



Клинические аспекты дисбактериоза кишечника

К.м.н. Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

В статье описаны факторы, приводящие к нарушению микробного состава кишечника, а также методы диагностики и лечения дисбактериоза. Лечебные мероприятия при дисбиозе проводятся с учетом характера и тяжести основного заболевания и заключаются в соблюдении диетических рекомендаций и применении препаратов, нормализующих кишечную микрофлору. Препараты, используемые для коррекции микрофлоры кишечника, подразделяются на пробиотики, пребиотики и синбиотики. Все большее применение находят препараты, содержащие эффективный сорбент и пребиотики, которые характеризуются высокими адсорбционными и каталитическими свойствами.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в изучении качественного и количественного состава микрофлоры, остается много спорных вопросов, связанных не только с диагностикой, но и с лечением дисбактериоза (дисбиоза) кишечника.

Термин «дисбактериоз» впервые был введен немецким врачом А. Nissle в 1916 г. и обозначал нарушения микрофлоры кишечника, связанные с изменением количества кишечной палочки. Более полное определение дисбактериоза дал российский микробиолог Л.Г. Перетц. Изучение роли микробиоты в жизнедеятельности человека привело ученого-биолога И.И. Мечникова к выводу о тесной взаимосвязи не только физического, но и духовного здоровья человека с изменением состава микрофлоры кишечника. В работах отечественного физиолога А.М. Уголева отражена современная теория пищеварения и затронуты вопросы, касающиеся физиологических

функций микрофлоры человека. По мнению А.М. Уголева [1], под термином «дисбактериоз» следует понимать изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, изменения физико-химических условий жизнедеятельности бактерий и других причин (физический, психический стресс, тяжелые заболевания, оперативные вмешательства, экстремальные условия, которым подвергается человек при длительном пребывании в нехарактерных для него зонах обитания, – спелеологические, высокогорные, подводные, арктические и антарктические зоны; различные загрязнения окружающей среды; иммунодефицитные состояния; нарушения пищеварения с попаданием значительного количества питательных веществ в среду микробного

обитания; голодание и т.д.). Актуальность именно этого определения длительного времени оставалась забытой.

В современном научном понимании дисбактериоз кишечника представляет собой клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [2]. Выраженный сдвиг видового и количественного соотношения микробов прежде всего приводит к подавлению нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и размножению условно-патогенной.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что такое патологическое состояние, как дисбактериоз, не является заболеванием, а представляет собой лишь отклонение одного из параметров гомеостаза [3]. Дисбактериоз всег-



да вторичен, но, являясь по сути микробиологическим феноменом, часто сам выступает в качестве начального этапа формирования многих заболеваний или же усугубляет течение основного патологического процесса [4]. Тем не менее усилия врачей должны быть в первую очередь направлены на устранение причины, вызвавшей нарушение микрофлоры, а коррекция дисбиотических нарушений должна проводиться при наличии клинических проявлений данного синдрома.

В зарубежной литературе отсутствует понятие «дисбактериоз», а используется термин *bacterial overgrowth syndrome* – синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [3, 5, 6, 7]. Как правило, данный термин используется для описания дисбиотических процессов в тонкой кишке. Многие авторы считают необходимым разделять понятие «дисбиоз» на «дисбиоз тонкой кишки – СИБР» и «дисбиоз толстой кишки» [8, 9]. В норме избыточному росту бактерий в тонкой кишке противостоит нормальная и повышенная секреция соляной кислоты в желудке, ферменты желудочного сока, желчные кислоты, секреторный IgA, пропульсивная моторика тонкой кишки и наличие илеоцекального клапана, препятствующего проникновению бактерий из толстой кишки в подвздошную. Нарушение процессов пищеварения и всасывания, возникающее при подавляющем большинстве заболеваний органов пищеварения, сопровождается повышением бактериальной обсемененности тонкой кишки. Бактериальное обсеменение тонкой кишки приводит к преждевременной деконъюгации желчных кислот, снижению всасывания витаминов B₁₂, A, D, E и K, повреждению эпителия тонкой кишки, что усугубляет течение основного заболевания и требует обязательной коррекции [9].

