



Г.Д. Фадеенко, Л.В. Богун

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
НАМН Украины», Харьков

Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста

Ключевые слова

Микрофлора кишечника, дисбиоз, пробиотик-биоэнтросептик.

В настоящее время возрастает интерес к кишечной микрофлоре и ее влиянию на здоровье и болезни человека. Поводом для углубленного изучения микробиоты человека послужили результаты исследований последних лет с использованием новых молекулярно-генетических технологий, позволяющих идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию. В 2008 г. был начат глобальный проект «Микробиом человека» (НМР), целью которого была расшифровка генома бактерий, населяющих организм человека. Согласно данным Национального института здоровья США, только 10 % клеток, которые входят в состав человеческого организма, являются собственно человеческими, остальные принадлежат бактериям, населяющим различные биотопы человека [16, 21]. Таким образом, организм человека можно представить как «суперорганизм», в котором сосуществует большое количество различных организмов [11].

Основными биотопами человека являются желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (ротовая полость, желудок, тонкая кишка, толстая кишка), кожа, дыхательные пути, урогенитальная система. Микрофлора ЖКТ — наиболее представительная, ее масса у взрослого человека составляет более 2,5 кг, численность — 10^{14} [11]. По версии журнала Science, расшифровка метагенома человека входит в число величайших научных открытий последнего десятилетия [20].

Микроэкологическая система организма — очень сложный, филогенетически сложившийся, динамичный комплекс, включающий различные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продук-

ты их биохимической активности (метаболиты) в определенных условиях среды обитания [13, 20]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает жизненно важному органу [1, 11].

Изучение роли кишечной микрофлоры в последние годы убедительно показало, что она является важнейшей составляющей защитного кишечного барьера, который осуществляет контроль за взаимодействием организма хозяина и внешней среды [6].

Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и осуществляет сотни биохимических процессов, подобно огромной биохимической лаборатории. На питание микрофлоры расходуется около 20 % питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10 % энергии [3]. Кишечная микрофлора — это важнейшая защитная система организма, которая предотвращает колонизацию ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Пищеварительная функция, осуществляемая микробиотой кишечника, реализуется как за счет регуляции функций кишечника (повышение активности кишечных пищеварительных ферментов, регуляция моторной и абсорбционной функции, усиление всасывания кальция, железа, витаминов D и C, гидролиза белков, омыления жиров, сбраживания высокомолекулярных углеводов, расщепления целлюлозы и гемицеллюлозы до короткоцепочечных жирных кислот, деконъюгация желчных кислот), так и за счет непосредственной утилизации энтеро- и колоноцитами питательных субстратов, в качестве которых выступают микробные метаболиты. Важнейшая роль нормальной микрофлоры

ры заключається в способности нейтралізувати багато токсическіе субстрати і метаболіти (нітрати, ксенобіотики, гістамін, мутагенні стероїди). Таким образом она предохраняє не тільки клітки кишечника, но і віддаленні органи від впливу пошкоджуючих факторів і канцерогенів [3].

Нормальна мікрофлора забезпечує синтез багатьох життєво необхідних субстанцій: вітамінів групи В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), вітамінів С, К, фолієвої, ніотинової кислоти; гормонів і біологісескіе активних речовин, приймаючих участь в регуляції функцій не тільки ЖКТ, но і печінки, серцево-судинної, нервової, ендокринної систем, кровотворення і др. [10].

Кишечна мікрофлора бере участь в формуванні і місцевого, і системного імунітету за рахунок участя в стимуляції продукції ІgА, активності фагоцитарної активності циркулюючих гранулоцитів [6], в вироботці цитокінів мононуклеарами, созріванні лімфоїдного апарату, вироботці біологісескіе активних речовин, руйнуючих антигени. Крім того, само наявність мікрофлори надає постійний антигенний тренуючий ефект. Доказана роль мікрофлори кишечника в регуляції обміну холестерина, оксалатів. Таким образом, регулююча роль кишкової мікрофлори виходить далеко за межі ЖКТ [10]. Все це дозволяє виділити її як самостійний орган [14].

Біологісескіе рівноважє між людиною і мікробною флорою, сложившеся в результаті еволюції, є своєрідним індикатором стану макроорганізму, реагуючи на різні патологісескіе процеси в організмі і на будь-які змієніє в оточуючій середі.

