

Доклад доктора медицинских наук, профессора Г.Д. Фадеенко

## Нарушение кишечного микробиоценоза и его коррекция при воспалительных заболеваниях кишечника на основе доказательной медицины

Кишечная микрофлора (микробиота) с позиций современной медицины рассматривается как специальный, исключительно важный и необходимый орган. Она в виде пенки покрывает всю поверхность кишечника вплоть до ануса. В норме количество и разнообразие видов и подвидов микроорганизмов прогрессивно увеличивается от верхних отделов кишечника к нижним.

Главную микробную популяцию в толстом кишечнике (около 70 %) составляют анаэробы — бифидобактерии и бактероиды, остальная часть приходится на лактобациллы, кишечную палочку, энтерококки и другие.

Роль кишечной микрофлоры в поддержании и обеспечении нормального функционирования организма в целом и, в частности, кишечника, переоценить невозможно.

Кишечная микрофлора создает естественный защитный барьер от патогенных микроорганизмов, попадающих в пищеварительный канал из внешней среды и с продуктами питания (рис. 1).

Заселение кишечной микрофлоры происходит естественным путем в первые часы и дни после рождения. В случае изменения количественного состава кишечной микрофлоры (например, в условиях стерильности) могут возникать такие нарушения, как недоразвитие пищеварительного тракта, ухудшение кишечного транзита, слабая (неадекватная) реакция на стресс, иммунная недостаточность, сниженная защита от инфекций, снижение трофологического статуса (как следствие уменьшения поступления питательных веществ).

Изменение количественного и качественного состава кишечных микроорганизмов принято обозначать как кишечный дисбиоз. При дисбиозе происходит появление и размножение патогенных микроорганизмов, снижение полезных свойств нормальной микрофлоры, таких как защитная функция (за счет бактериального антагонизма), формирование иммунитета, обеспечение нормальной перистальтики, метаболизм пищевых канцерогенов, синтез витаминов В и К,

участие в процессах пищеварения, конверсия про-лекарств и многие другие.

Наличие кишечного дисбиоза создает условия для повреждения кишечника в виде различной степени выраженности воспаления и деструкции (от микроскопических на клеточном уровне до видимых глазом на тканевом). Доказано, что при дисбиотических нарушениях происходит трансформация условно патогенных микроорганизмов в патогенные (в том числе развитие синдрома избыточного бактериального роста). Дисбиотические нарушения также являются существенной составляющей для развития воспалительных заболеваний кишечника — неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

Экспериментальные модели воспалительных заболеваний кишечника (на лабораторных животных) обусловили появление тезиса: «нет патогенных бактерий — нет колита». Впоследствии это положение было подтверждено в клинических исследованиях непосредственно у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

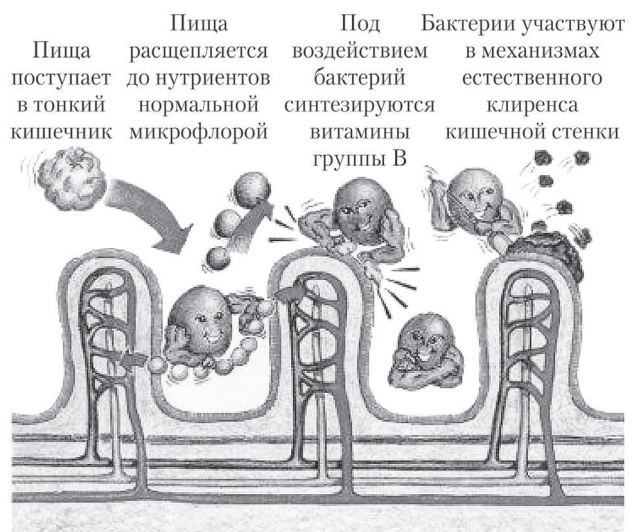


Рис. 1. Поперечный срез тонкокишечной стенки: функции ацидофильных бактерий в просвете кишки

Неспецифический язвенный колит ассоциируют с такими микроорганизмами, как *E. coli*, штаммами *Bacillus* и *Fusobacterium varium* (рис. 2).