Значение нормальной кишечной микрофлоры

В настоящее время известно, что микробиота кишечника представлена более чем 600 видами микро-

бов, основными из которых являются бифидобактерии и семейство бактероидов. Концентрация бактерий резко возрастает в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке составляет 10¹¹–10¹² бактерий на 1 г кишечного содержимого, при этом до 60% каловых масс содержат бактерии [10, 11]. Аэробные бактерии, представленные кишечными палочками, лактобациллами, энтерококками и др., составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протей и грибы. Установлено, что значительную часть бактерий составляют не выделенные в культуре, а новые микроорганизмы [12].

Важной деталью является тот факт, что взаимодействие между нормальной микрофлорой и организмом человека происходит в основном на поверхности слизистой оболочки кишечника, видовой состав бактерий которой существенно отличается от состава внутрипросветной микрофлоры [12].

На протяжении жизни человека комбинация преобладающих видов бактерий может меняться в зависимости от питания, образа жизни и возраста [13, 14]. Однако некоторые исследователи полагают, что на видовой состав микробиоты большее влияние оказывают генетические факторы, чем питание или факторы окружающей среды [15]. При проведении опытов на животных (класс млекопитающие) было установлено, что на состав микрофлоры стерильного от рождения потомства влияет характер родов, тип вскармливания, гигиенические мероприятия и применение лекарственных средств [16, 17]. Одними из первых заселяют кишечник бифидо- и энтеробактерии, которые путем влияния на экспрессию генов хозяина создают подходящую для себя среду обитания и препятствуют росту других бактерий, что и определяет дальнейший состав микробиоты [18, 19].

Нормальная кишечная микрофлора оказывает на организм человека ряд благоприятных воз-

действий. Одной из важнейших функций кишечной микрофлоры является обеспечение колонизационной резистентности, которая представляет собой совокупность механизмов, определяющих стабильный состав микрофлоры и предотвращение заселения организма хозяина посторонними микроорганизмами. Подобная функция обеспечивается за счет комплекса факторов антагонистической активности, адгезивных свойств различных представителей нормальной флоры и конкуренции с экзогенными микроорганизмами за рецепторы связывания и факторы питания [20]. Воздействие на эпителиальные клетки кишечника заключается в укреплении эпителиального барьера за счет индукции ингибитора комплемента, сокращения плотных контактов в апикальной мембране, блокирова-

Существует много факторов, приводящих к нарушению микробного состава кишечника. Известно, что почти у всех больных с патологией ЖКТ имеются те или иные проявления дисбактериоза. Клинические симптомы кишечного дисбактериоза неспецифичны. Как правило, отсутствует прямая зависимость между клиническими проявлениями и степенью дисбиотических изменений.

ния белка плотных контактов и увеличения трансэпителиальной резистентности [21, 22, 23].

Резидентная микрофлора оказывает влияние на развитие иммунного ответа слизистой оболочки, стимулируя синтез иммуноглобулинов и цитокинов [24, 25, 26]. Выработка короткоцепочечных жирных кислот влияет на дифференцировку и пролиферацию эпителия, моторику кишечника [27]. Помимо этого, нормальная микрофлора активно участвует в пи-



щеварении и всасывании, а также синтезе витаминов и биологически активных веществ [28, 29, 30].

Факторы, влияющие на микрофлору кишечника

Существует много факторов, приводящих к нарушению микробного состава кишечника. Условно их можно подразделить на экзогенные и эндогенные. Из числа экзо-

Препараты, используемые для коррекции микрофлоры кишечника, подразделяются на пробиотики, пребиотики и синбиотики.

