

## ВРАЧЕБНЫЙ ПРАКТИКУМ

# Дисбактериоз кишечника: взгляд на проблему

**Негативные внешние воздействия, патологические процессы в организме могут привести к дисбактериозу (ДБ) – нарушению нормального микробного пейзажа кишечника.**

В настоящее время нет единого термина для определения нормального состояния микробиоценоза кишечника. Некоторые авторы считают термин «дисбактериоз» достаточно узким и не отражающим нарушений состава других микроорганизмов, обитающих в кишечнике, – вирусов, грибов, простейших – и определяют такие изменения как дисбиоз. Зарубежные специалисты в своей практике используют термин «синдром избыточного бактериального роста» (СИБР), под которым подразумевают колебания видового состава микрофлоры тонкого кишечника [1-3].

ДБ – клинико-лабораторный синдром, характеризующийся количественными и качественными изменениями состава нормальной кишечной микрофлоры с клиническими проявлениями метаболических, иммунных и других нарушений. В том случае, когда изменения нормального микробного состава кишечника имеют преходящий характер и исчезают после устранения этиологического фактора, говорят о дисбактериальных реакциях [1-3].

### Вопросы этиологии и патогенеза ДБ

Среди основных причин развития ДБ кишечника выделяют стрессы, неблагоприятное воздействие окружающей среды, прием лекарственных препаратов (антибактериальных, гормональных, цитостатиков), заболевания желудочно-кишечного тракта, острые кишечные инфекции, нерациональное питание, нарушения иммунитета, оперативные вмешательства [4-6].

При ДБ наблюдаются уменьшение общего количества представителей нормальной микрофлоры (бифидобактерий, кишечной палочки, лактобактерий), изменения качественного и/или количественного состава бактерий (вплоть до исчезновения некоторых видов) или их обычной локализации, размножение условно-патогенных и появление патогенных микроорганизмов [2].

Кислотно-щелочное равновесие и моторика, целостность слизистой оболочки – ведущие факторы, участвующие в поддержании постоянства симбионтной микрофлоры кишечника. Благодаря наличию презептимального (слизь, IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub>, гликокаликс, низкомолекулярные кишечные метаболиты), эпителиального (апикальные клеточные мембраны, межклеточные соединения) и постэпителиального (фагоцитоз, иммунные реакции) защитных слизистых барьеров кишечника аутофлора не проникает во внутреннюю среду организма. Развитие бактериемии, септицемии и сепсиса при ДБ обусловлено повреждением эпителиоцитов бактериальными токсинами на фоне угнетения пролиферации клеток, которую обеспечивают сапрофитные кишечные микроорганизмы [1, 6].

Основные патогенетические механизмы ДБ кишечника связаны с повышенным синтезом органических кислот, которые влияют на увеличение осмолярности содержимого кишечника и снижают уровень pH в его просвете, что приводит к задержке жидкости; деконъюгацией и гидроксильрованием жирных кислот, усиливающих интестинальную секрецию воды и электролитов, оказывающих повреждающее воздействие на слизистую оболочку кишечника. Плазморея, т. е. выход компонентов плазмы крови в пристеночную зону слизистой оболочки кишечника, является основной реакцией микробного сообщества кишечника на изменение гомеостаза макроорганизма. Установлено также, что кишечные бактерии влияют на сенсорную функцию кишечника посредством конечных продуктов бактериального брожения, метаболизма, нейроэндокринных факторов и иммунных медиаторов. Бактериальные пептиды стимулируют энтеральную нервную систему и афферентную иннервацию, эндотоксины (липолисахариды) влияют на моторную функцию [3, 7].

### Роль кишечной микрофлоры

Кишечная микрофлора имеет большое значение в поддержании гомеостаза организма, принимает участие в пищеварении и различных биохимических реакциях. Индигенные и транзитные кишечные бактерии обеспечивают колонизационную резистентность организма – важную составляющую противомикробной защиты, которая выражается в формировании биопленки, предотвращающей адгезию чужеродных агентов; конкуренции за питательные субстраты, рецепторы адгезии; синтезе веществ, угнетающих рост патогенной флоры (органических кислот, перекисей, включая антибиотикоподобные соединения – колицины, лактолин, стрептоцид, низин, лизоцим); активации защитных механизмов макроорганизма (например, в увеличении скорости обновления клеток). Защита от вирусов связана с феноменом молекулярной мимикрии и наличием специальных рецепторов, которые улавливают и элиминируют вирусы [1, 2, 4, 6, 7].

