

И.Э. Кушнир, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Микробиота кишечника и здоровье человека.

Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника

Роль и механизмы воздействия нормальной микрофлоры на организм человека изучаются на протяжении нескольких столетий. Результатами этих исследований явились неоспоримое доказательство влияния кишечной микробиоты на обеспечение гомеостаза макроорганизма, а также понимание значения нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе некоторых функциональных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, метаболических, аллергических и неопластических процессов. В последние годы благодаря внедрению современных молекулярно-генетических технологий получены новые данные о роли микробиоты человека, меняющие традиционные взгляды на механизмы развития ряда патологических состояний.

В рамках глобального проекта Национальных институтов здоровья США «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) был расшифрован геном бактерий, населяющих человеческий организм. Европейским консорциумом MetaHIT в 2010 году представлен каталог генов микробиоты кишечника. В настоящее время уже расшифровано более 3,3 млн генов, что свидетельствует о том, что кишечный микробиом примерно в 150 раз превышает геном человека. Результаты проекта позволят далее исследовать взаимосвязи этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа. Эксперименты, посвященные сообществам микроорганизмов, то есть микробиомам, признаны одним из десяти величайших достижений начала XXI века.

Микробиом человека и его функции

В здоровом взрослом человеке может находиться до 100 трлн микробов, что в 10 раз превышает общее количество клеток человеческого тела. Микробиота состоит из более чем 500 видов микроорганизмов, общая масса которых составляет 2,5-5 кг. На долю кишечной микрофлоры приходится 60% всех бактерий в организме.

Основу кишечного микробиоценоза составляет главная (облигатная или резидентная) микрофлора (постоянно обитающие виды бактерий), на долю которой приходится около 90% от всех микроорганизмов. В основном облигатная микрофлора представлена бифидобактериями, лактобациллами, бактероидами, эубактериями, пропионобактериями, эшерихиями, энтерококками, пептострептококками, фузобактериями. Около 10% бактерий составляют факультативную или сопутствующую микрофлору (сапрофитная и условно-патогенная) и 0,01-0,02% — транзиторную (случайные микроорганизмы).

Основная масса микрофлоры фиксирована к специфическим рецепторам энтероцитов и колоноцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с образованием микроколоний (пристеночная микрофлора), и лишь незначительная часть ее находится в свободном состоянии в просвете кишки (просветная микрофлора). Просветная микрофлора обеспечивает стабильность приэпителиальной биопленки и регуляторную функцию, защищает от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Она является наиболее чувствительной и изменчивой к экзогенным воздействиям. Вследствие изменения характера и режима питания, ухудшения экологии окружения, приема медикаментов происходит нарушение состава и качества полостной микробиоты. При длительном модифицирующем воздействии на полостную микрофлору в последующем происходят изменения в составе мукозной и пристеночной микробиоты.

Состав кишечных бактерий каждого биотопа пищеварительного тракта является постоянным, что связано со способностью

микроорганизмов фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки. В то же время в составе нормальной микробиоты кишки выявлены индивидуальные различия, на основании которых человечество разделено кишечными микробиомами на три основных энтеротипа: Bacteroides, Prevotella и Ruminococcus. Энтеротип каждого человека уникален, на его формирование влияет ряд факторов. При сбалансированном рационе питания и здоровом образе жизни энтеротип остается стабильным. Изменение энтеротипа микробиома, который участвует в экспрессии генов человека, ведет к развитию патологических состояний.

Нормальная кишечная микрофлора в организме человека выполняет важнейшие физиологические функции, что позволяет рассматривать ее как отдельный метаболический орган.

Прежде всего, она препятствует колонизации пищеварительного тракта факультативными и патогенными микроорганизмами, обеспечивая защитную функцию, в основе которой лежит принцип микробного антагонизма. Колонизационная резистентность обеспечивается за счет конкуренции за питательные вещества и рецепторы для адгезии, изменения уровня pH, выработки антибиотикоподобных веществ — бактериоцинов — и других веществ с противомикробной активностью. Нормальная микрофлора также обладает способностью распознавания и элиминации вирусов, что позволяет обеспечивать противовирусную защиту макроорганизма.