генных факторов значение имеют: неадекватное питание с дефицитом пищевых волокон и избытком рафинированных продуктов; злоупотребление алкоголем; воздействие бытовых и промышленных загрязнителей; физический и эмоциональный стресс. Значительные нарушения микробиоты с увеличением количества антибиотикоустойчивых патогенных микроорганизмов возникают при длительном и бесконтрольном приеме антибиотиков широкого спектра действия. Помимо приема антибактериальных препаратов к дисбиотическим изменениям могут приводить употребление наркотических и местноанестезирующих веществ, прием слабительных, отхаркивающих, психотропных и многих других лекарственных препаратов [31]. К эндогенным факторам можно отнести острые и хронические заболевания ЖКТ, иммунодефицитные состояния различного происхождения, тяжелые хронические инфекции, заболевания обмена веществ, оперативные вмешательства и возраст (младенческий и старческий). Известно, что почти у всех больных с патологией ЖКТ имеются те или иные проявления дисбактериоза. Нарушения микрофлоры характеризуются снижением числа бифидо- и лактобактерий, нормальной кишечной палочки, увеличением коли-

чества энтерококков, стафилококков, протеев, клостридий, энтеробактерий, грибов рода *Candida*.

Клинические проявления кишечного дисбиоза

Клинические симптомы кишечного дисбактериоза неспецифичны. Как правило, отсутствует прямая зависимость между клиническими проявлениями и степенью дисбиотических изменений.

Так, например, клинические проявления СИБР могут полностью отсутствовать или быть одним из патогенетических факторов хронической рецидивирующей диареи. У ряда больных дисбиотические изменения микрофлоры могут приводить к тяжелой диарее со стеатореей, синдрому нарушенного всасывания и V_{12} -дефицитной анемии. Наличие большого количества эшерихий, клебсиелл, протеев, энтерококков, бактероидов и других представителей условно-патогенной микрофлоры способствует развитию воспалительных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, повышению ее проницаемости по отношению к пищевым и микробным антигенам. Эндогенные инфекции и эндотоксикозы вследствие массивной бактериальной транслокации чаще всего развиваются у больных с тяжелыми травмами, ожоговой болезнью, новорожденных и престарелых людей [8].

Условно-патогенные микроорганизмы, в том числе неспорообразующие анаэробные бактерии, не обладают органным тропизмом, поэтому клиническая картина при дисбиозе весьма разнообразна и не имеет нозологической специфичности.

Определенный интерес представляет достаточно специфичная клиническая картина псевдомембранозного колита, причиной которого является длительное употребление антибиотиков. Угнетение нормальной кишечной микрофлоры приводит к размножению облигатного анаэроба *Clostridium difficile*, который выделяет токсины А и В, обладающие патогенным влиянием на

эпителий кишечника. Клиническими симптомами заболевания являются обильная водянистая диарея, нередко с примесью крови, повышение температуры тела и лейкоцитоз.

Кроме этого, клинические проявления дисбактериоза зависят от компенсаторных возможностей организма и могут быть не связаны с выявленными нарушениями в микрофлоре кишечника.

Современные методы диагностики нарушения микрофлоры кишечника

Для диагностики дисбактериоза применяются прямые и косвенные методы оценки состава микрофлоры кишечника. Прямой метод заключается в изучении содержимого тонкой кишки, полученного с помощью стерильного зонда. Содержимое толстой кишки чаще всего определяется при бактериологическом исследовании кала. Кроме этого, для диагностики применяются гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические, комбинированные, нагрузочные пробы и др. [32].

Бактериологический метод получил наиболее широкое распространение в клинической практике, однако остается трудоемким, длительным по срокам выполнения и непригодным для скрининговых исследований.

Микробиологический метод, как правило, изучает от 14 до 25 показателей. Наиболее информативным методом является микробиологическое исследование с использованием анаэробного культивирования в биоптатах, полученных из разных отделов кишечника (используется, как правило, только в научных исследованиях) [33].

Газово-жидкостная хроматография (ГЖХ) представляет собой метод диагностики кишечной флоры по метаболитам (индиан, паракрезол, фенол, $14CO_2$, аммиак и др.). Спектр определяемых короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) позволяет сделать заключение о таксономическом положении всех микро-



бов, присутствующих в исследуемом материале. Преимуществом изучения КЖК является то, что они характеризуют преимущественно анаэробный спектр микроорганизмов, культивирование которых представляет большие технические сложности. ГЖХ может применяться в качестве экспресс-метода, однако его специфичность составляет 50–90%, а чувствительность – 25–100%.