В слизистой оболочке кишечника локализуется собственная лимфоидная ткань, которая является важной составной частью иммунной системы человека. Большинство иммунокомпетентных клеток (80%) находится в слизистой оболочке кишечника, 25% которой составляет иммунологически активная ткань. Регуляторные биологически активные вещества (простагландины, энкефалины, факторы роста, секретин, сульфидрилы) усиливают защитную функцию слизистого барьера кишечника [6].

Пищеварительная функция кишечной микрофлоры связана с регуляцией деятельности кишечника и утилизацией питательных веществ. Поступающие с пищей вещества расщепляются с помощью бактериальных полисахаридаз, гликозидаз, протеаз и пептидаз до олигомеров глюкозы и аминокислот. Некоторые составляющие пищи метаболизируются только под влиянием кишечной микрофлоры (например, целлюлозу и гемицеллюлозу может расщепить только амилотическая микрофлора). Продукты обмена амилотических бактерий – короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК – бутират, ацетат) – принимают важное участие в энергетическом обмене колоницитов.

Микрофлора участвует в синтезе витаминов С, К, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, РР, незаменимых аминокислот, гормонов и биологически активных веществ, разрушает пищеварительные ферменты, различные стеролы и стероиды (включая холестерин, деконъюгированные желчные кислоты, андрогены, эстрогены), нейтрализует токсические вещества и продукты обмена (нитраты, ксенобиотики, гистамин) [1, 2, 4, 6, 7].

Генетическая функция микробиоты заключается в обмене генами с клетками человека, в результате чего эпителиальные ткани приобретают бактериальные антигены. Кроме того, микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [2, 4].

### Состав нормальной микрофлоры кишечника

Кишечная микрофлора – сложная эволюционированная высокоорганизованная экологическая система, которая отражает состояние организма в различных условиях жизнедеятельности. В желудочно-кишечном тракте человека обитает наибольшее количество бактерий (до 100 трлн) и более 1200 видов вирусов. Общая масса кишечных микроорганизмов превышает 2,5 кг [5-7].

Применение современных молекулярно-генетических технологий позволило идентифицировать не известные ранее штаммы бактерий. По данным Национального института здоровья США, 10% клеток человеческого организма являются собственно человеческими клетками, 90% составляют бактерии, населяющие различные биотопы человека. Современные генетические методы исследования, в частности

анализ на гомологию секвенированных генов 16S рРНК пристеночной микрофлоры различных отделов желудочно-кишечного тракта, показал значительную вариабельность пристеночной и просветной микрофлоры, которая включает 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 ранее не были известны. При этом 80% новых таксонов – некультивируемые микроорганизмы. Большинство новых филоципов микроорганизмов относятся к родам Firmicutes и Bacteroides. Такие представители микробной матрицы, как Ruminococcus obeum, Eubacterium halii, Fusobacterium prausnitzii, Bifidobacterium adolescentis, обнаружены только у человека. Зарубежные специалисты активно занимаются расшифровкой генома бактерий кишечного биотопа. В настоящее время расшифровано около 3 млн генов, что в 150 раз больше, чем количество генов человека. Предполагается, что общее количество микробных генов в 100 раз превышает набор генов человека. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят выяснить, как влияют эти гены на развитие различных заболеваний [4-6].

Эндотрофная микрофлора кишечного биотопа человека подразделяется на облигатную (главную, резидентную, индигенную, аутохтонную), факультативную (сапрофитную и условно-патогенную) и транзитную [5-7].

Облигатная группа кишечных бактерий представлена анаэробами (пропионибактериями, пептострептококками) и аэробами (лактобактериями, энтерококками и эшерихиями); факультативная – сапрофитами (бактероидами, пептококками, стафилококками, стрептококками, бациллами, дрожжевыми грибами), аэробными и анаэробными бациллами; условно-патогенная – клебсиеллами, протеями, цитробактером, энтеробактером.

В зависимости от особенностей метаболизма кишечной микрофлоры выделяют протеолитическую, которая в большинстве своем является условно-патогенной (бактероиды, протей, эшерихии, клостридии), и амилотическую, которая преобладает в толстом кишечнике (бифидобактерии, лактобактерии) и поддерживает динамический баланс организма. Питательным субстратом для протеолитических бактерий являются продукты гидролиза белков, в итоге образующие токсичные вещества (аммиак, ароматические аминокислоты, эндогенные канцерогены, сульфиды), которые могут приводить к процессам гниения в кишечнике, воспалению, диарее, неоплазии. Амилотические сообщества микроорганизмов для своей жизнедеятельности используют в основном углеводы [2, 3, 6].