Стан динамісескіе рівноважє між організмом, мікроорганізмами, його заселяючими, і оточуючій середі прийнято називати терміном «еубіоз» [9]. При порушенні такого рівноважє розвивається дисбіоз, то є стан екосистеми, при котрому порушується функціонування всіх її складових частин — організму людини, його мікрофлори і оточуючій середі, а також механізмів їх взаємодії, що веде до виникновєнію захворювання. Під дисбактеріозом кишечника розуміють якісескіе і кількісескіе змієніє характерної для даного біотипу нормофлори людини, викликаючіє вираженіє клінісескіе реакції макроорганізму або являючієся наслідком яких-лібо патологісескіе процесів в організмі. Участь мікрофлори в різнобразних біохімісескіе процесах пояснює широкий спектр клінісескіе наслідків кишкового дисбактеріозу [3].

З'явилися нові факти, свідечуючі про зв'язок кишкового біоценозу з захворюваннями травного тракту, серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, злоякісескіе новоутвореннями шлунка, товстої кишки, молочної залози, алергісескіеми, аутоімунними захворюваннями і др. [17–19].

Дисбіозы кишечника різної локалізації можуть також визначати розвиток або впливати на перебіг гіперхолестеринемії, коагулопатій, уражень суглобів і системних захворювань з'єднаної тканини, порушень водно-сольового, вуглеводного і пуринового обміну, гострої мезентеріальної ішемії, спонтанного бактеріального перитоніту, печіночної енцефалопатії, синдрому «трансплантат проти господаря». Наявність дисбіотическіе порушень може сприяти виникновєнію порушень менструального циклу і безпліддя, знизєнію ефективності гормональних протизачаточних засобів, призводити до преждевременних народів, неонатальної анемії і кахексії, а також до прогресуванню карієсу. Тому дисбіоз кишечника представляє собою не тільки загальнолікарську, но і соціальну проблему [4, 7].

Дисбактеріоз не є самостійним захворюванням, а завжди вторичен, то є виникає в результаті дії якого-лібо фактора або внаслідок захворювання. Виділяють наступні фактори, що призводять до порушенню нормального біоценозу кишечника [3].

1. Лікарська терапіє. Багато лікарськіє препарати, і в першу чергу антибіотики, при нерациональному використанні можуть призвести до значескіе змієніє в складі кишкової мікрофлори. Ризик розвитку дисбактеріозу зростає при довгому антибактеріальній терапії (більше 10 днів), частому використанні антибіотиків, а також при використанні препаратів низької якості або при неправильному режимі введення. Довольно поширеною помилкою є спільне використання з антибактеріальними препаратами фунгіцидних засобів (ністатин, леворин), що призводить до розмноженню лактозонегативних ешеріхій, протєї [10].

Крім антибактеріальних препаратів, до дисбіозу нерідко призводить довгий прийом кортикостероїдів (збільшують рієст грибів роду *Candida*), цитостатиків (пошкоджують кишний епітелій, порушують адгезію бактерій), холинолітиків, антисекреторних, психотропних, слабительних препаратів, гормональних контрацептивів і др. «Лікарськіє» дисбактеріозы відрізняються найбільшою стійкістю і тяжкістю проявлєній [10].

2. Алиментарным факторам уделяется незаслуженно мало внимания. Длительное несбалансированное питание с избытком или недостатком каких-либо веществ обязательно приведет к изменениям микробного спектра. Так, избыток животных белков приводит к преобладанию протеолитической микрофлоры и развитию гнилостной диспепсии; избыток жира обуславливает размножение бактериоидов, энтерококков, а употребление больших количеств углеводов — рост аэробной условно-патогенной флоры и развитие бродильной диспепсии. Доказано негативное влияние на кишечную микрофлору рафинированной пищи, некоторых пищевых красителей и консервантов. При избыточно калорийном питании дисбактериоз развивается в 28,3 % случаев, при дефиците клетчатки — в 34,8 %, при дефиците белка — в 18,8 % [3].

3. Факторы внешней среды: изменение климато-географических условий, нарушения экологии, гипокинезия, чрезмерные физические и нервно-эмоциональные нагрузки [10]. Так, в экспериментах показано, что у здоровых добровольцев уже через 7 суток гипокинезии значительно увеличился уровень кишечной палочки, клостридий и протей [15].

4. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Практически любое заболевание ЖКТ, начиная от болезней полости рта и заканчивая патологией прямой кишки, может привести к значимым изменениям в составе кишечной микрофлоры. Прежде всего речь идет о состояниях, сопровождающихся развитием синдрома мальабсорбции, нарушением секреции пищеварительных ферментов, снижением барьерной функции соляной кислоты или желчных кислот. Наиболее частые заболевания, ассоциированные с дисбактериозом, — хронический гастрит (особенно гипосекреторный), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, печени, хронический панкреатит, воспалительные заболевания кишечника. Причиной дисбактериоза могут быть также анатомо-физиологические нарушения ЖКТ, врожденные ферментопатии (лактазная недостаточность), оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза (за счет формирования спаечного процесса) [10].

5. Острые кишечные инфекции, такие как дизентерия, сальмонеллез, иерсинеоз, вирусные поражения и др., могут привести к развитию постинфекционного дисбактериоза, который в свою очередь является одним из механизмов развития хронических энтеритов и колитов [10].

6. Нарушения иммунного статуса являются не только следствием, но и причиной изменения нормального биоценоза кишечника [10].

7. Хронические заболевания, такие как системные заболевания соединительной ткани, хроническая сердечная недостаточность, болезни крови и др., также могут привести к стойкому дисбактериозу [10].

Важным направлением в лечении дисбиоза является восстановление нормального микробного пейзажа кишечника за счет назначения пре- и пробиотиков, энтеросорбентов, которое осуществляют параллельно с лечением основного заболевания, обусловившего развитие дисбиоза.

Положительное влияние пробиотиков на состояние микрофлоры кишечника осуществляется прежде всего в результате прямого (продуцирование бактериоцинов, ингибирующих рост патогенной микрофлоры; конкуренция с патогенами в отношении адгезии к эпителиоцитам кишечника) и непрямого (изменение уровня локального pH с созданием неблагоприятных условий для развития патогенных микроорганизмов, модификация патогенных бактериальных эндотоксинов) антагонистического эффекта в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий и повышении колонизационной резистентности слизистых оболочек. Кроме того, пробиотики способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника (стимуляция продукции муцина слизистой оболочкой кишечника за счет улучшения функционирования интестинального барьера, удаления свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клеточные структуры) [6]. Важным механизмом действия пробиотиков является стимуляция иммунного ответа, которая реализуется через так называемый хоминг-эффект, в результате которого в слизистых оболочках организма, включая ЖКТ, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA [5].

В последние годы разработаны принципиально новые препараты пробиотики-биоэнтеросептики — живые микроорганизмы, не встречающиеся в составе облигатной микрофлоры человека, но способные к элиминации патогенной микрофлоры. Представителем этой группы является препарат «Энтерожермина» (Sanofi-Aventis), содержащий 4 штамма непатогенной спорообразующей бактерии *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN), которым было искусственно придано свойство устойчивости к антибиотикам вследствие включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, позволяющего сохранять все присущие им пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами [12].

Штамми *Bacillus clausii* обладают резистентностью к основным классам антибактериальных препаратов: пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам (канамицину, тобрамицину, амикацину), макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, рифампицину, линкомицину, изо니아зиду, циклосерину, налидиксовой и пипемидиновой кислотам. В то же время они сохраняют чувствительность к карбапенемам, котримоксазолу, фторхинолонам, гликопептидам, оксазолидинонам, стрептограминам [8].

Важным достоинством препарата «Энтерожермина» является отсутствие передачи гена антибиотикорезистентности патогенным микроорганизмам при его широком клиническом применении, доказанное в ходе лабораторных исследований. В частности доказано отсутствие передачи гена антибиотикорезистентности штамма *Bacillus clausii* SIN таким микроорганизмам как *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, которые являются представителями нормальной кишечной микрофлоры, и *Bacillus subtilis*, являющемуся филогенетически родственным видом. В настоящее время считается, что риск переноса гена антибиотикорезистентности от штаммов *Bacillus clausii* к другим микроорганизмам является минимальным [12].