При болезни Крона в слизистой оболочке кишечника обычно обнаруживают *Mycobacterium paratuberculosis*, штаммы *Pseudomonas* и *Listeria* (рис. 3).

Наряду с наличием генетической предрасположенности при воспалительных заболеваниях кишечника основная повреждающая роль принадлежит кишечной палочке с измененными свойствами. Мутации определенных генов создают условия для усиленного размножения последней в толстом кишечнике, что, в свою очередь, приводит к усиленной выработке мутантных рецепторов и иммунному повреждению ткани кишечника (рис. 4). При этом предполагается следующая этапность поражения кишечника: наследственно опосредованная патологическая выработка рецепторов СЕСАМ6 создает условия для усиленной колонизации в кишечнике бактерий *E. coli* и их адгезии. При этом бактерии имеют более агрессивные свойства — способность проникать через кишечный эпителий внутриклеточно.

Внутри макрофагов происходит их размножение и репликация. В свою очередь, макрофаги, инфицированные *E. coli*, активируют синтез TNF- $\alpha$  — мощнейшего цитокина, являющегося активатором воспаления (рис. 5). Именно это звено патогенеза послужило основой для разработки наиболее эффективного сегодня способа лечения — биологической (антицитокиновой) терапии ингибиторами провоспалительных цитокинов для пациентов с данной патологией. Так, ингибитор TNF- $\alpha$  (инфликсимаб) внесен в стандартные протоколы лечения пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом в большинстве стран с развитой экономикой.

Однако антицитокиновая терапия направлена исключительно на устранение последнего звена в цепочке перечисленных выше патологических процессов. Поэтому поиски альтернативных и дополнительных способов лечения двух вышеупомянутых заболеваний активно продолжаются.

Одним из наиболее перспективных направлений считается изучение возможности воздействия на более раннее патологическое звено заболеваний — кишечные микроорганизмы, то есть

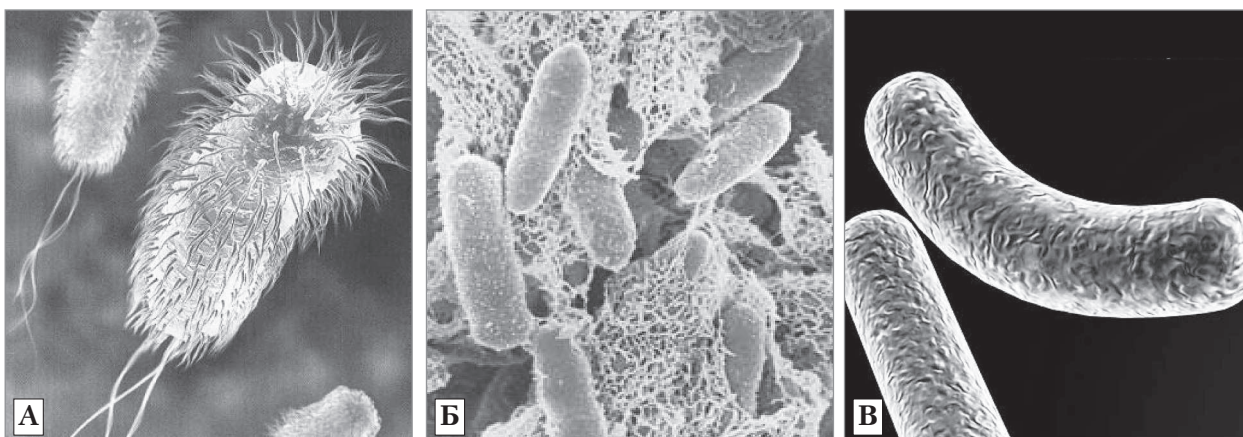


Рис. 2. Микроорганизмы, с которыми ассоциируют неспецифический язвенный колит: *E. coli* (А), штаммами *Bacillus* (Б) и *Fusobacterium varium* (Б)

