

## Последипломный курс EAGEN «Микрофлора кишечника у здоровых и больных»: европейские знания и опыт в Украине

3-4 апреля на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика проходила XVI Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины «Пути повышения качества лечения гастроэнтерологических больных». Организаторами этого открытого образовательного проекта традиционно выступили сотрудники кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, а научным руководителем – заведующая кафедрой, главный гастроэнтеролог МЗ Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко. Во второй день гастрошколы состоялся последипломный курс Европейской ассоциации гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN) «Микрофлора кишечника у здоровых и больных», который на высоком уровне провели лекторы из Австрии, Сербии, Германии, Италии и Швеции под руководством профессора Питера Малфертайнера – одного из авторов Маастрихтских консенсусов. Слушателями курса стали более 400 гастроэнтерологов и врачей других специальностей, которые воспользовались уникальной возможностью пополнить свои знания современными представлениями о физиологической роли кишечной микрофлоры человека, ее участии в патогенезе различных заболеваний, возможностях коррекции микробиоценоза.

### Микробиом кишечника человека и его физиологическая роль

Профессор Томия Милосавевич (Сербия) посвятил свой доклад физиологическим функциям микрофлоры кишечника.

Как известно, И.И. Мечников еще в начале XX века рассматривал возможность влияния на микрофлору кишечника в целях увеличения продолжительности жизни человека. Начало XXI века было ознаменовано важнейшими открытиями в области изучения микробиома. Этим термином обозначается совокупность всей микрофлоры, обитающей в кишечнике отдельного индивида. По современным представлениям все человечество разделено на три основных энтеротипа микробиома в зависимости от преобладания в нем *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Важно отметить, что качественный состав микрофлоры тесно связан с возрастом человека, его рационом, влиянием окружающей среды и различных лекарственных средств. Крайне сложно культивировать все виды микроорганизмов, которые населяют кишечник человека. К счастью, в последнее время появился новый метод изучения микробиома – метагеномное исследование, которые позволяют оценить геномное содержание образца экосистемы. В ходе метагеномных исследований выяснилось, что у всех людей присутствует минимальный функциональный бактериальный геном. Набор генов микробиома в 150 раз больше, чем набор генов у самого человека. Таким образом, более 99% генов в организме человека имеют бактериальное происхождение.

Микробиом кишечника – разнообразная и динамичная экосистема. В норме взаимодействие между бактериями кишечника и макроорганизмом-носителем является симбиотическим. Микробиом играет важную роль в поддержании гомеостаза. Он обеспечивает нормальную физиологическую функцию кишечника, процессы пищеварения и метаболизма. Кроме того, микробиом оказывает влияние на связь между центральной нервной системой и ЖКТ. В целом микробиом кишечника выполняет три важнейшие функции: метаболическую (пищеварение), защитную (иммунитет организма-носителя) и алиментарную (участие в обеспечении функций иммунной системы, влияние на дифференциацию и рост клеток).

Основными критериями здоровой экосистемы ЖКТ является эффективное пищеварение и всасывание продуктов питания, отсутствие желудочно-кишечных заболеваний, стабильный состав нормальной микрофлоры, эффективный иммунный статус и хорошее самочувствие.

Профессор Понтер Керш (Австрия) в своем докладе раскрыл тему эволюции кишечной микрофлоры на протяжении жизни человека.



В настоящее время тема микробиома является наиболее популярной в гастроэнтерологии. Данные последних исследований говорят о том, что разнообразие микрофлоры кишечника – ключевое условие сбалансированного врожденного иммунитета. Разнообразие микрофлоры может уменьшаться под действием таких факторов, как антибиотикотерапия и рацион, богатый жирами и углеводами.

Первичная колонизация ЖКТ новорожденного происходит в родовых путях матери. Процесс становления микробиологического разнообразия может занять 1-2 года. На формирование микробиома новорожденного влияют тип родов, санитарные условия, назначение антибиотиков новорожденному и матери, характер грудного вскармливания. Еще в самом начале жизни ребенка состав микрофлоры способен определить предрасположенность к ожирению или сахарному диабету 2 типа. Кроме того, состав микрофлоры может предрасполагать к воспалительным заболеваниям кишечника.

