у подальшому було підтверджено дослідженнями на тваринах. Мікробіом також відіграє важливу роль у метаболізмі сульфату через його асиміляційне зниження, що призводить до продукції цистеїну і метіоніну, і дисиміляційне зниження сульфату, що зумовлює продукцію гідрогенсульфату (H₂S). Імовірно, H₂S сприяє

Продовження на стор. 30.

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Таблиця. Основні аспекти впливу КМ на захворювання печінки і ШКТ

Кишкова мікробіота

- Мікробіота ШКТ індивідуальна й варіабельна
- Зменшення різноманітності мікробіоти негативно впливає на здоров'я; збереження ключових функцій мікробіому є ще більш важливим

Модифікація харчування

- Вуглеводи є «їжею» для мікробіоти
- Пробиотики, пребіотики і поліфеноли поліпшують здоров'я опосередковано через мікробіоту

Ожиріння

- КМ є зовнішнім фактором ожиріння
- Поки що невідомі властивості мікробіоти можуть бути використані для лікування ожиріння і пов'язаних з ним метаболічних порушень

Хвороби печінки

- Кишковий дисбіоз може спричиняти гепатит
- Продукти життєдіяльності бактерій можуть спричиняти запалення печінки

ЗЗК

- Зміни мікробіоти перебувають в основі патогенезу ЗЗК; ці захворювання можуть бути спричинені генетичними факторами чи факторами навколишнього середовища
- Корекція мікробіому є привабливим методом усунення причини захворювання

KPP

- Патогени, такі як *Fusobacterium nucleatum*, занадто експресовані при аденомі й раку товстого кишечника
- Харчування «високого ризику» (з переважанням продуктів із високим вмістом жирів і білків) може модулювати цей ризик через вплив на метаболічні процеси, пов'язані з мікробіотою
- КМ може спричиняти первинне пошкодження ДНК через специфічні білки чи метаболіти
- Харчування відіграє важливу роль у формуванні складу мікробіоти і таким чином впливає на ризик розвитку захворювання

Продовження. Початок на стор. 27.

розвитку KPP, оскільки кишкова дезінтоксикація H_2S також знижена в пацієнтів із KPP. Існують докази, що відмінності в генотипі господаря, які стосуються вуглеводів дистального відділу ШКТ, пов'язані з особливостями харчування. Отже, зміни складу і функцій постійної мікробіоти залежать від особливостей харчування. Тому, можливо, у пацієнтів з генетичною схильністю до KPP є метаболічно активні бактерії, наявність яких визначається генетичним матеріалом, сімейним оточенням і звичним раціоном. Існують також інші докази важливої ролі мікробіоти в розвитку раку. В афроамериканців у товстому кишечнику переважають *Bacteroidetes*; водночас в африканців більша кількість *Prevotella*. В афроамериканців високий ризик розвитку KPP, можливо, асоційований з мікробіотою, яка сформувалася завдяки особливостям харчування та впливу екології. Експресія Ki67 слизової оболонки (біомаркера ризику розвитку раку) може знижуватись і підвищуватись протягом 2 тижнів після збільшення кількості клітковини (більше 50 г на день) у харчуванні афроамериканців або споживання великої кількості жирів, білків, недостатньої кількості волокон у харчуванні африканців. Ці короткочасні втручання призводять до взаємних

змін структури мікробіому, що змінює міжіндивідуальні відмінності в експресії генів. Дієта з переважанням продуктів тваринного походження збільшує кількість жовчотолерантних мікроорганізмів (*Alistipes*, *Bilophila*, *Bacteroides*) і знижує рівень *Firmicutes*, які метаболізують рослинні полісахариди (*Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii*).

Висновки

Протягом останніх десятиліть науковий інтерес до мікробіому людини значно зріс. Важливим стало усвідомлення, що коменсальні мікроорганізми, у тому числі КМ, не просто є резидентами, а й можуть керувати деякими важливими функціями макроорганізму. У стерильних гризунів продемонстровано драматичні наслідки видалення мікробіоти – це вплинуло майже на всі аспекти їх нормального функціонування. Намагаючись поглибити розуміння механізмів і ролі КМ у розвитку розглянутих захворювань, вчені сподіваються удосконалювати новітню терапію і новітні способи модулювання мікробіоти для лікування пацієнтів з різними захворюваннями та запобігання їх розвитку (табл.). Окрім цього, у деяких випадках аналіз КМ можна буде використовувати для діагностики хвороб, пов'язаних із ШКТ, ще до того, як їх можна діагностувати за допомогою звичайних методів дослідження. Зібрані дані також вказують, що мікробіота ШКТ є важливим фактором, який бере участь у метаболізмі медикаментів, наприклад, бактерія *Eggerthella lenta* інактивує дигоксин. Усвідомлюючи те, що ми живемо в часи персоналізованої медичної революції, вчені та лікарі-практики сподіваються в майбутньому використовувати цю інформацію для більш точного й ефективного лікування цілої низки захворювань.