Облигатная кишечная микрофлора поддерживает метаболическую функцию, осуществляя переваривание основных пищевых субстанций и синтезируя я новые. Многие виды белков, жиров и углеводов, входящие в состав питательных рационов человека, могут быть расщеплены только определенными кишечными микроорганизмами. Гидролиз белков осуществляется с помощью ферментов, вырабатываемых протеолитической микрофлорой — бактероидами, нормальной кишечной палочкой. Сахаролитические микроорганизмы — бифидобактерии, лактобациллы, Streptococcus faecalis — производят большое количество активных углеводных ферментов, способствующих расщеплению растительных полисахаридов, пищевых волокон до короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата, ацетата). Жирные кислоты обеспечивают энергетический потенциал, поддерживают физико-химический гомеостаз кишечного эпителия, способствуя его созреванию и регенерации, являются лигандами различных рецепторов, а также играют важную роль в осмотическом регулировании, обеспечении и контроле моторной функции кишечника.

Бифидо-, лактобактерии и энтерококки обеспечивают гипопатогенный и гипотензивный эффекты путем деконъюгации солей желчных кислот, ассимиляции

и преципитации холестерина, снижения активности тканевого ангиотензинпревращающего фермента. Некоторые лактобактерии в анаэробных условиях участвуют в метаболизме оксалатов и приводят к снижению экскреции оксалатов с мочой.

Нормальная микрофлора участвует в синтезе аминокислот, витаминов группы B, PP, K, C, биотина, пантотеновой кислоты, гормонов, антибиотических и других веществ, способствует всасыванию ионов железа, кальция, витамина D.

Микробиота выполняет детоксикационную функцию, нейтрализуя экзогенные и эндогенные ядовитые соединения (амины, меркаптаны, фенолы, ксенобиотики, мутагенные стероиды). Токсические продукты и канцерогены в дальнейшем утилизируются в реакциях метаболизма либо выводятся из организма с кишечным содержанием.

Одной из важнейших функций нормальной кишечной микрофлоры является участие в формировании местной и общей иммунологической реактивности. Бактерии способны стимулировать продукцию секреторного иммуноглобулина A и фагоцитарные реакции, активировать и поддерживать состояние собственной лимфоидной ткани слизистой оболочки кишечника (gut-associated lymphoid tissue — GALT). Взаимодействие микробиоты с иммунной системой кишечника реализуется посредством системы TOLL-подобных рецепторов (TLR). На сегодняшний день известно 13 типов TLR, которые представлены в большом количестве на поверхности кишечного эпителия и в то же время обнаружены на моноцитах, макрофагах, в системном кровотоке и периферических органах и тканях, что свидетельствует о важной роли TLR в регуляции как местного, так и системного иммунного ответа. TLR обеспечивают защиту кишечного эпителия от транслокации патогенных микроорганизмов посредством распознавания определенного микробного паттерна.

Бактерии, населяющие кишечник, выполняют генетическую функцию. Нормальная микрофлора — это неограниченное хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов, осуществляющее постоянный обмен генетическим материалом как с клетками человека, так и с представителями нормальной микрофлоры и патогенными видами, попадающими в ту или иную экологическую нишу. В результате такого обмена достигается иммунологическая толерантность микробиоты и организма хозяина.

С момента возникновения на протяжении миллионов лет развиваются взаимосвязи между организмом хозяина и микробиотой кишечника — симбиоз. Однако современный этап развития человечества характеризуется глубокими нарушениями эволюционно сложившегося равновесия между макроорганизмом и его симбиотной



И.Э. Кушнир

микрофлорой. Под влиянием изменения характера и ритма питания, бесконтрольного использования лекарственных препаратов, ксенобиотиков, а также кишечных инфекций, заболеваний внутренних органов, снижения физической активности происходит нарушение микробного равновесия в кишечнике, которое называется дисбиоз.

