

# Комплексная терапия нарушений микробиоценоза кишечника: последние достижения

**3-4** апреля на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев) состоялась XVI Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины. Ее организаторами стали сотрудники кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, в качестве научного руководителя школы выступила заведующая кафедрой, главный гастроэнтеролог МЗ Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко. В первый день работы школы обсуждались актуальные проблемы терапии гастроэнтерологических пациентов, анализировались свойства препаратов, широко используемых в гастроэнтерологии. Ведущие отечественные специалисты, представители научных школ Украины представили доклады, посвященные заявленной тематике мероприятия. На следующий день под руководством профессора П. Малфертайнера (Германия) был проведен последипломный образовательный курс Европейской ассоциации гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN) «Микрофлора кишечника у здоровых и больных», в рамках которого выступили лекторы из Италии, Германии, Сербии и Австрии.



**Профессор Т. Милосавлевич** (Сербия) охарактеризовал влияние антибиотиков на состояние кишечной микрофлоры.

— Когда речь заходит о долгосрочном эффекте противомикробной терапии, пристальное внимание обычно уделяют проблеме развития антибиотикорезистентности. В основе этой глобальной

проблемы здравоохранения лежит множество причин, начиная от современных технологий пищевой промышленности, в которой повсеместно используются антибиотики, и заканчивая нерациональным применением противомикробных препаратов в медицине. Следует отметить, что, по современным представлениям, именно желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является резервуаром антибиотикорезистентности в человеческом организме.

Нерациональное использование антибиотиков является основным фактором развития резистентности. Эту группу препаратов следует применять строго по показаниям. Важным условием предотвращения резистентности является прохождение полного курса лечения даже в случае раннего выздоровления. Механизмами развития резистентности являются инактивация ферментов, применяющихся в антибактериальных препаратах, модификация цели антибиотика, развитие иммунитета к действию антибиотика либо эффлюкс.

Развитию резистентности также способствуют многие глобальные недостатки в системе здравоохранения. Таковыми являются, например, отсутствие всеобъемлющего скоординированного реагирования, слабые либо отсутствующие системы мониторинга антибиотикорезистентности, неадекватное снабжение медикаментами, нецелевое использование противомикробных препаратов (в т. ч. в животноводстве), а также недостаточный контроль профилактики инфекций, ненадлежащие диагностические мероприятия.

Краткосрочные последствия антибиотикотерапии заключаются в тяжелых изменениях уже через неделю лечения. При этом происходит снижение бактериального разнообразия в микробиоме как глотки, так и кишечника. Долгосрочные последствия нередко выражаются в сохранении нарушений состава микрофлоры на протяжении 4 лет после лечения антибиотиками (С. Jarnberg et al., 2010).

На сегодня микробиом кишечника рассматривается как резервуар генов антибиотикорезистентности. Кишечник может быть источником генов резистентности к аминогликозидам и бета-лактамам даже в отсутствие недавней экспозиции антибиотиками (Fouhy et al., 2014). Таким образом, дальнейшая работа исследователей должна быть направлена на оптимизацию антибиотикотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента и возможных краткосрочных и долгосрочных последствий применения противомикробных препаратов.



**Профессор А. Гасбаррини** (Италия) описал современные достижения в методике трансплантации кишечной микрофлоры (ТКМ).

— Методика ТКМ представляет собой введение фекальной суспензии, полученной от здорового донора, в ЖКТ больного. Еще несколько десятилетий назад эта методика рассматривалась как формат нетрадиционной медицины. На сегодня множество исследований демонстрируют эффективность ТКМ в терапии различных патологических нарушений со стороны ЖКТ.

ТКМ почти полвека успешно используется в терапии инфекции *Clostridium difficile*. С 1958 г. более 600 пациентов с псевдомембранозным колитом прошли процедуру ТКМ, при этом успешной она была примерно в 95% случаев. В настоящее время в связи с ростом количества резистентных штаммов *C. difficile*, а также с учетом признания активной роли микрофлоры ЖКТ в патогенезе гастроэнтерологических заболеваний актуальность ТКМ в клинической практике повышается. В случае неэффективности противомикробной терапии инфекции *C. difficile* ТКМ-методика может применяться как последняя действенная терапевтическая опция. Кроме того, данная методика оправдана в случае воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника (СРК), других воспалительных/аутоиммунных заболеваний, патологии печени, сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома, онкологических заболеваний ЖКТ, неврологических и психиатрических расстройств.

