

Влияние трансплантации кишечной микрофлоры на функцию кишечника

Трансплантация кишечной микрофлоры (ТКМ) – метод доставки фекальных микроорганизмов от здорового донора к пациенту с кишечной инфекцией *Clostridium difficile*. Методика ТКМ применяется с 1950-х гг., успешна в 90% случаев, однако точные механизмы ее действия остаются не выясненными. Целью исследования, проведенного в Мичиганском университете (США), было выяснить влияние ТКМ на качественный состав кишечной микрофлоры реципиента и функцию кишечника.

В ходе исследования для изучения состава и структуры фекальной микрофлоры 14 реципиентов перед проведением трансплантации и через 2-4 нед после использовался метод геномного секвенирования. Было также проведено сравнение образцов фекальной микрофлоры 10 реципиентов, полученных до и после трансплантации, с образцами фекальной микрофлоры их доноров. В анамнезе у всех пациентов имели место как минимум 2 рецидива инфекции *Clostridium difficile* после неуспешной антибиотикотерапии первичного эпизода.

После проведения сравнительных анализов были обнаружены значительные отличия во всех образцах фекальной микрофлоры. Однако для образцов, взятых после ТКМ, было характерно наибольшее сходство с образцами доноров, что говорило о частичном восстановлении разнообразия полезной микрофлоры после трансплантации. Несмотря на то что экосистема кишечника реципиентов после ТКМ не была столь надежной, как у доноров, отмечались снижение количества патогенных *Proteobacteria* и рост численности *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые в норме присутствуют в кишечнике здоровых людей. В образцах, взятых перед трансплантацией, отмечалось изменение некоторых важных метаболических механизмов. Так, процессы синтеза аминокислот и углеводов в этих образцах были значительно снижены.

Дальнейшее изучение конкретных микроорганизмов, которые способствуют устойчивости нормального кишечного микробиома, должны помочь в разработке новых подходов к лечению инфекции *Clostridium difficile*.

Seekatz A.M. et al. Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation. *mBio*, 5:3 May/June 2014

Связь антагонистов ФНО и риска развития онкопатологии при лечении воспалительных заболеваний кишечника

Антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО) успешно используются в терапии ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника. Несмотря на очевидные терапевтические преимущества, потенциальные побочные эффекты этих препаратов, связанные с подавлением ФНО, должны быть подробно изучены. Для выяснения побочных эффектов подобной терапии необходимы достаточно длительные наблюдательные исследования. Целью одного из таких исследований, проведенного в Дании, было выяснить влияние лечения антагонистами ФНО на риск развития онкологических заболеваний.

В рамках исследования была проведена оценка уровня онкологической заболеваемости среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших терапию антагонистами ФНО. В общей сложности наблюдали 56 146 пациентов в возрасте от ≥15 лет, проходивших лечение в связи с воспалительными заболеваниями кишечника в период с 1999 по 2012 год, из них 4553 получали терапию антагонистами ФНО.

Среди пациентов, которые не получали терапию, у 3465 (6,7%) развились онкологические заболевания. Среди пациентов, которым назначались антагонисты ФНО, онкопатология была обнаружена у 81 (1,8%). Результаты исследования демонстрируют, что воздействие антагонистов ФНО не связано с повышением риска возникновения рака. Кроме того, в исследуемой группе не было обнаружено существенного превалирования локализованных онкологических процессов. Тем не менее в связи с ограниченными временными рамками исследования нельзя исключить повышение риска локализованной малигнизации в долгосрочной перспективе при накоплении дозы антагонистов ФНО.

Andersen N.N. et al. Association Between Tumor Necrosis Factor- α Antagonists and Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*, 2014; 311 (23): 2406.

Изменения состава микрофлоры кишечника при болезни Крона

Болезнь Крона – хроническое неспецифическое гранулематозное воспаление желудочно-кишечного тракта, которое может поражать все его отделы. Этиология и патогенез данного состояния до настоящего времени остаются неизвестными. В связи с этим было предпринято исследование, целью которого стало изучение роли микрофлоры кишечника и ее метаболитов в патогенезе болезни Крона. Испытание проводилось в 29 гастроэнтерологических центрах США.

Для анализа качественного состава микрофлоры и ее метаболитов была проведена биопсия в разных участках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с впервые выявленной болезнью Крона (n=447) и у здоровых добровольцев (n=221). Методы исследования были верифицированы с помощью биопсии у дополнительных участников. В общей сложности было собрано 1742 образца у пациентов взрослого и детского возраста с болезнью Крона.

В образцах биопсии пациентов с болезнью Крона обнаружилось нарушение в микробном балансе. Так, отмечались превалирование патогенных бактерий и снижение количества полезной симбиотической микрофлоры. При этом результаты биопсии в разных отделах кишечника при болезни Крона почти не отличались. По мнению исследователей, биопсия слизистой оболочки ректального отдела ЖКТ может использоваться как достаточно точный и малоинвазивный метод диагностики болезни Крона независимо от локализации воспалительного процесса.

Gevers D. et al. The treatment-naïve microbiome in new onset Crohn's Disease. *Cell Host & Microbe*, March 2014.