Дисбиоз кишечника и его роль в патогенезе заболеваний

Дисбиоз кишечника — это клинко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, метаболическими и иммунными нарушениями с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

Основными причинами, приводящими к нарушению эубиоза, являются:

- антибактериальная терапия, применение стероидов и цитостатических препаратов, лучевая терапия, оперативные вмешательства;
- нерегулярное питание; дефицит пищевых волокон; несбалансированное по составу нутриентов, витаминов, микроэлементов питание; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, красители, консерванты, разрыхлители; резкая смена рациона и режима питания;
- стрессы различного генеза;
- ослабление иммунитета;
- нарушение биоритмов, дальние поездки;
- заболевания внутренних органов, прежде всего органов пищеварения;
- острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- функциональные нарушения моторики кишечника.

Клиническими проявлениями дисбиоза являются боли в животе различной локализации, метеоризм, урчание в животе, тошнота, отрыжка, металлический привкус во рту, чувство неполного опорожнения кишечника, императивные позывы к дефекации, запоры, диарея и их чередование, снижение аппетита. Общая внекишечная симптоматика дисбиоза проявляется витаминной недостаточностью в виде сухости кожи и слизистых оболочек, покраснения и трещин в уголках рта, аллергических высыпаний, зуда кожи и слизистых. Пациентов беспокоит головная боль, повышенная утомляемость, слабость, нарушение сна.

Продолжение на стр. 42.

И.Э. Кушнир, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Микробиота кишечника и здоровье человека. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника

Продолжение. Начало на стр. 41.

Дисбиоз повышает риск развития группы заболеваний, отягощает течение и прогноз уже существующих у пациента болезней, ухудшает результаты проводимой терапии и существенно снижает продолжительность и качество жизни больных. Отсутствие специфической клинической симптоматики и отсроченность возникновения выраженных клинических проявлений затрудняют своевременное распознавание и назначение адекватной коррекции дисбиотических нарушений.

На сегодня уже определена связь видового и территориального нарушений состава кишечной микрофлоры с развитием определенных заболеваний органов пищеварения (синдром раздраженного кишечника — СРК), воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий колит, запоры, болезни печени и желчного пузыря), метаболических (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз) и аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системные васкулиты), патологии нервной системы (рассеянный склероз, полинейропатия, эпилепсия, шизофрения, аутизм, депрессия и др.).

Нарушению микробиоценоза отводится определенная роль в патогенезе СРК. Доказано, что повышенная болевая чувствительность рецепторов толстой кишки формируется за счет воспалительных реакций в стенке кишечника, о чем свидетельствует увеличение количества провоспалительных цитокинов и тучных клеток вблизи нервных окончаний в стенке кишечника. Влиянием различных компонентов продуктов жизнедеятельности бактерий на моторику кишечника можно объяснить патофизиологические механизмы формирования симптомов СРК. В частности, метаболиты микробных тел — короткоцепочечные жирные кислоты и деконъюгированные соли желчных кислот — способны оказывать мощную стимуляцию двигательной активности кишечника и обуславливать развитие варианта СРК с преобладанием диареи.

Избыточное газообразование, возникающее в процессе ферментации невсасываемых углеводов кишечными бактериями в условиях дисбиотических сдвигов, вызывает растяжение толстой кишки и появление болевого синдрома. Изменения качественного состава кишечных газов в сторону повышенной продукции метана замедляют двигательную активность кишечника. В ряде исследований была доказана возможность восстановления ферментации и висцеральной гиперчувствительности в толстой кишке с помощью пробиотиков. Таким образом, участие микробиоты в нарушении кинетической функции кишечника считают одним из механизмов развития симптомов диспепсии при СРК.

При дисбиозе изменяется метаболизм внутрипросветной микробиоты и нарушается иммунологический баланс пристеночной биоопленки с организмом хозяина. Так, у пациентов с СРК были обнаружены изменения в слизистом слое и увеличение количества протективного белка бета-дефензина. Многие исследования продемонстрировали повышение продукции toll-подобных рецепторов 4 типа, специфичных к распознаванию микробных липополисахаридов, а также повышение титров циркулирующих антител к компонентам микробиоты у пациентов с СРК.

