

ДИСБІОТИЧНІ ПОРУШЕННЯ КИШЕЧНИКУ І ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Г.Д. Фадєєнко, І.Е. Кушнір

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, Харків

Ключові слова: дисбіоз, лікування, пребіотики, «Дуфалак».

Питання мікроекології кишечника та її порушення (дисбіоз), попри тривалість вивчення цієї проблеми, постійно приваблюють увагу спеціалістів різних галузей медицини. Напевно, насамперед зумовлене виявленням усе нових і нових позитивних властивостей мікрофлори, тісно пов'язаної з організмом людини, а також перспективами біотерапії.

У здорових людей у кишечнику нараховується майже 500 видів мікроорганізмів, більшу частину яких становлять представники так званої облигатної мікрофлори (біфідо-, лактобактерії, непатогенна кишкова паличка та ін.) [1].

Біфідобактерії становлять 85—98% представників мікробіоценозу кишечника. В нормі їх нараховується до 10^9 — 10^{11} мікробних тіл у 1 г вмісту товстої кишки. Завдяки біфідобактеріям забезпечується низка таких важливих функцій макроорганізму, як утворення молочної кислоти, лізоциму, стимулювання імунної системи. Цей клас мікроорганізмів сприяє утилізації харчових інгредієнтів, синтезує вітаміни К, С, деякі вітаміни групи В, сприяє всмоктуванню вітаміну D, заліза та кальцію.

Менша кількість (10 — 15% , або 10^7 — 10^8 мікробних тіл у 1 г вмісту товстої кишки) лактобактерій. Їм належить важлива роль у сприянні процесам відновлення слизової оболонки кишки, а також протистоянні заселенню патогенних мікроорганізмів.

Непатогенні різновиди кишкової палички становлять лише $0,01\%$ (10^7 — 10^8 мікробних тіл в 1 г). Вони беруть участь у синтезі вітаміну К та коліцинів.

Нормальна мікрофлора — це якісне та кількісне співвідношення різноманітних мікробів окремих органів і систем, яке підтримує біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу макроорганізму, що потрібна для збереження здоров'я людини.

Відомо, що однією з найважливіших функцій нормальної мікрофлори є її участь у формуванні колонізаційної резистентності [2]. Вона забезпечується низкою чинників, найважливіші з яких — конкуренція з екзогенними бактеріями за рецептори зв'язування та живлення. Бактеріостатичний ефект справляють низькомолекулярні метаболіти цукролітичної мікрофлори, передусім коротколанцюгові жирні кислоти (пропіонова, олійна, оцтова, мурашина, молочна тощо), лактат. Вони здатні стримувати ріст сальмонел, дизентерійних шигел, багатьох грибів. З іншого боку, низькомолекулярні метаболіти, блокуючи своїми адгезинами рецептори епітеліоцитів, запобігають адгезії потенційно патогенних бактерій до епітелію. Конкурентоздатність індигенних бактерій пов'язана також з їх виразною рухливістю, яка дає змогу ліпше знаходити поживні речовини. Обговорюється питан-

ня про провідну участь мікрофлори в забезпеченні противірусного захисту господаря. Завдяки феномену молекулярної мімікрії та наявності рецепторів, які придбані від епітелію макроорганізму, мікрофлора дістає здатність до перехоплювання та виведення вірусів, які мають відповідні ліганди.

Присутність у шлунково-кишковому тракті індигенної флори стимулює перистальтику тонкої і товстої кишок, спорожнення шлунка, скорочує транзитний час для їжі. В основі впливу мікроорганізмів на моторну функцію кишечника лежать кілька механізмів: продукція бактеріями мікробних простагландинів; зміна метаболізму жовчних кислот з переважним нагромадженням форм, подібних до ретинолової кислоти, що міститься в рициновій олії; утворення оцтової, пропіонової і молочної кислот, які гальмують розмноження гнильних та патогенних мікроорганізмів.

