

# Синдром избыточного бактериального роста: особенности патогенеза иммунных нарушений

К.м.н. С.С. Вялов

Европейский медицинский центр, Москва

Отраслевыми стандартами Минздрава дисбактериоз кишечника определен как клиничко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника, наличием патогенных или условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике. Этим приказом Минздрава данному состоянию присвоен шифр в МКБ-10 – R19.8. Выраженные изменения качественного и количественного соотношения микроорганизмов приводят к подавлению нормальной микрофлоры ЖКТ и размножению патогенной и условно-патогенной. Как следствие развиваются метаболические и иммунологические нарушения с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [1–3].

В зарубежной литературе при определении понятия «дисбактериоз кишечника» используется термин «bacterial overgrowth syndrome» – синдром избыточного бактериального роста или «Bakterielle Fehlbesiedlung des Dunndarm» – неправильная бактериальная колонизация кишечника.

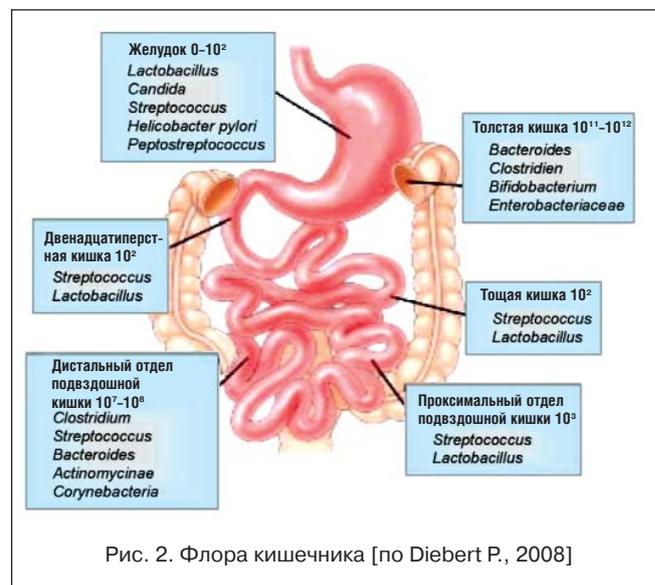
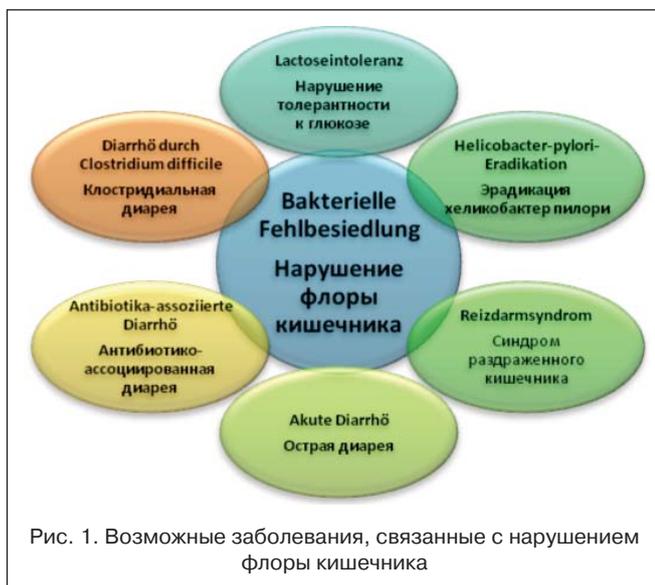
Бактериальные нарушения в кишечнике часто возникают при проведении антибактериальной терапии, кишечных токсикоинфекциях, в послеоперационном периоде, при воспалительных процессах в кишечнике, алиментарных нарушениях, а также несоблюдении правил личной гигиены, при длительном воздействии хронического стресса, иммунодефицитных состояниях, у детей при нарушении колонизации кишечника, у женщин при прогрессировании дисбактериоза влагалища. Дисбактериоз часто сам выступает в качестве началь-

го этапа формирования многих заболеваний или усугубляет течение основного патологического процесса. В последние годы особое внимание уделяется связи микрофлоры кишечника и иммунной системы организма (рис. 1) [1, 2].

Микрофлора тонкого кишечника представлена организмами – около  $10^{13}$  и на порядок превышает число клеток в организме человека. Известно, что из примерно 4000 известных прокариотических микроорганизмов 400–500 живут в ЖКТ. У здоровых взрослых из-за кислой среды желудка и верхних отделов тонкого кишечника устанавливается низкая степень колонизации ( $0-10^3$  на 1 г содержимого кишечника), достигающая в толстом кишечнике  $10^{11}-10^{12}$  организмов на 1 г стула (рис. 2) [2, 3].

Микрофлора кишечника человека состоит преимущественно из бактерий родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* и *Bacillus* и небольшого количества грибов, главным образом дрожжевых, таких как *Candida albicans*. До момента рождения ребенка кишечник стерилен, колонизация ЖКТ начинается после рождения. Впоследствии флора кишечника состоит только из небольшого количества видов микроорганизмов, образующих в первые годы жизни стабильную разнообразную популяцию [3, 5].