До настоящего времени открытым остается вопрос об определении оптимального донора кишечной микрофлоры. Для трансплантации можно использовать микрофлору близкого родственника пациента либо анонимного донора. Несмотря на жесткие требования, связанные с риском передачи инфекции или генетических факторов развития тяжелых заболеваний, недостатка в донорах кишечной микрофлоры не наблюдается (J.S. Vakken et al., 2011). Процедура ТКМ не представляет большой сложности. В зависимости от требуемой области колонизации ЖКТ используются следующие методы введения кишечной микрофлоры: гастроскопия, колоноскопия, самостоятельная клизма, а также введение с помощью назогастрального зонда.

Несмотря на множество нерешенных методологических вопросов, таких как выбор донора, условия хранения и оптимального пути введения микрофлоры, ТКМ успешно используется при различных гастроэнтерологических патологиях, а в случае инфекции *C. difficile*, резистентной к антибиотикам, является наиболее эффективной терапевтической опцией.

**Заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, член-корреспондент**



**НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Н.В. Харченко** рассказала о роли про- и пребиотиков в комплексном лечении пациентов с нарушениями биоценоза кишечника.

— Опираясь на последние научные достижения, микрофлору кишечника можно назвать отдельным органом, который агрессивен к чужеродным микроорганизмам. Микрофлора кишечника ведет постоянную борьбу за место в биотопах слизистой оболочки кишечника. Нарушение внутренней экологии человеческого организма наблюдается при самых различных заболеваниях, а восстановление биоценоза кишечника является сложным многоэтапным процессом.

Основным методом коррекции биоценоза кишечника является обеспечение благоприятных условий для жизни микрофлоры: диетотерапия, оптимизация процессов пищеварения, восстановление слизистой оболочки кишечника, назначение пре- и пробиотиков. Диетотерапия должна обеспечить соответствие рациона функциональным возможностям организма при сохранении полноценности питания. Следует также учитывать качество потребляемых продуктов, поскольку в пищевой промышленности повсеместно используются антибиотики и другие вещества, оказывающие негативное влияние на микрофлору.

Про- и пребиотики занимают важное место в терапии дисбиоза. В комплексном лечении дисбиоза I ст. используются пребиотики. Эти вещества не перевариваются кишечными соками, но подвергаются микробной ферментации и селективно стимулируют рост и активность представителей нормальной микрофлоры кишечника (J. Balongue et al., 1997; А.В. Маев и соавт., 2010). При дисбиозе II-III ст. в комплексную терапию включают различные виды пробиотиков в зависимости от данных бактериограммы пациента. Пробиотики обладают широким спектром свойств и способны благоприятно воздействовать на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса при различных гастроэнтерологических заболеваниях (M.L. Ritchie et al., 2012).

Клиницистам следует понимать, что успешного восстановления биоценоза кишечника можно добиться лишь при использовании комплексного многоэтапного подхода, который должен быть адаптирован с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Заключительный доклад **профессора А. Гасбаррини** был посвящен роли *Vacillus clausii* в модуляции микрофлоры кишечника.

— Сегодня существуют широкие возможности для модуляции микрофлоры кишечника при различных гастроэнтерологических патологических состояниях. Базовым фактором успешного восстановления кишечной микрофлоры является рациональное питание. Поступление с пищей необходимого количества калорий, витаминов и минералов благотворно влияет на качественный состав кишечной микрофлоры. Имеет значение также необходимость устранения факторов, которые способствуют нарушению состава микрофлоры: СД, эндокринных заболеваний, связанной с нарушением моторики кишечника патологии. В некоторых клинических случаях необходимо хирургическое вмешательство или применение прокинетики. Не следует забывать и о том, что использование в течение длительного времени таких медикаментов, как ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, иммунодепрессанты и антидепрессанты, негативно влияет на состояние микрофлоры кишечника. Необходимым условием восстановления кишечной микрофлоры часто является прекращение приема указанных лекарственных средств.

Одним из эффективных методов модуляции кишечной флоры являются противомикробные препараты.