Воспалительные заболевания кишечника и риск сердечной недостаточности

В предыдущих исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь между хроническими воспалительными заболеваниями, таким как псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, и риском развития сердечно-сосудистой патологии. Целью исследования было изучить влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития сердечной недостаточности, а также выяснить, повышается ли такой риск при обострениях заболевания.

Исследователи использовали данные 5 436 647 граждан Дании в возрасте ≥18 лет, у которых в анамнезе отсутствовали воспалительные заболевания кишечника и сердечная недостаточность. В период с 1997 по 2011 год язвенный колит и болезнь Крона развились у 23 681 пациента, из которых 553 были госпитализированы с сердечной недостаточностью в течение дальнейшего периода наблюдения. Доля госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника сравнивалась с соответствующим показателем для здоровых пациентов с коррекцией на возраст и пол. На основании данных о госпитализации и назначении глюкокортикоидов проводился мониторинг активности патологических процессов в кишечнике (обострение, персистенция или ремиссия). Обострение заболевания определялось при назначении глюкокортикоидов или госпитализации после периода ремиссии. Персистенция определялась при длительной терапии и многократных госпитализациях.

Результаты исследования показали, что по сравнению со здоровой популяцией у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью возрос на 37% в течение всего периода наблюдения. В периоды ремиссии заболевания повышения риска не наблюдалось, однако в периоды активности патологического процесса риск развития сердечной недостаточности увеличивался более чем в 2 раза. Так, при обострении основной патологии риск возрастал в 2,5 раза, а во время персистенции – в 2,7. Важно отметить, что значительное повышение риска наблюдалось у пациентов как пожилого, так и молодого возраста.

Известно, что воспалительные заболевания кишечника могут способствовать развитию дерматологических, гепатологических, офтальмологических нарушений и патологии опорно-двигательного аппарата. По мнению исследователей, гастроэнтерологам и врачам других специальностей при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ следует также принимать во внимание повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

На основании результатов исследования можно сделать вывод, что эффективная терапия воспалительных заболеваний кишечника, направленная на снижение длительности и количества обострений, способна значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

European Society of Cardiology. 2014, May 18. Heart failure hospitalization more than doubles in IBD flares. *ScienceDaily*. Retrieved June 20, 2014

Влияние палеодиеты на метаболизм и функцию микрофлоры кишечника

Пищеварительная система человека, включая микробиом кишечника, в процессе эволюции адаптировалась к низкоэнергетическому рациону с высоким содержанием пищевых волокон. Однако для современной т. н. западной диеты характерны высокое содержание жиров и углеводов и низкое количество пищевых волокон. Одна из гипотез, которая объясняет высокий уровень распространенности ожирения в наше время, основана на том, что механизмы подавления аппетита тесно связаны с т. н. палеодиетой, богатой пищевыми волокнами. В процессе ферментации пищевых волокон кишечная микрофлора вырабатывает большое количество короткоцепочечных жирных кислот, присутствие которых, в свою очередь, запускает синтез пептидных гормонов, подавляющих аппетит (пептида YY – PYY; глюкагоноподобного пептида-1). Таким образом, палеодиета гипотетически должна приводить к снижению аппетита и риска развития ожирения.

Исследователи из Имперского колледжа г. Лондона (Великобритания) изучали влияние количества пищевых волокон в рационе на уровень короткоцепочечных жирных кислот. Был проведен анализ образцов фекальной микрофлоры троих вегетарианцев. Кроме того, в ходе исследования использовались образцы фекальной микрофлоры гелад – редкого вида приматов, которые питаются преимущественно растительной пищей. После контрольного забора образцов участники эксперимента были переведены либо на рацион с высоким содержанием пищевых волокон, либо на высокоуглеводную диету (картофель).

Анализ фекальной микрофлоры после перехода на новый тип питания привел к неожиданным результатам. Как у животных, так и у людей, которые получали, рацион богатый углеводами, наблюдалось наиболее высокое содержание короткоцепочечных жирных кислот в образцах фекальной микрофлоры. Трансплантация фекальной микрофлоры от людей и животных в кишечник мыши приводила к высвобождению PYY и подавлению аппетита. Наиболее высокий уровень PYY наблюдался у мышей, которым была проведена трансплантация микрофлоры от людей, употреблявших высокоуглеводный рацион. Более детальное изучение метаболитов фекальной микрофлоры показало, что при росте уровня аминокислот изолеуцина и валина возрастал также уровень PYY. Изолеуцин и валин оказывали даже более выраженное влияние на уровень PYY, чем короткоцепочечные жирные кислоты.

Таким образом, диета с высоким содержанием пищевых волокон не ассоциируется с наиболее высоким содержанием короткоцепочечных жирных кислот. Следовательно, представления о снижении аппетита на фоне палеодиеты ошибочны. Более того, отсутствие подавления аппетита позволяет травоядным животным, в т. ч. обезьянам, большую часть времени проводить в поисках и потреблении пищи растительного происхождения для получения достаточного количества питательных веществ.

Frost G.S. et al. Impacts of Plant-Based Foods in Ancestral Hominin Diets on the Metabolism and Function of Gut Microbiota In Vitro. *mBio*, May 2014.

Подготовил Игорь Кравченко