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Лактімак Форте

**Високі
технології,
унікальний
склад
мікроорганізмів
на захисті кишківника!**



7 ВИДІВ МІКРООРГАНІЗМІВ + ФРУКТООЛІГОСАХАРИДИ

Пригнічення росту та розвитку патогенних мікроорганізмів та відновлення нормальної мікрофлори.
Clostridium butyricum – надійна профілактика псевдомембранозного коліту.



Лактімак Форте, Lactimac forte, дієтична добавка. **Склад:** 1 капсула уповільненого вивільнення містить: *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Saccharomyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 1 млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii* spores 2 млрд, Fructo oligosaccharides 100 мг. **Механізм дії:** Лактімак Форте містить збалансовану комбінацію пробіотика та пребіотика, які відновлюють нормальну мікрофлору кишечника та сприяють зміцненню імунітету. За рахунок вмісту *Saccharomyces boulardii* Лактімак Форте має посилену захисну та відновлювальну здатність відносно нормальної кишкової мікрофлори. Головний механізм дії пов'язаний з прямим антагонізмом (антимікробна дія), що зумовлений здатністю *Saccharomyces boulardii* пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, що порушують біоценоз кишечника, таких як: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*. Лактімак Форте виявляє стійку ефективність при прийомі антибіотиків та протигрибкових препаратів, що обумовлено генетичною стійкістю *Saccharomyces boulardii* до антибіотиків, а також стійкістю пробіотичних бактерій до протигрибкових препаратів. Бактерії, що входять до складу дієтичної добавки, також беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових і жовчних кислот, активізують роботу імунної системи за рахунок стимулювання синтезу імунoglobulinів, інтерферонів, цитокінів. Беруть участь у формуванні місцевого імунітету, активізують репарацію слизових оболонок та знижують чутливість кишкового епітелію до патогенних бактерій. Бактерії виступають також природним біосорбентом, який нейтралізує токсини, акумулює токсичні речовини та виводить їх з організму, завдяки чому зменшується надмірне токсичне навантаження та алергізація організму. Олігосахариди відносяться до класу пребіотиків та, в свою чергу, виступають селективним субстратом для росту та розвитку бактерій, а отже, покращують заселення кишечника корисними пробіотичними мікроорганізмами. **Рекомендації до застосування:** Лактімак Форте застосовують для відновлення мікрофлори кишечника при наступних станах: Порушенні рівноваги мікрофлори кишечника, яке характеризується такими симптомами як діарея, запор, здуття живота, метеоризм, нудота, блювота, відрижка, біль в животі; Гострий та хронічний бактеріальний діареї; Гострий вірусний діареї; Діареї мандрівників; Профілактиці та лікуванні діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків; Псевдомембранозному коліті та захворюваннях обумовлених *Clostridium difficile*; Синдром подразненого кишечника; Діареї, пов'язаній з тривалим ентеральним, нерегулярним та нерациональним харчуванням; Порушенні мікрофлори при зниженому імунітеті, стресах. Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем. **Спосіб застосування:** Рекомендована доза дітям від 6 років та дорослим 1 капсула 2 рази на добу протягом 10-15 днів. **Особливості застосування:** У разі прийому Лактімак Форте одночасно з антибіотиками та протигрибковими препаратами рекомендований інтервал між прийомом антибіотика або протигрибкового препарату та Лактімака Форте становить 2 години. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої добової дози. З обережністю застосовувати при одночасному прийомі з імунодепресантами, такими як циклоспорин, азатіоприн та іншими, а також хіміотерапевтичними препаратами. **Побічна дія:** зазвичай Лактімак Форте дуже добре переноситься, можливе виникнення побічної дії у вигляді надмірного газоутворення. **Форма випуску:** капсули № 30 (3x10), 3 блістера по 10 капсул, упаковані в картонну коробку. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Серія №: дивись на упаковці. **Дата виготовлення:** дивись на упаковці. **Придатний до:** дивись на упаковці. **Виробник:** Компанія «Macleods Pharmaceutical Ltd.», Плот № 1, 2, 3 Макім Род, Непар Кулдіп Непар, Діст. Тейн (Махараштра), Палгар (W) – 401404, Індія;