Они могут применяться в целях восстановления нормальной микрофлоры кишечника для эрадикации специфических видов микроорганизмов (*Helicobacter pylori*, *Yersinia*, *Shigella*, токсических штаммов *E. coli*). Антибактериальная терапия может применяться при дивертикулезе кишечника, осложнениях цирроза печени (печеночной энцефалопатии, первичном билирном циррозе), избыточном росте бактерий кишечника, СРК, воспалительных заболеваниях кишечника. Вместе с тем назначение антибиотиков приводит к подавлению полезной микрофлоры кишечника. Так, системное назначение некоторых антибактериальных препаратов приводит к значительному снижению популяции бифидобактерий и увеличению популяции энтеробактерий. Системное назначение большинства современных антибиотиков приводит к развитию антибиотикорезистентности микроорганизмов кишечника, в т. ч. повышает количество резистентных штаммов *S. difficile*. Избыточный рост патогенных микроорганизмов, связанный с приемом противомикробных препаратов, грозит развитием острых кишечных инфекций. Рост популяций бактерий и синтез короткоцепочечных жирных кислот способствуют развитию функциональной диареи. Из этого следует, что хотя антибиотики и являются действенным методом модуляции микрофлоры кишечника, применять их следует с большой осторожностью.

Отличной альтернативой антибиотикотерапии при нарушении состава микрофлоры кишечника являются биотерапевтические подходы: назначение пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков, симбиотиков, функциональных пищевых продуктов, проведение ТКМ. Пробиотики в данном случае следует рассматривать как микроорганизмы, способные продуцировать антибактериальные химические соединения и бороться против патогенных микроорганизмов в кишечнике. Эта группа препаратов создает благоприятные условия для полезной микрофлоры еще и посредством вытеснения патогенных микроорганизмов. К пробиотикам относятся лактобациллы, некоторые виды грамположительных кокков, грамотрицательных и грамположительных бацилл, бифидобактерий и дрожжей.

Пробиотики могут использоваться как антибактериальная терапия при таких дигестивных и экстрадигестивных заболеваниях, как инфекционная диарея, инфекция *H. pylori*, *S. difficile*, а также при антибиотикассоциированных побочных эффектах со стороны ЖКТ, СРК, избыточном росте бактерий в кишечнике. Использование пробиотиков при таких состояниях, как воспалительные заболевания кишечника, непереносимость пищевых продуктов, аллергии, онкологические заболевания ЖКТ, патологии печени, ожирение, СД, рассеянный склероз, аффективные расстройства и др., должно быть подтверждено.

К использованию пробиотиков нужно подходить так же, как и к терапии любой другой группой препаратов. Выбор оптимального пробиотика в конкретном случае – непростая задача для клиницистов. Он должен быть основан в первую очередь на понимании механизма действия каждого вида пробиотика. Кроме того, при выборе пробиотика следует учитывать состав патогенной и непатогенной микрофлоры у конкретного пациента, информацию об оптимальной дозировке препарата и его безопасности. Каждый вид пробиотика обладает своим механизмом действия. Ошибочно мнение о том, что определенный вид пробиотика может быть использован как универсальный препарат при широком спектре заболеваний ЖКТ. В действительности каждый вид пробиотика обладает специфическими свойствами и дол-

жен назначаться в строго определенных клинических случаях в соответствии с индивидуальными особенностями конкретного пациента. Выбор оптимального пробиотика основывается прежде всего на том, какие именно аспекты функционирования ЖКТ должны быть подвергнуты модуляции.

Пробиотики применяются человечеством в той или иной форме более 100 лет. Тем не менее до сих пор существуют опасения по поводу безопасности некоторых штаммов. Так, за последние 20 лет были зафиксированы случаи сепсиса, лактобактериального эндокардита, бактериемии, фунгемии и непредсказуемой иммунной модуляции после применения некоторых видов пробиотиков. Важным аспектом безопасности является невозможность передачи антибиотикорезистентности пробиотика патогенным микроорганизмам. В случае плазмидного типа резистентности существует высокий риск передачи резистентности, при хромосомном типе резистентности такой риск отсутствует (P. Courvalin, 2006).

Хотя пробиотики применяются для профилактики и лечения множества заболеваний, существует ряд нерешенных вопросов, которые требуют дальнейшего изучения. К ним, в частности, относятся механизм действия каждого штамма пробиотика, оптимальная доза препарата, длительность применения, селекция или комбинации штаммов, а также реальный профиль безопасности и устойчивости.

На фармацевтическом рынке с 1958 г. представлен спорообразующий пробиотик *Vacillus clausii*, который в течение длительного периода времени демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения в клинической практике. Таксономическая идентификация *V. clausii* была ратифицирована в Институте Пастера (г. Париж, Франция). На сегодняшний день полностью определен порядок генома референс-штамма *V. clausii*. *V. clausii* – алкалофильные грамположительные бактерии, которые встречаются в кишечнике человека в небольших концентрациях и являются одним из благоприятных факторов для нормального баланса полезной микрофлоры ЖКТ. Важной особенностью этого микроорганизма является его способность к образованию спор, которые устойчивы к действию неблагоприятных физических и химических факторов.