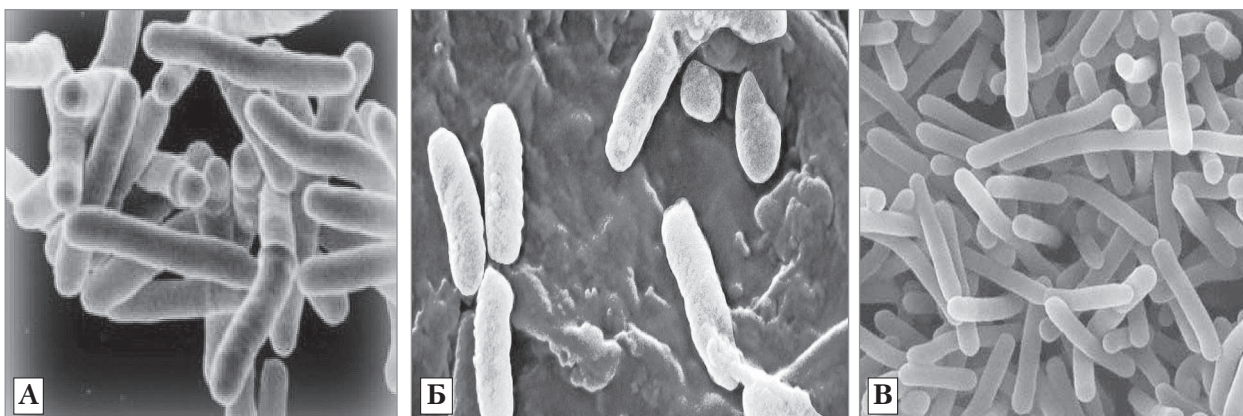


Рис. 3. Микроорганизмы, с которыми ассоциируют болезнь Крона: *Mycobacterium paratuberculosis* (А), штаммы *Pseudomonas* (Б) и *Listeria* (Б)

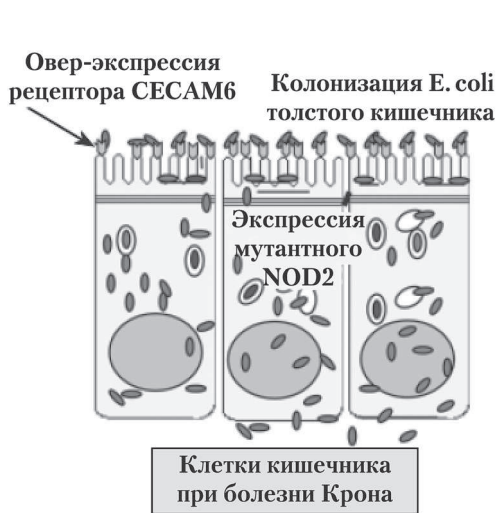


Рис. 4. Инициация повреждения стенки кишечника при болезни Крона под влиянием *E. coli*

устранение имеющегося кишечного дисбиоза путем экзогенного введения специальных средств — пробиотиков и пребиотиков (лекарственных препаратов и продуктов питания).

Идее использования непатогенных бактерий в терапевтических целях более 100 лет, однако, интенсивное клиническое изучение пробиотиков началось около 20 лет назад. В настоящее время научно доказано и практически обосновано их целебное воздействие, в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника.

Пробиотики воздействуют на кишечную микрофлору путем стимуляции иммунных механизмов слизистой оболочки (СО) кишечника и активации неиммунных механизмов вследствие антагонизма/конкуренции с потенциальными патогенными микроорганизмами. Пребиотики воздействуют на состав кишечной микробиоты путем увеличения численности анаэробной микрофлоры и уменьшения популяции патогенных микроорганизмов.