Надзвичайно важливу роль нормофлора відіграє в процесах травлення і обміну речовин. Кишкові бактерії посилюють гідроліз білків, вуглеводів, жирів і перешкоджають мікробному декарбоксилюванню харчового гістидину, що забезпечується можливістю утворення значної кількості ферментів (протеази, ліпази, амілази, целюлози та ін.). У низці досліджень доведено амілазну і казеїнолітичну активність біфідобактерій і лактобацил, їхню участь у метаболізмі жовчних кислот, холестерину і ксенобіотиків.

Нормальна мікрофлора здатна синтезувати належні у фізіологічно значущій для мікроорганізму кількості практично всі вітаміни. Японські дослідники довели, що біфідобактерії акумулюють вітаміни В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, нікотинову, фолієву кислоти і біотин. Про значення ендогенної продукції біотину стало відомо в останні роки. Встановлено, що без нього блокується синтез колагену в кістках, що виявляється виразними природженими аномаліями скелета. Є повідомлення про те, що найбільшу кількість вітаміну К у кишечнику утворюють бактероїди та схожі з ними бактерії, а вітамін В₁₂ синтезується лише пропіоно-, біфідо-, еубактеріями і лактобацилами.

За даними деяких дослідників, можна порівняти детоксикуючу здатність індигенної мікрофлори кишечника і детоксикуючу функцію печінки [3]. Обидва органи беруть участь у процесах печінково-кишкової рециркуляції різних органічних та неорганічних сполук. Принциповою різницею метаболізму, який відбувається в кишечнику, є те, що там домінують реакції гідролізу та відновлення, а в печінці — окиснення і синтезу з утворенням водорозчинних продуктів. Ксенобіотики в кишечнику можуть зазнавати біотрансформації з утворенням нетоксичних продуктів та ізоформ з прискореною елімінацією з організму.

Під впливом багатограних ендогенних та/або екзогенних чинників склад кишкової мікрофлори може змінюватися, порушуючи нормальний перебіг фізіологічних процесів, а в окремих випадках — призводити до тяжкої патології.

Клініко-лабораторний синдром, який характеризується кількісними і якісними порушеннями в складі облігатної мікрофлори зі змінами осередку її існування і розвивається внаслідок зриву адаптації, порушення захисних, компенсаторних механізмів, призводячи до імунологічних та метаболічних порушень, називається дисбактеріозом, або синдромом надлишкового мікробного росту.

При дисбактеріозі можуть зникати деякі представники нормальної мікрофлори (біфідо- і лактобактерії, кишкові палички та ін.) і з'являтися бактерії, які рідко зустрічаються (гриби роду кандиди, стафілококи, протей, синьогнійна паличка та ін.). При цьому виникають різного ступеня місцеві запальні процеси, а в разі різкого зниження опірності організму може генералізуватися ендогенна інфекція аж до сепсису. Дисбактеріоз є важливим ланцюгом патогенезу низки хвороб органів травлення, дихання і шкіри, впливає на перебіг та наслідок хвороб і часто потребує спеціального лікування. Дисбактеріоз кишечника — вторинний стан, а першопричина його — порушення процесів травлення, в тому числі всмоктування, а також пошкодження кишкової стінки [1].

До порушень складу мікрофлори кишечника призводять передусім хвороби органів травлення, зокрема гастрит, дуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, ентерит, коліт, гепатит, холецистит, дискінезія жовчовивідних шляхів тощо. Друга можлива причина розвитку дисбактеріозу кишечника — застосування антибіотиків, які змінюють «мікробний пейзаж» шлунково-кишкового тракту. Порушення складу кишкової мікрофлори своєю чергою впливає на внутрішнє середовище кишки, зумовлюючи пошкодження ентероцитів і порушення процесів кишкового травлення та всмоктування, підвищує проникність кишкової стінки для макромолекул, впливає на моторику, створює умови для розвитку патогенних грибів і бактерій, знижує захисні властивості слизового бар'єру шлунково-кишкового тракту. Отже, дисбактеріоз кишечника хоча і не є хворобою, та його слід враховувати під час розробки тактики лікування.