У группы больных появлению симптомов СРК предшествует острая кишечная инфекция. Выделяют особую постинфекционную форму СРК, при которой прослеживается отчетливая связь возникновения симптоматики с инфекционным гастроэнтеритом. Постинфекционный СРК, как правило, протекает с синдромом диареи. Триггерами развития постинфекционного СРК выступают кишечная палочка, тонкокишечный кампилобактер, шигелла, сальмонелла, а также вирусы, паразиты. Изучается роль в формировании СРК простейших организмов — лямблий, амёб, бластоцист, трихинелл. У части пациентов с этой патологией в тонкой кишке обнаруживаются признаки синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

При изучении микробиоты у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) выявлено нарушение состава кишечной микрофлоры в виде преобладания *Proteobacteria* на фоне снижения количества бактерий рода *Firmicutes*. Вследствие развития дисбаланса симбиоза кишечной микробиоты и интестинального эпителия ослабляется защитная функция слизистого барьера, снижается продукция антимикробных пептидов и муцина, что приводит к бактериальной транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и возникновению ВЗК. Неблагоприятным фактором, способствующим развитию ВЗК, является применение антибиотиков в раннем детском возрасте. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в Дании, продемонстрировали, что у детей первого года жизни, получавших антибактериальную терапию, существенно возрастает риск развития болезни Крона, причем риск увеличивался пропорционально количеству курсов антибиотикотерапии.

Доказана генетическая предрасположенность к формированию различных типов реагирования на вирусные и бактериальные антигены у больных ВЗК, связанная с изменением экспрессии toll-подобных рецепторов 3 и 4 типа (TLR-3, TLR-4). По данным О.А. Рассохиной (2013), у больных язвенным колитом чаще отмечался полиморфизм TLR-3, что свидетельствует о преобладании избыточного иммунного ответа на бактериальные полисахариды как резидентной, так и факультативной микрофлоры кишечника. В то же время у пациентов с болезнью Крона преобладал полиморфизм TLR-4 в сочетании с наличием условно-патогенной микрофлоры кишечника, что, по мнению автора, может отражать снижение реактивности к кишечным патогенам.

Доказанная взаимосвязь ВЗК с ростом условно-патогенной микрофлоры служит обоснованной предпосылкой к использованию заместительной терапии пробиотическими препаратами или трансплантации фекальной микробиоты в качестве одной из терапевтических стратегий при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона.

Прием антибиотиков также может существенно нарушать структурный и функциональный баланс микробиоценоза кишечника, приводить к изменению физико-химических свойств слизистого

барьера, повышению проницаемости кишечной стенки и у снижению абсорбции токсических продуктов кишечного метаболизма, а также к увеличению среди представителей нормальной транзитной микрофлоры количества микробов, обладающих патогенными свойствами и лекарственной резистентностью. Клинически данное нарушение проявляется в виде антибиотикоассоциированной диареи (ААД). Развитие ААД обусловлено как фармакологическими, токсическими, аллергическими повреждающими эффектами антибиотиков, так и вторичными метаболическими и микробиологическими изменениями кишечника. Максимальный риск нежелательных последствий антибиотикотерапии выявлен у пенициллинов (5-10%), амоксициллина/клавуланата (10-25%), цефалоспоринов третьего поколения и клиндамицина (15-20%). Не следует забывать, что диарея может возникнуть не только на протяжении курса приема антибиотика, но и спустя продолжительное время после его окончания (от 2 нед до 4 мес).

Одной из причин развития ААД и псевдомембранозного колита является инфицирование анаэробной спорообразующей палочкой *Clostridium difficile*. *C. difficile* отягощает течение ВЗК, приводя к частым рецидивам заболевания, увеличению степени тяжести колита с необходимостью проведения тотальных колектомий. Эубиоз кишечной микрофлоры обеспечивает защиту макроорганизма от патогенного воздействия *Clostridium difficile*. Развитие дисбиоза на фоне повторного приема антибиотиков, кислотосупрессивной терапии, иммунодефицитных состояний, почечной недостаточности является одной из причин развития и рецидивирования *C. difficile*-ассоциированной диареи.