Поэтапное формирование пула кишечной флоры, в особенности ее взаимодействие, является весьма значимым для физиологии кишечника и построения нормальной иммунной функции, и в определенной мере

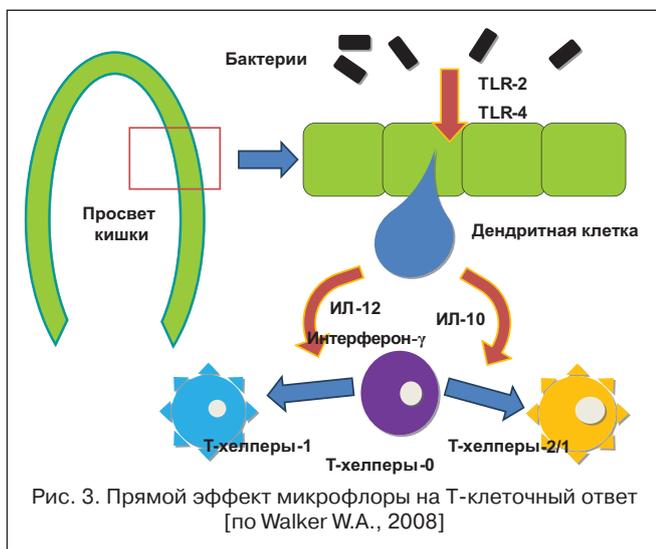


защищает от патологических реакций иммунной системы, таких как аллергия или воспаление, или аутоиммунное заболевание в поздние годы жизни. У детей, рожденных с помощью кесарева сечения, существует несколько иная и затянутая бактериальная колонизация кишечника (достоверно вплоть до 1 года жизни), таким образом, они имеют повышенный риск желудочно-кишечного воспаления или развития аллергической симптоматики в последующей жизни [9–11].

Между ассоциированной с кишечником лимфатической тканью и микрофлорой кишечника существует множество взаимодействий. Через открытие Toll-like-рецепторов (TLR) эукариотических эпителиальных, эндотелиальных и лимфатических клеток осуществляется молекулярная и клеточная коммуникация. Первый лиганд для TLR-4 – это липополисахариды грамотрицательных бактерий. Эти рецепторы связываются с липополисахаридами, и после каскада сигналов осуществляется активация ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, который затем реализует как транскрипцию воспалительных цитокинов (например, интерлейкин (ИЛ) -8 и ИЛ-6), так и инициацию базиса для острых воспалительных реакций с инвазивным патогеном. Дендритные клетки могут проникать через собственную мембрану кишечника, тонкие соединения эпителиальных клеток в просвет кишки и взаимодействовать с TLR-2 и TLR-4 на поверхности антигенов флоры слизистой (рис. 3) [4–6].

Кроме этого, бактерии микрофлоры могут в определенной мере и, возможно, под контролем лимфоидной ткани кишечника преодолевать барьер слизистой и даже достигать лимфоидных органов слизистого слоя, таких как пейеровы бляшки, где они вступают во взаимодействие с антиген-представляющими клетками. Здесь они активируют наивные плазматические клетки к дифференцировке в IgA-продуцирующие плазматические клетки [4, 6, 7].

Бактерии микрофлоры кишечника могут напрямую влиять и на иммунные реакции. Например, определенные штаммы лактобактерий тормозят синтез IgE и этим вызывают аллергические реакции, кроме того, лакто-



бифидобактерии стимулируют секрецию противовоспалительного IgA в кишечнике (рис. 4) [10].

Развитие микрофлоры кишечника у детей имеет определенное значение в становлении атопического или аутоиммунного воспаления [8, 9, 11]. Это подтверждает ряд исследований, которые доказывают, что у детей, склонных к аллергии, есть различия в микрофлоре кишечника по сравнению с детьми, не имеющими аллергии, даже до появления аллергических симптомов. На эти процессы влияет и кормление грудью – за счет увеличения числа бифидобактерий. Тем не менее склонные к аллергии матери, имеющие штаммы *Bifidobacterium adolescentis*, чаще способствуют aberrantному развитию микрофлоры ребенка, чем здоровые матери. Длительное грудное вскармливание у здоровых матерей может увеличивать частоту атопического воспаления по сравнению с предрасположенными к аллергии матерями [9, 11].

Этому способствуют нарушение барьерной функции кожи и слизистой кишечника и, как следствие, большая передача антигенов, так что нарушенный иммунный ответ и высвобождение провоспалительных цитокинов с последующим увеличением проницаемости приводят к формированию порочного круга (рис. 5).