По локализации в кишечнике выделяют пристеночную и полостную микрофлору. Истадгезивность – свойство фиксироваться и колонизировать ткани – определяет транзитность или индигенность бактерий. Наряду с принадлежностью к группе патогенных или условно-патогенных микроорганизмов эта способность кишечной микрофлоры в значительной степени определяет характер взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом. Видовой состав и количество микрофлоры слизистой оболочки различных отделов кишечника, просвета кишечника и каловых масс отличается. Полостная микрофлора вариабельна по своему составу и концентрации, пристеночная – сравнительно стабильна. Как свидетельствуют результаты исследований, на состав кишечной микрофлоры генетические факторы оказывают большее влияние, чем характер питания. По мере приближения к дистальным отделам кишечника снижается парциальное давление кислорода и повышается pH среды, что обуславливает определенное расположение бактерий по длине кишечника – аэробов, факультативных анаэробов, строгих анаэробов. В нормальных условиях в кишечнике доминируют



анаэробные бактерии (90-95% всего состава): бифидобактерии, бактероиды, лактобациллы, фузобактерии, эубактерии, вейллонеллы, пептострептококки, клостридии [6, 7].

Микрофлора тонкого кишечника представлена грамположительными аэробными и факультативно-анаэробными бактериями (стрептококками, лактобациллами), локализующимися преимущественно пристеночно; общее количество которых составляет  $10^3$ - $10^4$  колониеобразующих единиц (КОЕ)/г кишечного содержимого. В дистальных отделах тонкой кишки концентрация микроорганизмов возрастает и составляет  $10^5$ - $10^9$  КОЕ/г кишечного содержимого, появляются анаэробные бактерии (энтеробактерии, бактероиды, бифидобактерии).

Наибольшая плотность микроорганизмов наблюдается в толстом кишечнике, что составляет  $10^{11}$ - $10^{12}$  КОЕ/г кишечного содержимого и около 1/3 сухой массы фекалий. В данном биотопе присутствуют бактероиды в количестве  $10^{10}$ - $10^{12}$  КОЕ/г, бифидобактерии – в  $10^8$ - $10^{10}$  КОЕ/г, энтерококки и клостридии –  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/г, лактобациллы – в  $10^6$ - $10^9$  КОЕ/г, кишечные палочки – в  $10^6$ - $10^8$  КОЕ/г, стрептококки и кандиды – в  $10^4$ - $10^5$  КОЕ/г, стафилококки – в  $10^2$ - $10^4$  КОЕ/г кишечного содержимого. При этом только 5-10% микрофлоры толстого кишечника составляют аэробы (эшерихии, энтерококки, стафилококки), различные виды условно-патогенных энтеробактерий (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации), неферментирующие бактерии (псевдомонады, ацинетобактер), дрожжеподобные грибы рода *Candida*, кишечные вирусы. Отличающиеся по своим анатомо-физиологическим и экологическим особенностям тонкий и толстый кишечник разделяются баугиниевой заслонкой, которая пропускает содержимое кишечника только в одном направлении и обеспечивает инокуляцию кишечной трубки в количествах, необходимых здоровому организму [3, 6, 7].

#### Клинические проявления

Клинические проявления ДБ кишечника разнообразны и подразделяются на местные (секреторную диарею, метеоризм, боль в животе) и общие, связанные с транслокацией кишечных микроорганизмов. Среди основных моторных нарушений кишечника выделяют гипермоторную дискинезию с диареей; гипомоторную дискинезию с запорами или интестинальной псевдообструкцией, сопровождающейся интенсивными болями в животе, тошнотой, рвотой, метеоризмом; спастической дискинезией толстого кишечника с запорами и абдоминальным синдромом [1, 3, 6].

В зависимости от топики дисбиотических нарушений выделяют ДБ тонкого (СИБР) и толстого кишечника. Поскольку в тонком кишечнике осуществляются процессы пищеварения и всасывания нутриентов, большее значение имеет нарушение состава симбиотной микрофлоры именно в тонком кишечнике [1, 3].

Развитие СИБР ассоциируется с патологическим бактериальным обсеменением тонкого кишечника, дефицитом витаминов, мальабсорбцией жиров и нарушением трофологического статуса. При этом количество микроорганизмов в 1 мл содержимого тонкого кишечника составляет  $>10^5$  бактерий, преимущественно за счет преобладания грамотрицательных анаэробных бактерий, включая *E. coli*, *Clostridium difficile*, бактерий семейства *Bacteroides*. Для СИБР характерна диарея, уменьшающаяся или исчезающая после 1-2 сут голодания, воспалительные и эрозивные изменения в слизистой оболочке кишки [1, 3, 6].