Кроме устойчивости к влиянию антибактериальных препаратов, споры *Bacillus clausii* высокорезистентны к воздействию химических и физических факторов, поэтому легко преодолевают барьер желудочного сока, желчи и попадают в тонкий кишечник, где трансформируются в метаболически активные формы. Способность выживать и сохранять свойства пробиотика в кислой среде желудка, под воздействием желчи в условиях двенадцатиперстной кишки и в неизменном виде достигать кишечника позволяет им активизироваться с трансформацией в вегетативные формы уже через 2 ч после приема внутрь [6].

В процессе трансформации спор в вегетативные формы происходит интенсивная продукция ряда физиологически активных веществ — лизоцима, аминокислот, витаминов, в частности витаминов группы В, протеолитических ферментов, что обеспечивает оптимизацию пищеварения [6].

Вегетативные формы *Bacillus clausii* оказывают опосредованное влияние на выраженность воспалительной реакции, процессы апоптоза, клеточного роста и дифференциации, трансдукции и транскрипции. Они способны индуцировать активность синтазы NOS II, усиливать синтез интерферона- γ , стимулировать пролиферацию CD4 T-клеток. В настоящее время рассматривается возможность применения *Bacillus clausii* в

качестве транспортного средства для пероральных вакцин.

К достоверным преимуществам терапии с использованием «Энтерожермины» можно отнести также антимикробное действие дипиколиновой кислоты и других «антибиотикоподобных субстанций» — бактериоцинов, органических кислот, обладающих антимикробными свойствами в отношении некоторых грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*), а также рота- и аденовирусов, синтезируемых препаратом уже через 2 ч после перорального приема.

Однако ни один из пробиотических штаммов *Bacillus clausii* не обладает активностью в отношении грамотрицательных бактерий и грибов [2, 8].

В некоторых экспериментальных исследованиях *in vitro* показано отсутствие антигенотоксичности у штаммов *Bacillus clausii*. Результаты исследования свидетельствуют о том, что пробиотические препараты, содержащие штаммы *Bacillus clausii*, могут быть использованы в клинической практике для достижения неспецифического антигенного и антитоксического эффектов при поражении ЖКТ.

В ходе клинических исследований пробиотика «Энтерожермина», содержащего *Bacillus clausii*, была доказана эффективность препарата в профилактике и лечении диареи, в том числе и антибиотикоассоциированной, в лечении нарушений микрофлоры кишечника при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* [12].

Препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности, подтвержденный многолетним клиническим опытом. С начала успешного клинического использования препарата в мировой практике (середина 1960-х годов) и до настоящего времени данных о возникновении побочных действий вследствие применения *Bacillus clausii* нет. Одной из вероятных причин хорошей переносимости препарата может быть отсутствие балластных веществ, стабилизаторов и консервантов в составе лекарственного средства. Единственным вспомогательным веществом в «Энтерожермине» является высокоочищенная вода [12].

Препарат «Энтерожермина» назначают внутрь натощак в следующих дозировках. Суспензия: детям от 28 дней до 18 лет — по 1 флакону 1–2 раза в сутки; взрослым — по 1 флакону 2–3 раза в сутки. Капсулы: детям от 5 лет — по 1–2 капсулы в сутки, взрослым — по 2–3 капсулы в сутки. Продолжительность лечения — до наступления четкого клинического эффекта.

В качестве препарата первого ряда «Энтерожермина» показана для профилактики антибио-

тикоассоційованої діареї (одночасно з призначенням антибактеріальних препаратів), корекції порушень мікрофлори кишечника після курсу антибактеріальної терапії, профілактики постінфекційного синдрому подразненого кишечника у дорослих і корекції порушень мікрофлори кишечника на фоні острих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. Препарат широко застосовують для відновлення мікрофлори кишечника при токсичних і/або радіаційних ураженнях ЖКТ, після хірургічних операцій; при імуннодефіцитних станах (СПІД, гемобластози, онкозахворювання, стани після хіміо- і лучової те-

рапії); при функціональних розладах травлення будь-якого генезу (кишечна диспепсія), в тому числі при нерациональному харчуванні або проявах харчової непереносимості. Існують позитивні досвід його застосування при системних захворюваннях з'єднаної тканини, цукровому діабеті; аномаліях розвитку тонкого кишечника (дивертикулярна хвороба); для профілактики спонтанного бактеріального перитоніту у хворих з цирозом печінки і селективної деконтамінації кишечника при гострому панкреатиті, а також профілактики ентеропатій, асоційованих з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів [6].