Старение также существенно влияет на качественный состав микробиома, приводит к снижению моторики кишечника, ослабляет процессы бактериовыделения, изменяет ферментативные процессы. Кроме того, во время старения возрастают хронические вялотекущие воспалительные процессы (Biagi E., 2010). После 100 лет симбиотической связи с человеческим организмом микрофлора начинает перестройку и обогащение состава факультативных анаэробов. У долгожителей наблюдается снижение количества противовоспалительных микроорганизмов и компенсаторное увеличение протеобактерий.

### Микрофлора и «болезни цивилизации»

Профессор Антонио Гасбаррини (Италия) рассказал о связи микрофлоры кишечника и метаболического синдрома.

Как уже было сказано, каждый человек имеет свой энтеротип микробиома. Понятие энтеротипа подразумевает под собой тип микробных генов, которые преобладают в кишечнике человека. По данным последних исследований, существует 3 базовых энтеротипа. Тем не менее энтеротип каждого человека уникален, так как формируется под влиянием множества факторов. У взрослого человека при здоровом образе жизни и сбалансированном рационе энтеротип остается в стабильном состоянии. Изменение энтеротипа микробиома и развитие различных патологий тесно связаны между собой. Тем не менее точная причинно-следственная связь между указанными событиями не выяснена.

Рацион человека является решающим фактором формирования энтеротипа микробиома. Переход с продуктов животного происхождения на продукты растительного происхождения приводит к изменению энтеротипа. Таким образом микробиом человека адаптируется под различные типы рациона. Такая способность, по всей видимости, обусловлена миллионами лет эволюционного процесса, в ходе которого нашим предкам приходилось питаться разными видами пищи.

Микробиом кишечника тесно связан с трофической и метаболической функцией. Микрофлора кишечника является отличным анаэробным энергетическим биореактором. Нарушение энтеротипа микробиома может способствовать развитию ожирения и сахарного диабета. У людей, страдающих ожирением, наблюдается резкое падение

бактериального разнообразия и качественного состава микрофлоры: снижение количества *Bacteroidetes* и пропорциональное увеличение количества *Firmicutes*. Последствием таких изменений становится повышение поглощения типичных углеводов «западной диеты» и ускорение метаболизма поглощенных сахаров (Tilg H., 2009).

В эксперименте на животных было доказано, что пересадка микрофлоры от оседей с ожирением на 60% повышает объем жировой массы у стерильных оседей (Backhed et al., 2004). Пересадка кишечной микрофлоры тесно связана с фенотипом ожирения. Таким образом, в контексте изучения микробиома метаболический синдром можно рассматривать как инфекционное заболевание, которое способно передаваться ребенку от матери еще во время грудного вскармливания.

В то же время новые открытия в области микробиома расширяют терапевтические возможности такой методики, как трансплантация кишечной микрофлоры. Например, трансплантация кишечной микрофлоры от доноров без лишнего веса приводит к повышению чувствительности к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом.

Профессор Питер Малфертайнер (Германия) осветил такой вопрос, как связь микрофлоры кишечника и печеночной энцефалопатии.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – нервно-психический синдром, проявляющийся расстройствами поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями, обусловленный метаболическими расстройствами вследствие острой печеночной недостаточности. Наличие ПЭ и цирроза печени у пациента проявляется изменением состава кишечного микробиома. Так, у больного с циррозом печени было выявлено значительное повышение количества *Enterobacteriaceae*, *Alcaligenaceae*, *Fusobacteriaceae* и снижение количества *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* (Jasmohan S. Bajaj et al., 2012). Одной из гипотез патогенеза ПЭ при циррозе печени является выделение кишечной микрофлорой продуктов метаболизма, обладающих нейротоксичными свойствами (McPhail et al., 2010).

В фокусе внимания последних исследований находится изучение влияния на кишечную микрофлору и продукты ее метаболизма с целью терапии ПЭ на фоне цирроза печени. В целях воздействия на микробиом пациентов с циррозом печени и минимальными проявлениями ПЭ назначали антибиотик рифаксимин. Антибиотикотерапия приводила к повышению качества жизни и улучшению когнитивных функций больных с ПЭ (Sidhu et al., 2011). Кроме того, рифаксимин улучшал системную гемодинамику и почечную функцию у пациентов с алкогольным циррозом и асцитом (Georgios N. Kalambokis et al., 2012). Важно отметить, что в данном случае антибиотикотерапия влияет не столько на сам микробиом больного, сколько на продукты метаболизма микробиома, которые задействованы в патогенезе ПЭ.