Метод газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [34] основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки компонентов иммунной системы. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержанию и количеству можно определить до 170 видов бактерий и грибов [35].

Методы коррекции нарушения кишечной микрофлоры

Лечебные мероприятия при дисбиозе должны проводиться с учетом характера и тяжести основного заболевания. Обязательным условием является соблюдение диетических рекомендаций.

Все препараты, используемые для коррекции микрофлоры кишечника, принято подразделять на пробиотики, пребиотики и синбиотики.

К пробиотикам относятся препараты, в состав которых входят вещества микробного происхождения, оказывающие благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма-хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса [8]. Это препараты, созданные на основе бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus* или непатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромикет. Пребиотики, поступающие в кишечник, не только нормализуют состав и функцию микрофлоры, но и влияют на физиологические, биохимические и иммунные ре-

акции организма человека, нормализуя их. Пробиотики подразделяются на монокомпонентные, многокомпонентные комбинированные (комплексные). Особое место занимают препараты, созданные на основе *Saccharomyces boulardii*. Данные препараты преодолевают «кислый барьер», не разрушаются антибиотиками, обладают прямым и антагонистическим действием против многих условно-патогенных микроорганизмов и повышают местный иммунитет.

Пребиотики применяются для стимуляции роста нормальной флоры кишечника, состоят из продуктов метаболизма нормальных микроорганизмов и компонентов, способствующих их росту, и представляют собой разновидность углеводов, не расщепляющихся в верхних отделах ЖКТ. Пребиотики не подвергаются гидролизу пищеварительными ферментами человека и адсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта. Хорошо известными препаратами из этой группы являются препараты лактулозы и лекарственные средства, представляющие собой концентрат продуктов метаболизма сахаролитических и протеолитических представителей микрофлоры, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры и поддерживающих физиологические способности слизистой оболочки кишечника.

К синбиотикам относятся препараты, содержащие живые микроорганизмы и пребиотики. Как правило, это биологически активные добавки, входящие в состав функционального питания и обогащенные одним или несколькими штаммами представителей родов *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium*. В нашей стране используются: биовестин-лакто (содержит бифидогенные факторы и биомассу *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *L. plantarum*), мальтидофилус (мальтодекстрин и биомасса *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*), бифидо-бак (фруктоолигосахариды из топинамбура и комплекс из бифидобактерий и

лактобацилл) и ламинолакт (комплекс *E. faecium* L-3, изолят соевого белка, морской капусты, растительных экстрактов).

С целью удаления из просвета кишечника условно-патогенной микрофлоры и ее токсинов используются также различные энтеросорбенты.

Энтеросорбция претерпевает определенную эволюцию. Тенденции развития этого направления определяются технологическими возможностями создания энтеросорбентов, конкурирующих направлений методов детоксикации и метаболической коррекции. В качестве энтеро-

Хорошо зарекомендовали себя при дисбиозах низкой и средней степени выраженности, особенно с преобладанием запоров в клинической картине, препараты, сочетающие эффективный сорбент, и пребиотики, объединяющие преимущества природных полимеров.

сорбентов, применяемых в медицине, до сих пор в основном используются пористые углеродные адсорбенты, в частности активированные угли разного происхождения. В то же время существует большой класс природных полимеров на основе лигнина, хитина, целлюлозы, глины (алюмосиликаты, цеолиты) и др., имеющих высокие адсорбционные и каталитические свойства.

Препараты, сочетающие эффективный сорбент, и пребиотики, объединяющие преимущества природных полимеров, по данным ряда клинических исследований, хорошо зарекомендовали себя у больных с синдромом раздраженного кишечника, при дисбиозах низкой и средней степени выраженности, особенно с преобладанием запоров в клинической картине, а также после курса антибактериальной или антихеликобактерной терапии. ☺