Лікування мікроекологічних порушень ґрунтується на таких принципах: терапія з приводу головної хвороби, корекція дисбіотичних порушень, лікування ускладнень. Першочерговим є цілеспрямований вплив на мікрофлору зі знешкодженням небажаних (патогенних) мікроорганізмів за допомогою антибіотиків, бактеріофагів, а також заселення кишечника потрібною флорою. Також потрібний загальний вплив на мікрофлору з метою створення несприятливих для небажаних мікроорганізмів умов у кишечнику, які сприяли б заселенню тими, яких бракує. Слід сказати про недосконалість традиційної терапії дисбактеріозу, пов'язану з недоліками антибактеріального лікування, терапії пробіотиками (неправильно підібрані дози препаратів) і фаготерапії (швидка поява фаго-резистентних штамів) [2,5].

Останнім часом для корекції дисбіотичних розладів доведено перспективність використання пребіотиків

— інгредієнтів їжі, які частково або повністю не перетравлюються та вибірково стимулюють розмноження та/або метаболічну активність однієї чи кількох груп бактерій, які живуть у товстій кишці [4].

Механізм дії пребіотиків такий. Вони не перетравлюються в тонкій кишці і потрапляють у товсту кишку, де утилізуються мікрофлорою, забезпечуючи її ріст, стабільність і активність. Не менше значення має утилізація макроорганізмом продуктів мікробного метаболізму, зокрема коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК). КЛЖК, котрі утворюються внаслідок мікробного метаболізму, мають важливе значення як для товстої кишки, так і для макроорганізму в цілому. Синтез КЛЖК є важливим чинником колонізаційної резистентності, який забезпечує стабільність складу кишкової мікрофлори, зокрема в зв'язку з підтриманням оптимальної рН у порожнині товстої кишки.

Ефективність всмоктування КЛЖК має значення для підтримки водно-електролітної рівноваги, мінерального обміну, а також для регулювання моторики товстої кишки. В проксимальних відділах товстої кишки КЛЖК стимулюють рецептори L-клітин, які виробляють регуляторний пептид РYY, котрий своєю чергою гальмує моторику як товстої, так і тонкої кишки, виявляючи антидіарейний ефект. У дистальних відділах товстої кишки КЛЖК дають протилежний ефект: стимулюють рецептори клітин, що продукують гістамін, який шляхом дії на 5-HT₄-рецептори аферентних волокон вагуса ініціює рефлекторне прискорення моторики.

Нарешті найважливішою функцією мікрофлори в зв'язку з метаболізмом пребіотиків у КЛЖК є забезпечення колоноцита енергією. Доведено також, що КЛЖК є регуляторами апоптозу і їм притаманний антиканцерогенний ефект за рахунок зниження проліферації клітин епітелію товстої кишки та підвищення їхнього диференціювання.

Пребіотичні властивості мають багато вуглеводів, що не перетравлюються. У останні десятиріччя їх використовують для профілактики і корекції порушень кишкового мікробіоценозу в складі продуктів харчування, біологічно активних додатків, лікарських засобів.

У 1957 р. австрійський педіатр F. Petuely першим описав біфідогенні властивості лактулози. Він довів, що в разі штучного годування дітей молочною сумішшю, яка містить 1,2 г / 100 ккал лактулози за співвідношення лактози до білка 2,5 : 1, у кишечнику формується практично чиста культура біфідобактерій, а рН кишкового вмісту знижується. На підставі цих досліджень F. Petuely назвав лактулозу «біфідус-фактор».

Хімічна структура та спосіб синтезу цієї сполуки описані в 1929 р. Лактулоза становить собою дисахарид, який складається з галактози та фруктози.

Пребіотичний ефект лактулози доведено в багатьох дослідженнях. Зокрема, експерименти засвідчили, що додавання лактулози в їжу щурів збільшує об'єм вмісту товстої кишки, знижує рН, а також рівень аміаку в товстій кишці, підвищує концентрацію КЛЖК, зокрема пропіонової [6].

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, в якому взяли участь 16 здорових добровольців (призначали по 10 г на добу лактулози протягом 6 тиж), доведено ріст кількості біфідобактерій у товстій кишці: 8,25 lg КУО/мл було на початку лікування і стало 9,75 lg КУО/мл на 42-гу добу терапії (P = 0,048) [7].