Доказана роль нарушений микробной экологии кишечника в развитии и прогрессировании заболеваний печени. Одним из наиболее вероятных путей является снижение колонизационной резистентности кишечника. Вследствие кишечного дисбиоза нарушается детоксикационная функция микрофлоры, увеличивается нагрузка на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. С другой стороны, нарушение процессов синтеза и экскреции желчи при хронических заболеваниях печени могут привести к количественному и качественному дисбалансу кишечной микрофлоры, замыкая порочный круг взаимоотягощающего влияния поражения печени и кишечника.

По данным многочисленных клинических исследований, метаболические нарушения в печени, ассоциированные с кишечным дисбиозом, включают как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза. Формирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) происходит под влиянием экзогенных (избыточного поступления в гепатоцит из кишечника жирных кислот, моно- и дисахаров) и эндогенных (повышения концентрации и нарушения окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, накопления в гепатоцитах триглицеридов, абсолютного или относительного дефицита апополипротеинов, компонентов комплемента) факторов риска. Изучение микробного спектра фекальной

микрофлоры у больных НАЖБП выявило существенное снижение процента *Bacteroidetes* и увеличение доли *C. coccoides*.

Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена повышением продукции жировой тканью провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли, увеличением концентрации свободных жирных кислот, обладающих прямым повреждающим эффектом на мембраны гепатоцитов с дальнейшей активацией процессов перекисидации липидов и образованием избыточных высокотоксичных ксенобиотиков.

Участие кишечной микрофлоры в формировании алкогольного повреждения печени осуществляется путем повышения кишечной проницаемости под влиянием ацетальдегида, образующегося в результате метаболизма алкоголя под действием грамотрицательных бактерий, подавления иммунного ответа организма и у усиления транслокации эндотоксина через кишечный эпителий. Белки, вступающие в реакцию с метаболитами алкоголя, также взаимодействуют с липопротеинлипазой и вызывают повреждение печени.

Дальнейшее прогрессирование гепатита в цирроз печени объясняется функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в ее повышенной проницаемости для макромолекул и бактерий с развитием бактериальной транслокации. Первоначальным звеном в данном механизме является СИБР. Грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, клебсиелла, энтерококки) обладают высокой способностью к транслокации ввиду их лучшей адгезии к клеточной стенке. Предрасполагающими факторами развития СИБР у больных циррозом печени являются нарушение моторики тонкой кишки, повышение кишечной проницаемости и замедление кишечного транзита. Отек слизистой кишечника на фоне портальной энтеропатии ведет к гипоксии, у усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование биоопленки из муцина и IgA. Нарушается местная и общая иммунная защита, в результате чего микроорганизмы поступают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, вызывая бактериэмию и эндотоксемию. Очевидна роль избыточной бактериальной пролиферации в кишечнике в развитии осложнений цирроза печени. По данным S. Jasmohan Bajai и соавт. (2012), у больных с циррозом печени значительно повышается количество *Enterobacteriaceae*, *Alcaligenaceae*, *Fusobacteriaceae* и уменьшается численность *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*. Выраженная эндотоксемия приводит к угнетению функциональной активности нейтрофилов, снижению продукции факторов системы комплемента, повышению проницаемости кишечного эпителия, что может стать причиной развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, подобных септических состояний. Интенсивное образование кишечной микрофлорой нейротоксических метаболитов (меркаптана, аммиака, фенолов, короткоцепочечных жирных кислот) обуславливает возникновение печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени.