ДБ толстого кишечника в большинстве случаев протекает бессимптомно. Псевдомембранозный колит, ассоциированный с применением антибактериальных препаратов и токсинами, продуцируемыми *Clostridium difficile*, представляет собой одну из наиболее тяжелых патологий кишечника. Диарея с примесью крови и гноя в кале, боли в животе схваткообразного характера, гипертермия, лейкоцитоз – основные признаки псевдомембранозного колита. Возможно развитие тяжелых осложнений в виде перфорации кишечника, токсического мегаколона, сепсиса, обезвоживания с летальным исходом [1, 3].

Системные проявления ДБ – мезадениты, острые и хронические пиелонефриты с бактериурией, нефролитиаз, стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, печеночноклеточная дисфункция. Циркуляция в крови бактериальных токсинов может приводить к активации гуморальных иммунных реакций, развитию перекрестной иммунологической реактивности, что проявляется в виде полиартралгий,

реактивных артритов, миалгий, аллергических дерматозов, пищевой псевдоаллергии. Выявлена взаимосвязь ДБ с онкологической патологией, ожирением, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, мочекаменной болезнью, болезнью Альцгеймера, реакцией «трансплантат против хозяина», гиповитаминозом, нарушениями обмена микро- и макроэлементов. Например, сочетание СИБР с дивертикулезом тонкого кишечника,  $V_{12}$ -дефицитной анемией может приводить к периферической нейропатии, обусловленной дегенерацией клеток задних рогов спинного мозга [1, 6].

У пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (травмами, ожоговой болезнью), лиц пожилого возраста и новорожденных существует опасность развития эндогенных инфекций и эндотоксикозов ввиду массивной транслокации кишечных бактерий, что утяжеляет течение основного заболевания [1].

#### Диагностика ДБ

В целях диагностики ДБ применяют бактериологическое исследование аспирата или биоптата тощей кишки, желчи, кала; определение КЖК в аспирате из тощей кишки, по содержанию и спектру которых можно косвенно судить об избыточном размножении бактерий и их видовом составе; водородный дыхательный тест с глюкозой или лактулозой, дыхательные тесты с углеродными метками; копрологическое исследование. Назначение глюкозы или лактулозы внутрь приводит к возрастанию количества водорода в выдыхаемом воздухе, что отражает увеличение количества бактерий тонкого кишечника, перерабатывающих углеводы. Диагностика инфекции *Clostridium difficile* основывается на культуральном анализе и детекции токсинов А и В в кале [1, 3, 6, 7].

Бактериологическое исследование кала – наиболее распространенный метод, применяемый для диагностики ДБ. Преимущество этого метода состоит в идентификации патогенных микроорганизмов. Среди его основных недостатков выделяют трудность верификации анаэробных бактерий и оценки микрофлоры тонкого кишечника, частые ложноположительные или ложноотрицательные результаты. При ДБ толстого кишечника отсутствуют бифидобактерии и молочнокислые палочки или их количество значительно снижено, определяются условно-патогенные штаммы. Копрограмма позволяет косвенно судить о ДБ кишечника и определить тип диспепсии [1, 3, 6, 7].

Поскольку традиционные микробиологические методы не позволяют в полной мере изучить качественные и количественные характеристики микрофлоры человека, особенности взаимовлияния микроорганизмов и макроорганизма, популяционных взаимодействий микробных ассоциаций, большие надежды возлагаются на новые молекулярно-генетические технологии, результатом применения которых стало появление метагеномики, метапротеомики и метаболома человека [5].

Широкое применение в клинической практике нашли хроматографические методы дифференциации микроорганизмов – газожидкостная, ионообменная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, а также метод ПЦР. Перспективно применение метода газожидкостной хроматографии, основанного на определении КЖК, который позволяет оценить состояние индигенной микрофлоры. На основании полученных данных создан метаболический паспорт при зубиозе кишечника [3, 7].

#### Коррекция ДБ

При коррекции нарушений микрофлоры кишечника следует помнить о вторичности ДБ. Выявление причины и лечение основного заболевания, восстановление нормального состава кишечных бактерий и процессов пищеварения и всасывания – ведущие принципы устранения дисбиотических нарушений. Кроме того, важны минимизация хронического стресса, рациональное питание [1, 2, 4, 6, 7].