Список літератури

1. Ардатська М.Д., Минушкін О.Н., Іконніков Н.С. Дисбактеріоз кишечника: поняття, діагностичні підходи і шляхи корекції. Можливості і переваги біохімічного дослідження кала: Посібник для лікарів.— М., 2004.
2. Аряєв Н.Л., Старикова А.А., Трухальська В.В. Пробиотик-ентеросептик «ентерожерміна» в терапії ідіопатическої антибіотикоассоційованої діареї у дітей // *Современная педиатрия*.— 2012.— № 2.— С. 92—95.
3. Барановський А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактеріоз кишечника.— СПб: Пітер, 2007.— 240 с.
4. Барышников Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Синдроми надмірного бактеріального росту (дисбіоза) в тонкій кишці і дисбіоза товстої кишки // *Вестн. Клуба панкреатологів*.— 2009.— № 1 (2).— С. 86—90.
5. Грачева Н.М., Ющук Н.Д., Чупринина Р.П. і др. Дисбіозы кишечника, причини виникнення, діагностика, застосування бактерійних біологічних препаратів: Посібник для лікарів і студентів.— М., 1999.— 44 с.
6. Дядько А.И., Чубенко С.С., Гайдуков В.О. і др. Дисбіоз кишечника і принципи його корекції // *Новости медицины и фармации*.— 2012.— № 11.
7. Калинин А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Рук-во для врачей.— М.: Миклош, 2007.— С. 256—268.
8. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции*.— 2007.— № 5.— С. 63—68.
9. Коршунов В.М., Володин В.В., Ефимов Б.А. Дисбактеріозы кишечника. Детская больница.— 2000.— № 1.— С. 66—74.
10. Костюкевич О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактеріоз и методы его корекції // *РМЖ*.— 2007.— № 28.— С. 2176—2182.
11. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // *РМЖ*.— 2011.— № 17.— С. 1057—1061.
12. Фадеев Г.Д., Можина Т.Л., Черняк А.Н. Роль пробиотических штаммов *Bacillus clausii* в антихеликобактерной терапии // *Новости медицины и фармации*.— 2009.— № 11—12.
13. Федоров С.П. Проблема дисбіоза в гастроэнтерологической практике // *РМЖ*.— 2006.— № 2.— С. 85—90.
14. Шептулин А.А. Синдром надмірного росту бактерій і «дисбактеріоз кишечника»: їх місце в сучасній гастроентерології // *Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол.*— 1999.— № 3.— С. 51—54.
15. Шилов В.М., Залогув С.Н., Брагина М.П. і др. Характер изменений нормальной микрофлоры человека при длительной гипокинезии // *Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: Тез. докл. Винница; Москва, 1983*.— С. 183.
16. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism // *J. Nutr.*— 2007.— N 137 (suppl. 1).— P. 259S—266S.
17. Huycke M.M., Gaskins H.R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models // *Exp. Biol. Med.* (Maywood).— 2004.— Vol. 229.— P. 586—597.
18. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // *Curr. Pharm. Dis.*— 2008.— N 14.— P. 1368—1375.
19. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome // *Autoimmunity Reviews*.— 2009.— N 3.— P. 321—324.
20. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium // *Nature*.— 2010.— N 4.— P. 59—65.
21. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project // *Nature*.— 2007.— Vol. 449.— P. 804—810.

Г.Д. Фадеев, Л.В. Богун

Дисбіоз кишечника в практиці лікаря-інтерніста

Наведено дані щодо основних функцій мікрофлори кишечника в організмі людини та роль її порушень у виникненні захворювань внутрішніх органів. Висвітлено причини виникнення змін мікробіоти кишечника та роль пробиотиків у корекції цих порушень. Подано характеристику пробіотика-біоентеросептика, дані про його клінічну ефективність та безпечність, показання до застосування.

G.D. Fadeenko, L.V. Bogun

Intestine dysbiosis in the physician's practice

The review of the literature contains data about the basic functions of intestinal flora in humans and its role in the occurrence of internal diseases. The causes of changes in the gut microbiota and the role of probiotics in their correction have been elucidated. The authors presented the characteristics of probiotic-bioenteroseptic, data about its clinical efficacy and safety, and indications for use. □

Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф.
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 8 лютого 2013 р.