За последнее десятилетие в клинических исследованиях получена достаточная доказательная база эффективности отдельных пробиотических агентов в профилактике и лечении заболеваний органов пищеварения, в том числе воспалительных заболеваний кишечника. Эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) систематизировали имеющиеся данные по использованию пробиотиков и пребиотиков в клинических испытаниях и представили их в качестве практического руководства для врачей-гастроэнтерологов «Probiotics and prebiotics», которое было опубликовано в мае 2008 г. (<http://www.worldgastroenterology.org/probiotics->

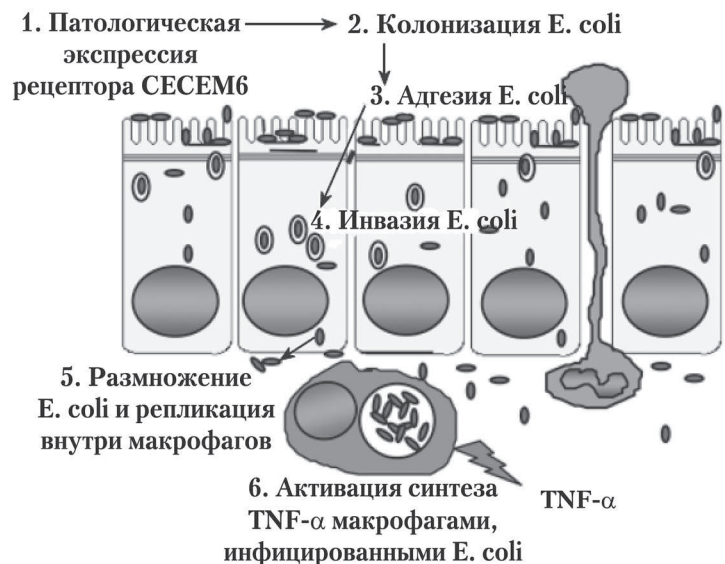


Рис. 5. Этапность развития иммунного повреждения в стенке тонкой кишки при болезни Крона

[prebiotics.html](http://prebiotics.html); Guarner F. Probiotics and prebiotics // World Gastroenterol. Organisation. Practice Guideline. 2008).

Кроме того, было разработано и в марте 2010 г. принято Международное руководство по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника «Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD» (// Inflamm Bowel Dis.— 2010.— N 16 (1).— P. 112—24).

Эти документы дают рекомендации относительно целесообразности использования пробиотических агентов в целом и при воспалительных заболеваниях кишечника в частности.

В руководстве дано определение пробиотикам и пребиотикам. Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах способствуют улучшению здоровья организма хозяина. Пребиотики — неперевариваемые вещества, которые обеспечивают достижение полезного физиологического эффекта для организма хозяина путем селективной стимуляции роста или жизнедеятельности бактерий-комменсалов. Синбиотики — продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики.

Четко сформулированы доказанные механизмы воздействия пробиотиков и пребиотиков. Выделяют иммунологические и неиммунологические механизмы.

К иммунологическим механизмам пробиотиков относят следующие:

- активация локальных макрофагов для дальнейшей презентации антигена В-лимфоцитам;
- увеличение синтеза секреторного иммуноглобулина А;

- модуляція содержания цитокинов;
  - індукція розвитку гіпорективності к пищевым алергенам.
- К неіммунологическим:
- изменение местного уровня рН, создание неблагоприятных условий для развития патогенных микроорганизмов;
  - продуцирование бактериоцинов, ингибирующих рост патогенной микрофлоры;
  - удаление свободных радикалов;
  - стимуляция продукции муцина СО кишечника;
  - улучшение функционирования интестинального барьера;
  - конкуренция за адгезию с патогенами;
  - модификация патогенных бактериальных эндотоксинов.

К иммунологическим механизмам пребиотиков относят:

- увеличение синтеза секреторного IgA;
- модуляцию содержания цитокинов.

К неіммунологическим (метаболическим):

- продукцию короткоцепочечных жирных кислот;
- ускорение метаболизма липидов;
- ускорение всасывания ионов кальция, железа, магния.