Профессор Хайнц Хаммер (Австрия) рассмотрел взаимосвязь микрофлоры кишечника и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

НАЖБП становится актуальной проблемой здравоохранения в связи с увеличением распространенности этого

Продолжение на стр. 46.

## Последипломный курс EAGEN «Микрофлора кишечника у здоровых и больных»: европейские знания и опыт в Украине

Продолжение. Начало на стр. 45.

заболевания и его важной роли как компонента метаболического синдрома и патогенетического звена СД 2 типа. Последние исследования подтверждают связь между НАЖБП и изменением микробиома человека. Так, у пациентов с НАЖБП отмечается повышение процента *S. coccoides* и снижение процента *Bacteroidetes* в фекальной флоре (Mouzaki M. et al., 2013). В свете последних научных открытий можно сделать вывод, что кишечный дисбактериоз и избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике играют важную роль в патогенезе неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени, а пробиотики способны улучшить функцию печени и влияют на инсулинорезистентность у больных с НАЖБП. Сегодня можно уверенно рассматривать назначение пробиотиков как одну из терапевтических опций при НАЖБП. Назначение пробиотиков способно снизить уровень АЛТ, общего холестерина, TNF- $\alpha$  и снизить резистентность периферических тканей к инсулину у пациентов с НАЖБП. Таким образом, модуляция микрофлоры кишечника становится новым методом лечения НАЖБП (Yan-Yan Ma et al., 2013).

**Профессор Ларс Люнелль (Швеция)** рассказал о влиянии бариатрической хирургии на микрофлору кишечника.

Резкое снижение веса у больных с ожирением приводит к изменениям в составе микрофлоры кишечника, независимо от причины похудения. В составе микробиома дистальных отделов кишечника у пациентов с ожирением преобладают *Firmicutes*, в то время как у больных без лишнего веса либо при снижении массы тела – *Bacteroidetes* (Ley et al., 2006). Проведение операций по шунтированию желудка обеспечивает быстрое снижение массы тела пациентов, что в свою очередь может приводить к значительным изменениям в микробиоме. Результаты одного из исследований показали, что вскоре после проведения мальабсорбтивной бариатрической операции у больного с СД 2 типа наблюдалась стойкая взаимосвязь между снижением уровня глюкозы натощак и снижением уровня желудочного ингибиторного пептида (Guidone et al., 2006). Кроме того, было проведено изучение влияния операций по шунтированию желудка на качественный состав микрофлоры человека. Результаты этих исследований показали, что сразу после проведения операции происходит быстрое изменение микробиома. После операции 37% микроорганизмов относились к типу *Proteobacteria* (Kong L. et al., 2013). Важно также отметить, что в эксперименте на животных передача кишечной микрофлоры от прооперированных особей приводила к быстрому снижению массы тела у животных, которым не проводили операцию (Liou et al., 2013).

### **Helicobacter pylori как представитель микробиома ЖКТ**

Интересный доклад сделал профессор П. Малфертайнер. Он отметил, что желудок занимает уникальное место в пищеварительной системе благодаря своей кислотной среде. Большинство видов бактерий не способны выжить в таких условиях. Единственным микроорганизмом, который имеет возможность колонизировать данный отдел ЖКТ, является *Helicobacter pylori*. В такой ситуации возникают вполне закономерные вопросы:

1. Может ли *H. pylori* представлять собой микробиом желудка?

2. Способен ли *H. pylori* быть полезным для человека? Некоторые ученые высказывали мнение о том, что нейтрофил-активирующий белок *H. pylori* может снижать чувствительность к аллергенам при бронхиальной астме. Однако более крупные исследования опровергли данную гипотезу: статистически значимой зависимости между присутствием *H. pylori* в желудке и заболеваемостью бронхиальной астмой не наблюдалось (Chaogan Yu et al., 2013). Таким образом, убедительных свидетельств, подтверждающих пользу *H. pylori* для организма человека, не было найдено.

Современные представления ученых говорят об ином: хеликобактерная инфекция приводит к развитию хронического активного гастрита, что обуславливает предрасположенность пациента к диспепсии, язвенной болезни, фармакоиндуцибельным нарушениям и желудочной неоплазии. Инфицирование *H. pylori* в детском возрасте, длительное пребывание этого микроорганизма в желудке может вызывать хронический атрофический гастрит и рак желудка. Среди всех известных инфекционных возбудителей *H. pylori* несет наиболее высокий риск развития онкопатологии желудка (Catherine de Martel et al., 2012).