К.М. Tuohy і співавтори в подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні на 20 здорових добровольцях (10 із них приймали лактулозу по 10 г на добу протягом 30 діб, а 10 — плацебо) також помітили збільшення кількості біфідобактерій [8].

Лактулоза, можливо, не впливає на кількість *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Enterococcus* spp., але знижує популяцію *Clostridium* spp. [8].

I. Mangin і співавтори підтвердили селективне стимулювання зростання кількості біфідобактерій у кишечнику людини лактулозою («Дуфалак») у подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні за участі 48 пацієнтів, які скаржилися на закреп. За допомогою молекулярного методу типування мікроорганізмів зростання популяції біфідобактерій виявлено у 72% пацієнтів основної групи (17% — у контрольній), які отримували поліетіленгліколь як проносне [9]. Збільшення кількості біфідобактерій при цьому супроводжувалося зменшенням кількості бактероїдів і клостридій.

Лактулоза, стимулюючи ріст нормальної мікрофлори кишечника, сприяє підтримці антиінфекційного захисту макроорганізму, зокрема щодо шигел, сальмонел, ієрсиній та ротавірусів [10].

Пребіотична здатність лактулози зумовлює її проносний ефект за рахунок збільшення об'єму бактеріальної маси, а також впливу продуктів мікробного метаболізму на кишкову стінку. Слід зазначити, що лише високі дози лактулози забезпечують антиконстипаційний ефект. З іншого боку, у низьких дозах лактулоза нормалізує кишкову мікрофлору без проносного ефекту. Антидіарейна дія лактулози реалізується через ті ж самі механізми, що й пробіотиків: ріст цукролітичної мікрофлори призводить до конкурентного гальмування протеолітичної мікрофлори, а це знижує продукцію ентеро- і цитотоксинів. Останні також руйнуються протеазами, що синтезуються цукролітичною мікрофлорою кишечника. КЛЖК, що утворюються внаслідок метаболізму цукролітичної мікрофлори, знижують рН у порожнині кишечника, зумовлюючи зменшення концентрації вторинних жовчних кислот і солей. Крім того, КЛЖК утилізуються макроорганізмом, що супроводжується всмоктуванням води і зменшенням товстокишкового вмісту [11]. Це дає змогу використовувати препарати лактулози як патогенетичний засіб для корекції кишкового дисбактеріозу.

Ми маємо багатий досвід використання лактулози не лише як проносного засобу та препарату для профілактики й лікування печінкової енцефалопатії, а і як ефективного пребіотика для корекції дисбіотичних порушень. У гастроентерологічному відділенні Інституту терапії АМНУ апробовано пребіотичні властивості лактулози («Дуфалак»). Обстежено 65 хворих із синдромом подразненої товстої кишки, ускладне-

ним дисбіозом кишечника. Всі хворі скаржилися на підвищення газотворення, періодичне здуття живота, порушення характеру дефекації: у 48 (73,8%) хворих спостерігалися нерегулярні випорожнення, а у 17 (26,2%) — затримка дефекації на 2—3 доби. До того ж спорожнявся кишечник не повністю (мала кількість щільного калу), з сильними потугами, переймистим болем унизу живота.

Для підтвердження дисбактеріозу кишечника проводили мікробіологічне дослідження калу (культивування на селективних осередках): концентрація кишкової палички в 1 мл матеріалу перевищувала $4-5 \times 10^8$, лактозонегативних форм ентеробактерій було понад 10%, виявлялися гемолізовані форми *E. coli*. Лактозонегативна умовно-патогенна флора (*Enterobacter* і *Clebsiella*) становила понад 6% мікроорганізмів, була значно знижена концентрація біфідобактерій.

«Дуфалак» призначали в індивідуальних дозах: при дисбактеріозі, який супроводжувався частими випорожненнями, — по 5—10 мл на добу, а при закрепі — по 25 мл сиропу протягом 3 тиж. Лікування проводили на тлі базисної терапії (дієта, психотерапія, в деяких випадках — седативні препарати та малі транквілізатори).