В последние годы получены доказательства роли нарушений кишечного микробиома в канцерогенезе. По результатам исследования J. Ahn и соавт. (2013), микробиота больных колоректальным раком содержит значительно меньше видов бактерий, чем у здоровых лиц. Сравнительная населенность кишечника *Clostridium* у здоровых добровольцев составила 77,8%, а у пациентов с колоректальным раком — 68,6%. В то же время у больных с раком

кишечника отмечалось достоверно повышенное содержание *Fusobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. Также при сопоставительной оценке населенности бактерий типа *Firmicutes* авторами выявлено существенное снижение содержания *Clostridium* и *Coprococcus* в группе лиц с колоректальным раком по сравнению с контрольной группой. Именно данный вид бактерий ответственен за ферментативное превращение углеводов и пищевых волокон в бутират, который обладает противовоспалительной активностью и угнетает канцерогенез. Результаты исследования свидетельствуют о том, что дисбаланс микробного пейзажа является фактором риска развития колоректального рака.

Основными механизмами неопластической трансформации клеток хозяина являются синтез кишечными бактериями патологических метаболитов и продукция генотоксинов (токсических активных форм кислорода и реактивного азота), в результате которой нарушаются механизмы репарации клеточной ДНК и процессов апоптоза.

Обсуждается триггерная роль кишечной микрофлоры в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита (РА). В экспериментальной работе A. Go mez и соавт. (2012) продемонстрировано, что в кишечной микрофлоре генетически предрасположенных к РА мышей преобладали клостридиоподобные бактерии, а у РА-резистентных мышей — порфиромонады и бифидобактерии. В организме последних наблюдалась низкая активность воспаления в слизистой оболочке кишечника и периферической иммунной системе за счет продукции провоспалительных цитокинов и подавления пролиферации Т-клеток. Кроме того, мыши, резистентные к РА, имели динамическую кишечную микрофлору, которая изменялась в зависимости от пола и возраста, в то время как у генетически предрасположенных к РА мышей этого не прослеживалось. Выявлены различия в TNF17-регуляторном гене между мышами, восприимчивыми и резистентными к РА. Авторы пришли к выводу, что патогенные бактерии из семейства клостридий, нарушая микробный кишечный баланс, стимулируют каскад системных иммунных реакций, который у генетически предрасположенных лиц может привести к развитию РА.

Доказана связь видовых особенностей кишечной микрофлоры с ожирением и метаболическим синдромом. При исследовании фекальной микрофлоры у детей с ожирением было выявлено увеличение количества граммотрицательных бактерий и энтеробактерий, а также обратная корреляция между уровнем печеночных трансаминаз и количеством бифидобактерий. Наблюдение за младенцами, подвергшимися воздействию антибиотиков в первые 6 мес жизни, продемонстрировало увеличение на 20% склонности к полноте по сравнению с детьми, которых не лечили антибиотиками. Данный факт объясняется развитием антибиотикоассоциированного дисбиоза. У лиц, страдающих ожирением, нарушен видовой состав кишечной микробиоты в сторону увеличения содержания *Bacteroidetes* и снижения *Firmicutes*.

Очевидна функция кишечного дисбиоза в развитии атеросклероза. При этой патологии у 90% пациентов наблюдаются нарушения кишечной микрофлоры: избыточный бактериальный рост и транслокация флоры способствуют активации системного воспалительного ответа, патогенетически связанного с сердечной недостаточностью. Также у больных атеросклерозом чаще обнаруживается третий энтеротип, для которого характерно присутствие большого количества бактерий рода *Ruminococcus* и *Collinsella*, больше

генов, ответственных за синтез компонента бактериальной стенки пептидогликана — индуктора воспаления.