В связи с этим были определены клинически значимые эффекты про- и пребиотиков. Это:

- угнетение роста патогенных микроорганизмов (уменьшение колонизации);
- улучшение барьерной функции эпителия слизистой оболочки;
- иммунорегуляция;
- регуляция секреции провоспалительных цитокинов и продуктов перекисного окисления липидов;
- улучшение моторной функции кишечника;
- снижение газообразования;
- изменение нейротрансмиссии в кишечнике (*L. acidophilus* оказывает анальгезирующий эффект, сопоставимый с таковым морфина, при абдоминальной боли за счет увеличения экспрессии каннабиноидных и опиоидных рецепторов кишечного эпителия).

Определены минимальные критерии, которым должны отвечать лекарственные средства, претендующие на название «пробиотик» (Guarner F. Probiotics and prebiotics // World Gastroenterol. Organisation. Practice Guideline, 2008):

- микроорганизмы, входящие в состав препарата, должны быть живыми;
- содержание микроорганизмов в препарате должно сохраняться примерно на одном уровне в течение всего срока годности, минимально варьировать в различных партиях препарата;

- препарат должен подтвердить эффективность и безопасность в клинических исследованиях у людей.

В руководстве по про- и пребиотикам приведен перечень препаратов, подтвердивших клиническую безопасность и эффективность (табл. 1–3).

В опубликованном Руководстве обращает внимание проблема тождественности оригинальных и генерических про- и пребиотических агентов, выпускаемых различными производителями. Специально подчеркивается, что эффективность и побочные эффекты одного и того же продукта, выпущенного разными производителями, будут сильно различаться в зависимости от используемого штамма, продукта, фирмы. Высока вероятность того, что генерические препараты, которые не подтвердили своей эффективности в ходе клинических исследований, имеют совершенно иной уровень эффективности и безопасности. Полученные данные о специфичности и уникальности, эффективности и безопасности одного пробиотика не могут быть экстраполированы на другие штаммы или виды бактерий, применяющихся в качестве пробиотиков, т. к. даже изменение состава дополнительных веществ, содержащихся в препарате (наполнители, балластные вещества, состав оболочки), может существенно изменить фармакологические свойства лекарственного средства и снизить его эффективность.

В руководстве по воспалительным заболеваниям кишечника приведены доказательные данные об эффективности некоторых пробиотиков для лечения и вторичной профилактики данных заболеваний. Механизм действия пробиотических средств основан на антагонизме к патогенным кишечным бактериям, что способствует уменьшению клинических проявлений и стиханию воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. Так, получены хорошие результаты лечения неспецифического язвенного колита после использования *Saccharomyces boulardii*. Весьма эффективным оказался комбинированный пробиотик VSL#3, содержащий 8 различных штаммов (*Bif. breve*, *Bif. longum*, *Bif. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*). У подавляющего большинства больных (85%), получавших VSL#3, наступила продолжительная ремиссия в сравнении с плацебо, где ремиссия в течение 12 месяцев отмечена только у 6% больных. Эффективность штамма Nissle бактерий *Escherichia coli* уменьшает активность воспаления, оказывает благоприятное влияние на обмен веществ в эпителиальных клетках СО толстой кишки (благодаря образованию корот-

Таблиця 1. Пробиотические препараты, подтвердившие безопасность и эффективность

Продукт	Торговое название	Производитель
Lactobacillus reuteri	BioGaia	Biogaia
Lactobacillus acidophilus, L. casei		Bio K
Lactobacillus acidophilus	Hylac, Acidolac	Merckle/ratiopharm
Lactobacillus rhamnosus GG	LGG	Valio
Enterococcus LAB SF 68		Serbios-Pharma
Bacillus clausi O/C,NR,SIN,T	Enterogermina	Sanofi-Aventis
Bifidobacterium longum	BifiForm, Linex	Ferrosan, Lek
Bifidobacterium bifidum	Bifidumbacterin, Probifor	Partner
8 штаммов пробиотиков	VSL#3	VSL Pharmaceut.
Saccharomyces boulardii	Enterol 250	Biocodex