Внаслідок лікування «Дуфалаком» встановлено клінічне поліпшення стану хворих. Значно ослаблилися здуття живота, відчуття тяжкості в епі- і гіпогастральній ділянках, зникла відрижка, нормалізувалася частота дефекацій. Наприкінці курсу лікування клінічної ефективності досягнуто у всіх хворих.

Спостерігалася також позитивна динаміка показників копрограм. Так, уміст клітковини, що перетравлюється, внутрішньоклітинного крохмалю і йодофільної мікрофлори, котрі виявляли в значній кількості у переважної більшості хворих до початку лікування, до 3-го тижня прийому «Дуфалаку» значно зменшився. В кінці курсу терапії практично не визначалися в фекаліях крохмальні зерна та неперетравлені м'язові волокна.

Поліпшення стану пацієнтів супроводжувалося нормалізацією складу калу, що підтверджувалося лабораторними методами.

Результати використання «Дуфалаку» засвідчили його безпечність. Лише у 6 (9,2%) хворих спостерігався метеоризм, який у 2 із них ліквідували шляхом зменшення дози, а в останніх пацієнтів ускладнення минуло в міру «адаптації» до препарату кишкової мікрофлори.

Таким чином, Дуфалак справляє пребіотичний вплив на мікрофлору товстої кишки, сприяє її нормалізації. Це дає змогу рекомендувати його для комплексної терапії при порушеннях мікробної екології кишечника. Водночас для успішної корекції дисбактеріозу кишечника потрібно виявити та усунути причину розвитку патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Тер. арх.— 2001.— № 2.— С. 67—71.
2. Урсова Н.И. Роль и место пробиотиков в лечении и профилактике различных заболеваний и состояний, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника.— М., 2002.— 28 с.
3. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбиоза кишечника // Consilium medicum.— 2005.— С. 3—7.
4. Бельмер С.В. Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: Учебно-методическое пособие.— М., 2005.— 24 С.
5. Бондаренко В.М., Чупринина Р.П., Аладышева Ж.И., Мацулевич Т.В. Пробиотики и механизмы их лечебного действия // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2004.— № 3.— С. 83—87.
6. Zdunczyk Z., Juskiewicz J., Wroblewska M., Krol B. Physiological effects of lactulose and inulin in the caecum of rats // Arch. Anim. Nutr.— 2004.— Vol. 58 (1).— P. 89—98.
7. Bouhnik Y., Attar A., Joly F.A. et al. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomized double-blind study in healthy humans // Eur. J. Clin. Nutr.— 2004.— Vol. 58 (3).— P. 462—466.
8. Tuohy K.M., Ziemer C.J., Klinder A. et al. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota // Microbial Ecology in Health and Disease.— 2002.— Vol. 14.— P. 165—173.
9. Mangin I. et al. Molecular Analysis of Intestinal Microbiota Composition to Evaluate the effect of PEG and Lactulose Laxatives in Humans // Microbial Ecology in Health and Disease.— 2002.— Vol. 14 (1).— P. 54—62.
10. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effect of lactulose and lactitol on colonic microbiota and enzymatic activity // Scand. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 32.— Suppl. 222.— P. 41—44.
11. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences // Drugs.— 1997.— Vol. 53, N 6.— P. 930—942.

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНИКА И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Г.Д. Фадеев, И.Э. Кушнир

В статье представлены современные данные о роли нормальной кишечной микрофлоры в процессах жизнеобеспечения макроорганизма. Обсуждаются причины возникновения и прогрессирования дисбиотических нарушений в кишечнике. Изложены данные литературы и результаты собственных исследований о механизме действия и клинической эффективности препарата «Дуфалак» в лечении дисбиоза кишечника.

DYSBIOTIC INTESTINAL DYSTURBANCES AND THE WAYS OF THEIR CORRECTION

G.D. Fadeenko, I.E. Kushnir

The article presents the recent data on the role of normal intestinal microflora in the processes of normal organism functioning. The reasons for the dysbiotic disturbances onset and progression are discussed. The modern literature data and results of own investigations of mechanisms of action and clinical efficiency of Duphalac preparation in the treatment of intestinal dysbiosis are presented.