*V. clausii* усиливает иммунологическую активность кишечника. Однако следует отметить, что в связи с указанным свойством штамма *V. clausii* не следует назначать пациентам с аутоиммунными заболеваниями (например, с ревматоидным артритом). Кроме того, *V. clausii* оказывает противовоспалительное действие, продуцирует субстанции, обладающие прямым противомикробным действием, синтезирует ряд ферментов, тем самым стимулирует процессы пищеварения, а также способствует продукции витаминов.

Споры *V. clausii* способны размножаться после экспозиции в кислом желудочном содержимом, расти в присутствии желчи и в условиях недостаточного количества кислорода и высоких температур, сохраняя все свои пробиотические свойства. Кроме того, штаммам *V. clausii* искусственно было придано свойство устойчивости к антибиотикам вследствие включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, что позволяет сохранять все присущие им пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами.

Вегетативные формы *V. clausii* не колонизируют кишечник, они самостоятельно элиминируются в срок до 1 мес, что подтверждает высокий профиль безопасности препарата. В ходе лабораторных исследований было доказано, что благодаря хромосомному типу резистентности *V. clausii*

не передает антибиотикорезистентность патогенным микроорганизмам. *V. clausii* может выделять постбиотики, которые противодействуют патогенным микроорганизмам. Антибактериальное действие *V. clausii* заключается в продукции клаузина, лантибиотика типа А, который взаимодействует с липидным промежуточным соединением в биосинтезе полимеров стенок бактериальных клеток. Лантибиотики – класс бактериоцинов, которые способствуют бактериальному лизису (Bouhss et al., 2009). *V. clausii* оказывает прямое противомикробное действие в отношении некоторых штаммов *S. difficile*, *S. perfringens*, *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus* (Hoyle, 2012). Кроме того, для *V. clausii* показаны хорошие результаты при изучении эффективности при аденовирусных и ротавирусных диареях. *V. clausii* также обладает противовоспалительными свойствами.

Сравнительный секретомный анализ 4 изогенных штаммов пробиотика *V. clausii* показал дифференциальную экспрессию протеинов с выраженной пробиотической активностью, что свидетельствует о специфических полезных свойствах каждого штамма. В ходе секретомного анализа был выделен ряд химических соединений, которые обуславливают пробиотические свойства штаммов *V. clausii*. Благодаря такому соединению, как альфа-энолаза, устраняются энтеропатогенные бактерии путем конкуренции *V. clausii* за участки связывания со слизистой оболочкой кишечника. Дегидролипоамид дегидрогеназа обеспечивает транспорт жидкости внутрь и наружу клетки. Белок GroE1 связывается со слизистым секретом и эпителиальными клетками кишечника. Фрагеллин активизирует противовоспалительные гены клеток кишечника. Ферменты каталаза, манганпероксидаза и 2-цис-пероксиредоксин принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях. ABC-транспортеры способствуют усваиванию питательных веществ, хемотаксису, антибиотико- и фунгирезистентности, которая имеет существенную медицинскую актуальность. Ацетилмурамоил-L-аланин-амидаза катализирует циркуляцию и деградиацию пептидогликана (Lippolis et al., 2013).

*V. clausii* может использоваться в комплексной терапии различных гастроэнтерологических заболеваний. У детей с острой аденовирусной/ротавирусной диареей применение *V. clausii* обеспечивает более быструю эрадикацию инфекционного агента, ускорение восстановления здоровой кишечной экофлоры и массы тела (Arzese et al., 2002). При антибиотикассоциированной диарее препарат снижает частоту симптоматики на протяжении 1 нед приема антибактериальных препаратов (Nista, Gasbarrini, 2004). Как споры, так и клетки *V. clausii* способны к адгезии на стенках кишечника, где в дальнейшем продуцируют антимикробные вещества и проявляют иммуномодулирующую деятельность, что обеспечивает эффективность препарата при синдроме избыточного роста бактерий в кишечнике. Эффективность *V. clausii* в данном случае сравнима с соответствующим показателем таких препаратов, как лево-флоксацин и нитроимидазолы (Lauritano, Gasbarrini et al., 2009).

Учитывая вышеперечисленные характеристики *V. clausii*, можно утверждать, что этот пробиотик может быть успешно использован для снижения частоты развития антибиотикассоциированной диареи, профилактики и лечения инфекционной диареи, СРК, лечения инфекции *H. pylori*, а также для сохранения ремиссии инфекционных кишечных заболеваний.

Подготовил Игорь Кравченко