Обсуждается влияние микробиоты кишечника на функции мозга. В последнее время принято говорить о наличии в человеческом теле оси «кишечная микробиота — мозг», поскольку патогенная и условно-патогенная микрофлора синтезирует ряд нейротрансмиттеров, оказывающих непосредственное воздействие на состояние психического статуса организма и вызывающих отклонения в поведении индивида. В эксперименте на мышах доказано, что при дефиците нормальной кишечной микрофлоры наблюдались изменения в поведении (повышенная активность). У людей выявлено влияние на образ мышления, настроение, восприятие. Установлена связь с психическими заболеваниями — эпилепсией, аутизмом, шизофренией, депрессией. Микрофлора способна повышать риск возникновения неврологических расстройств и играет этиологическую роль в развитии иммунных нарушений при ряде демиелинизирующих заболеваний нервной системы. В частности, установлено наличие дисбиоза кишечника у большинства пациентов с энцефаломиелополирадикулоневритом (79,1%) и рассеянным склерозом (88,6%). Выявлена зависимость выраженности дисбиотических нарушений от тяжести этих заболеваний. Наличие у таких больных дисбиоза кишечника сопровождается более выраженными нарушениями в системе иммунитета, чем у больных с эубиозом. Нарастание тяжести дисбактериоза кишечника сопровождается более выраженным угнетением Т-клеточного звена и нарушением регуляторных процессов в системе иммунитета.

Подходы к коррекции дисбиоза

Многочисленные доказательства патогенетической роли нарушений микробного пейзажа кишечника в развитии различных заболеваний диктуют необходимость поиска механизмов коррекции дисбиотических изменений с целью профилактики развития и прогрессирования различной функциональной и органической патологии, а в ряде случаев — и полного ее излечения.

Следует помнить о том, что дисбиотические изменения всегда вторичны, поэтому поиск и коррекция основного заболевания в сочетании с таргетным воздействием на микробиоценоз кишечника являются определяющей стратегией терапии.

Одним из важных принципов коррекции кишечного дисбиоза является модификация диеты. Характер питания человека в значительной мере влияет на состав микробиоты. Преобладание в рационе белковой пищи способствует росту гнилостной микрофлоры, а избыточное потребление углеводов — росту бродильных бактерий. Поэтому в зависимости от типа диспепсии и основного заболевания в рационе больных с признаками гнилостной диспепсии следует уменьшить количество белковых продуктов с акцентом в рационе на крупы, овощи и фрукты в кулинарной обработке. При бродильной диспепсии у больных СРК доказанный эффект получен при соблюдении диеты с низким содержанием пищевых волокон (low-FODMAPs), при которой следует отдавать предпочтение продуктам с более низким содержанием фруктозы (цитрусовые, ягоды, бананы, виноград, нектарины, дыня, киви), лактозы (безлактозные молочные продукты, рисовое молоко, твердые сыры), фруктанов и галактанов (рис, кукуруза, картофель, тыква, салат, огурцы, сладкий перец, зеленая фасоль, помидоры, баклажаны), полиолов (сахар, глюкоза, аспартам, стевия и др.).

Одним из способов первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний и увеличения продолжительности жизни является массовое использование продуктов функционального питания, содержащих пре- или пробиотические компоненты (бифидо-, лактобактерии, инулин, олигосахара и др.). Одно из перспективных направлений — разработка на основе анализа микробиома конкретного человека персонализированных рационов питания для профилактики или лечения заболеваний.

Для нормализации микробного кишечного биоценоза используются пробиотики, пребиотики и симбиотики.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью организма хозяина. Препараты данной группы обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры за счет секреции антимикробных пептидов, ингибирования инвазии патогенных бактерий, блокады бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам, деконъюгации желчных кислот, снижения внутрипросветного pH и образования оксида азота. Пробиотики способствуют усилению барьерной функции кишечного эпителия за счет повышения продукции слизи и секреторного IgA, фосфорилирования белка плотных клеточных контактов и увеличения гликозилирования компонентов мембран. Важным биологическим эффектом пробиотиков является модуляция иммунного ответа макроорганизма. Они повышают продукцию антител и активность NK-клеток, модулируют апоптоз и экспрессию генов NK-к α и AP-1.

В состав пробиотиков входит анаэробная (бифидобактерии, энтерококки) и аэробная флора (лактобактерии) или их комбинация. При поражении тонкой кишки предпочтение следует отдавать аэробным препаратам, при дисбиотических изменениях в толстой кишке назначают препараты, содержащие преимущественно анаэробные штаммы.