Таблиця 2. Пребиотические препараты, подтвердившие безопасность и эффективность

Продукт	Торговое название	Производитель
Олигофруктоза (природный полисахарид)	NutraFlora	GTC Nutrition
Синтетический дисахарид	Duphalac	Solvay pharma

Таблиця 3. Пробиотические продукты питания, подтвердившие безопасность и эффективность

Продукт	Торговое название	Производитель
Молочнокислые продукты с LGG и Lc705	Gefilux, Gefilux Max	Valio
Кисломолочные продукты с LGG		BioBalans по лиц. Valio
Кисломолочные продукты с L. acidophilus		Biomax (Россия)
Пробиотик + олигосахариды, инулин	Orafti	BeneoSynergy 1
Ферментированные молочные продукты L. casei Imunitass, B. ActiRegularis	Actimel, Activia	Danone

коцепочечных жирных кислот (бутирата, ацетата, пропионата). Эффективность этих пробиотических средств сопоставима с таковой препаратов 5-АСК.

В качестве профилактических средств и средств для поддержания ремиссии при дисбиозах, в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника, могут использоваться не только лекарственные средства, но и продукты питания, содержащие пробиотики.

Пробиотические продукты Actimel («Danone», Франция), содержащий *Lactobacillus casei* DN114 001, и Activia («Danone», Франция), содержащий *Bifidobacterium animalis* DN 173 010, не являются лекарственными препаратами. Однако они соответствуют «Минимальным критериям» ВГО для пробиотиков (содержат живые микроорганизмы, концентрация которых остается приблизительно одинаковой в течение указанного срока годности и минимально варьирует в различных партиях), доказали свою безопасность и эффективность.

Изучены эффекты Actimel и Activia у здоровых людей. Исследования показали, что Actimel модулирует иммунный ответ во время интенсивных физических нагрузок (P. Pujol и соавт., 2000); способствует увеличению количества лимфоцитов в крови и уменьшению степени снижения численности НК-клеток, вызванных психологическим стрессом (A. Marcos et al., 2004); уменьшает количество случаев заболевания диареей у маленьких детей (P. Pujot et al., 2000); сокращает продолжительность «зимних инфекций» у людей старше 60 лет (P. Turchet и соавт., 2003). Activia нормализует время кишечного транзита у людей преклонного возраста, ведущих малоподвижный образ жизни (Северин Меанс и соавт. 2001); время прохождения химуса по толстому кишечнику у людей среднего и молодого возраста, ведущих малоподвижный образ жизни (Мишель Бувье и соавт., 2001).

Важно отметить, что Actimel и Activia полностью отвечают принципам рационального питания, предъявляющимся к пищевым продуктам:

они содержат сниженное количество жира (уменьшается нагрузка на ферментный аппарат пищеварительного канала); относятся к низкокалорийным продуктам (снижается риск возникновения ожирения и других алиментарных болезней); содержат бактериальные метаболиты, необходимые для саморегуляции пробиотической микрофлоры; обладают лактазной активностью (способствует более легкому расщеплению и усвоению лактозы); не содержат консервантов.

Эксперты ВГО рекомендуют применять Actimel (*Lactobacillus casei* DN-114 001)  $10^8$  КОЕ/г 2 раза в день) для предупреждения антибиотикассоциированной диареи у взрослых; предупреждения диареи, ассоциированной с *C. difficile* у взрослых; при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*; Activia (*Bifidobacterium animalis* DN-173 010) по

$10^8$  КОЕ/г 2 раза в день) — для уменьшения выраженности некоторых симптомов при синдроме раздраженного кишечника.

Actimel и Activia могут использоваться в качестве безопасного профилактического средства для поддержания нормального кишечного микробиоценоза при воспалительных заболеваниях кишечника. Базисная терапия неспецифического язвенного колита может быть назначена на фоне приема Actimel (*Lactobacillus casei* DN114 001), в том числе до, во время и после приема пробиотических лекарственных препаратов.

Таким образом, использование про- и пребиотических лекарственных средств и продуктов питания в настоящее время рассматривается как перспективное направление для терапевтических и профилактических целей.