Тем не менее *H. pylori* – не единственный фактор желудочного канцерогенеза. Важными условиями канцерогенеза

являются также вирулентность конкретного штамма *H. pylori*, генетическая предрасположенность и воспалительный ответ организма хозяина. Существующие штаммы *H. pylori* имеют различную вирулентность, которая влияет на риск развития рака желудка. Кроме того, при наличии *H. pylori* в желудке важным фактором канцерогенеза является качественный состав рациона питания. В недавних исследованиях было доказано, что высокое потребление соли обостряет *H. pylori*-индуцированный канцерогенез (Jennifer A. Gaddy et al., 2013). Имеются также данные о том, что качественный состав микрофлоры ЖКТ существенно варьирует при неатрофическом гастрите и интестинальном типе рака желудка, что может говорить о влиянии микробиома кишечника на *H. pylori*-индуцированный канцерогенез (Francisco Aviles-Jimenez, 2014).

Как можно заметить, большинство факторов канцерогенеза так или иначе связаны с присутствием *H. pylori* в желудке. Следовательно, именно эрадикация *H. pylori* является наиболее эффективной и экономически выгодной стратегией профилактики рака желудка. Благодаря такому подходу в развитых странах удалось добиться снижения заболеваемости раком желудка на 39% (Jun-Ling Ma et al., 2012).



### **Антибиотикотерапия и кишечная флора**

В своем докладе профессор Т. Милошавевич (Сербия) осветил влияние антибиотиков на состояние кишечной микрофлоры.

Когда речь заходит о долгосрочном эффекте антибиотикотерапии, 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 применяются антибиотики, и заканчивая нерациональным применением противомикробных препаратов в медицине. Нерациональное использование антибиотиков является основным фактором развития резистентности. Следует отметить, что согласно современным воззрениям именно ЖКТ является резервуаром формирования антибиотикорезистентности в человеческом организме. Краткосрочные последствия антибиотикотерапии заключаются в тяжелых изменениях уже через неделю терапии. При этом происходит снижение бактериального разнообразия как в микробиоме глотки, так и кишечника. Долгосрочные последствия нередко выражаются в сохранении нарушений состава микрофлоры на протяжении 4 лет после лечения антибиотиками (Jarnberg S. 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.

### **Кишечная микрофлора как средство терапии**

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

Методика ТКМ представляет собой введение фекальной суспензии, полученной от здорового донора, в ЖКТ

больного человека. Еще несколько десятков лет назад эта методика рассматривалась как один из приемов нетрадиционной медицины. На сегодняшний день множество исследований демонстрируют эффективность ТКМ в терапии различных патологий ЖКТ. ТКМ почти полвека успешно используется в лечении инфекции *Clostridium difficile*. С 1958 г. более 600 пациентов с псевдомембранозным колитом прошли процедуру ТКМ с показателем успеха около 95%. В настоящее время по причине роста количества резистентных штаммов *S. difficile*, а также в связи с признанием активной роли микрофлоры ЖКТ в патогенезе гастроэнтерологических заболеваний, актуальность ТКМ в клинической практике повышается. ТКМ-методика может применяться при инфекции *S. difficile* как последняя действенная терапевтическая опция в случае неэффективности противомикробного лечения. Кроме того, данная методика применима в случае воспалительных заболеваний кишечника, синдроме раздраженного кишечника, других воспалительных/аутоиммунных заболеваний, патологиях печени, СД и метаболическом синдроме, онкологических заболеваниях ЖКТ, неврологических и психиатрических расстройствах.

По сей день открытым остается вопрос определения 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 (Bakken J.S. 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 микрофлоры с помощью назогастрального зонда.

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

### **Пробиотики и пребиотики**

**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 представляет собой сложный многоступенчатый процесс.

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

Пробиотики и пребиотики занимают важное место в лечении дисбиоза. При дисбиозе I степени в комплексной терапии используются пребиотики. Эти вещества не перевариваются кишечными соками, но подвергаются микробной ферментации и селективно стимулируют рост и активность представителей нормальной микрофлоры кишечника (Маев А.В. и соавт., 2010; Balongue J. et al., 1997). При дисбиозе II-III степени 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 патологиях (Ritchie M.L. et al., 2012).

Клиницистам следует понимать, что успешного восстановления биоценоза кишечника можно добиться лишь при использовании комплексного многоступенчатого подхода, который должен быть адаптирован под индивидуальные особенности пациента.

Подготовил **Игорь Кравченко**  
Фото автора