Диетические рекомендации определяются типом диспепсии, характером двигательных нарушений кишечника с учетом основного заболевания. Например, чрезмерное потребление белка с пищей создает благоприятные условия для роста гнилостной микрофлоры, углеводов – броидильной. При броидильной диспепсии ограничивают употребление овощей, фруктов, растительной клетчатки, молока. При гнилостной диспепсии в период обострения рекомендуется включение в рацион питания овощей и фруктов, подвергшихся кулинарной обработке. Важной составляющей терапии ДБ является функциональное

питание с учетом преобладающих микробных ассоциаций в кишечнике. Продукты функционального питания содержат преимущественно пре- или пробиотики (инулин, олигосахара, бифидо-, лактобактерии) и оказывают оздоравливающее влияние на организм [4, 6].

Для целенаправленной коррекции микрофлоры кишечника применяют про-, пре-, синбиотики и антибактериальные препараты [3, 4, 6, 7].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые оказывают прямое антагонистическое действие на патогенную и условно-патогенную микрофлору. Они стимулируют рост облигатной микрофлоры, повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек, способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника, улучшению пищеварения и синтеза витаминов, активируют иммунную систему макроорганизма посредством «хоминг-эффекта», в результате которого в слизистых оболочках организма, включая желудочно-кишечный тракт, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA [4, 6, 7].

Пробиотики делят на монокомпонентные (содержащие один вид микроорганизмов), поликомпонентные (содержащие более одного вида флоры в одном препарате) и комбинированные (синбиотики), в состав которых входят также пребиотики и другие биокомпоненты (факторы роста, размножения, питания, адгезии). Основные клинические показания для назначения пробиотиков – диарея, проявления броидильной и гнилостной диспепсии, абдоминального синдрома. С позиций доказательной медицины установлена эффективность пробиотиков при антибиотикоассоциированной диарее, *C. difficile*-ассоциированной диарее, острых кишечных инфекциях и диарее путешественников, воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме раздраженного кишечника. Так, бифидосодержащие, монокомпонентные препараты применяются в целях повышения неспецифической резистентности организма, стимуляции функциональной деятельности пищеварительной системы, для профилактики госпитальных инфекций в лечебных учреждениях. Эффективность лечения пробиотиками оценивают по таким признакам: нормализация стула, исчезновение лабораторных проявлений мальабсорбции, уменьшение метеоризма и болей в животе [2, 3, 5].

Пребиотики (лактuloза, пищевые волокна) – препараты, которые создают среду обитания для роста микрофлоры кишечника. Лактулоза назначается при ДБ с запорами по 15-30 мл, при нормальном стуле – по 5-10 мл 1 р/сут. Рекомендуется сочетать применение пребиотиков с антимикробными препаратами и пробиотиками. Продолжительность назначения про- и пребиотиков – 2-3 мес [3, 4, 6].

Сегодня в терапии ДБ деконтаминации кишечника отводится одно из ведущих мест. С этой целью применяют антибактериальные препараты, кишечные антисептики и лечебные бактериофаги. Выбор антимикробных средств зависит от локализации дисбиотических нарушений и преобладающего вида микроорганизма. В случае СИБР и транслокации бактерий за пределами кишечника предпочтение отдают препаратам, которые всасываются кишечником, при нарушении микрофлоры толстой кишки – тем, которые не всасываются. Антибиотики назначают перорально, длительность их приема 5-7 дней. Возможно курсовое назначение антимикробных средств с последующим назначением пробиотиков. Целесообразно одновременно назначать кишечные адсорбенты (буферные антациды, белую глину), ферментные препараты и витамины группы В [4-6].

#### Литература

1. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Дисбиоз кишечника и его лечение // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 6. – С. 41-46.
2. Конев Ю.В. Нарушение микробиоценоза кишечника и его лечение // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 7. – С. 34-38.
3. Шульпекова Ю.О. Патологические изменения состава кишечной микрофлоры: клинические варианты и возможности лечения // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 12. – С. 33-38.
4. Костокевич О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза // Русск. мед. журн. – 2011. – № 5. – Т. 19. – С. 304-308.
5. Гриневич В.Б., Захаренко С.М., Осипов Г.А. Принципы коррекции дисбиозов кишечника // Лечащий врач. – 2008. – № 6 <http://www.lvrach.ru/2008/06/5391076/>
6. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Казарина А.В. и соавт. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии // Русск. мед. журн. – 2008. – № 2. Т. 10. – С. 41-46.
7. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // Русск. мед. журн. – 2011. – № 17. – Т. 19. – С. 1057-1060.

Подготовила **Наталья Пятница-Горпинченко**