Эффективность пробиотиков изучается при различных заболеваниях, однако на данный момент выраженный клинический эффект с точки зрения доказательной медицины получен для острого ротавирусного гастроэнтерита, антибиотикоассоциированной и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, СРК, неспецифического язвенного колита и диареи путешественников.

При острой вирусной диарее у детей доказанным эффектом (уровень доказательств Ia) обладают *L. rhamnosus* штамма GG и *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, у взрослых — *E. faecium* SF68.

Для превенции развития антибиотикоассоциированной и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи целесообразно использование пробиотиков на основе бактерий *L. rhamnosus* штамма GG; *Saccharomyces boulardii*, *E. faecium* SF68, *B. longum*, а также комбинированных препаратов *L. acidophilus* и *L. bulgaricus*, *Lactobacillus* и *B. longum*.

В профилактике развития диареи путешественников доказана эффективность штамма NA4, а также комбинации *L. acidophilus*, *L. Bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*.

Доказана высокая эффективность штаммов бактерий *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. в лечении больных СРК. В исследованиях, проведенных на небольших группах пациентов, продемонстрирована эффективность *E. faecium*, *L. plantarum*, а также комбинированных пробиотиков VSL#3 (*Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*), комбинации *L. acidophilus*, *L. plantarum* и

B. breve в купировании абдоминальной боли и диспепсической симптоматики.

Имеются доказательства высокой клинической эффективности *Bifidobacterium* spp., *E. coli* Nissle 1917 и *Lactobacillus* GG в поддержании ремиссии при легких и среднетяжелых формах неспецифического язвенного колита, а также использования высоких доз пробиотика V SL#3 для индукции ремиссии заболевания.

При проведении эрадикационной терапии у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом с целью повышения ее эффективности и снижения частоты побочных эффектов рекомендуются одновременный прием пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* и *S. boulardii* или комбинацию *L. acidophilus* с *Bifidobacterium lactis*.

Наряду с пробиотиками для восстановления эубиоза используются пребиотики — препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника (лактолоза, инулин, фруктоолигосахариды и др.).

С целью деконтаминации кишечника больным с избыточным ростом бактерий в тонкой кишке, при внекишечной транслокации кишечных бактерий, обнаружении условно-патогенной флоры в содержимом кишечника и наличием в нем воспалительного процесса перед назначением пробиотиков проводится антибактериальная терапия с использованием антибиотиков и кишечных антисептиков. Последним следует отдавать предпочтение, поскольку они не всасываются в желудочно-кишечном тракте и минимальным образом влияют на облигатную микрофлору.

Перспективным направлением коррекции дисбиотических нарушений является трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ). С момента проведения первой ТФМ в 1958 году до настоящего времени в мире выполнено более 5000 успешных процедур, продемонстрировавших высокую эффективность при тяжелой рецидивирующей инфекции *C. difficile*. Именно указанный вид терапии является единственным способом преодоления резистентности данного микроорганизма к действию антибиотиков и служит наиболее результативным терапевтическим подходом в случае неэффективности противомикробного лечения *C. difficile*-ассоциированной диареи.

Кроме того, в работах последних лет продемонстрирована эффективность данной методики при СРК, воспалительных заболеваниях кишечника, сахарном диабете и метаболическом синдроме, НАЖБП, онкологических заболеваниях ЖКТ, рассеянном склерозе, синдроме хронической усталости, идиопатической тромбоцитопении, аутоиммунных заболеваниях. Данный вид терапии на XXI Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе был признан одним из трех наиболее значимых достижений гастроэнтерологии в 2013 году.

На сегодняшний день роль кишечной микробиоты в сохранении здоровья человека, а также в формировании ряда функциональных и органических болезней неоспорима. Прогресс в молекулярной биологии и генетике сделал понятие механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма. Превенция нарушений кишечной микробиоты и восстановление эубиоза с помощью инновационных технологий позволят в будущем достичь революционного прорыва в лечении и профилактике развития и прогрессирования многих хронических неинфекционных заболеваний.