На сегодняшний день существует множество препаратов, действие которых нацелено на изменение бактериальной среды кишечника. Среди всего многообразия препаратов можно выделить несколько групп, имеющих принципиально различное действие. К первой, самой известной и давно существующей группе, относятся антибактериальные препараты. Их действие нацелено либо на селективное уничтожение патогенной микрофлоры



ры (к данной группе препаратов относятся бактериофаги и ряд антибиотиков узкого спектра действия), либо на неселективное уничтожение микрофлоры кишечника вообще. К последней группе относятся антибиотики широкого спектра действия, однако применение этих препаратов требует обязательного прикрытия.

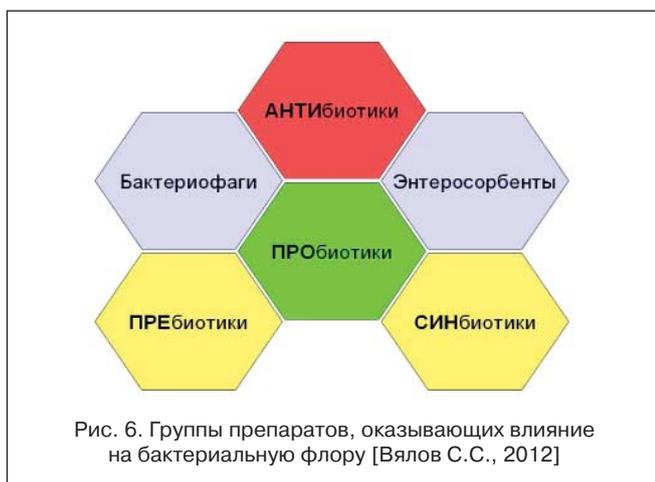
В противоположность препаратам, уничтожающим микрофлору кишечника, другая группа препаратов нацелена на ее восстановление различными способами. В эту группу входят пребиотики, пробиотики и синбиотики [1–3].

Пробиотические препараты содержат штаммы бактерий, являющихся компонентами нормальной микрофлоры кишечника. Пребиотические препараты содержат компоненты, способствующие росту собственных бактерий в кишечнике. К синбиотикам относятся препараты, сочетающие в себе живые микроорганизмы и пребиотики. Отношение к данной группе препаратов является неоднозначным в связи со сложным составом и не всегда предсказуемым действием на микрофлору [3, 10, 13, 18].

Отдельно от указанных препаратов находится группа энтеросорбентов, которые используются для удаления из просвета кишечника условно-патогенной микрофлоры и ее токсинов. В качестве энтеросорбентов 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, имеющих высокие адсорбционные и каталитические свойства (рис. 6).

Природные пробиотики не представляется возможным получать в чистом виде из-за агрессивного влияния кислой среды желудка, разрушающей микроорганизмы. В связи с этим доставка бактерий в кишечник осуществляется в кислотоустойчивой кишечнорастворимой капсуле. Добавление пробиотических компонентов к микрофлоре кишечника положительно влияет на большинство патологических процессов в кишечнике.

Метаанализ Кокрановского центра [12, 14, 15] показывает значительное улучшение атопической экземы у детей, принимающих пробиотики, однако исследования были достаточно разнородны и не всегда обнаруживают



одинаковый эффект. В отношении других аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, прием пробиотиков не показал терапевтического или профилактического эффекта [13, 16].

Следует обратить внимание на то, что применение данной группы препаратов не всегда сопровождается положительными эффектами. В первую очередь данная особенность связана с происхождением бактерий, входящих в состав пробиотических препаратов. Это культивируемые в искусственной среде штаммы лакто- и бифидобактерий. Часто их применение сопровождается возникновением неспецифических реакций, подобных аллергическим, или отмечается полная неэффективность лечения за счет ошибочного распознавания данных бактерий организмом как чужеродных, уничтожения их иммунной системой непосредственно в кишечнике с последующим выведением их из организма. Применение пробиотиков у лиц, имеющих склонность к аллергизации, может приводить к усилению подобных реакций [19, 20].

Не следует забывать о том, что в возникновении и развитии заболеваний кишечника большую роль играют заболевания верхних отделов ЖКТ, такие как гастриты, дуодениты, панкреатиты и заболевания желчевыводящих путей. При этом в кишечнике создается агрессивная среда для бактерий, составляющих основу микрофлоры кишечника, что приводит к снижению их количества или гибели. При этом введение нового дополнительного количества пробиотических микроорганизмов не способствует улучшению состояния. Количество вве-

**Таблица 1. Заболевания, ассоциированные с избыточным бактериальным ростом**

| Тонкокишечные нарушения  |
|--|
| <b>1. Анатомические нарушения</b>  |
| Дивертикулы тонкого кишечника  |
| Послеоперационные слепые петли кишки (анастомозы «конец в конец»)                                  |
| Стриктуры (болезнь Крона, лучевая болезнь, послеоперационные)                                      |
| <b>2. Нарушения моторики тонкого кишечника</b>   |
| Сахарный диабет  |
| Склеродермия   |
| Идиопатическая кишечная псевдообструкция   |
| Радиационный энтерит   |
| Болезнь Крона  |
| <b>Нарушения коммуникации между проксимальными и дистальными отделами ЖКТ</b>                      |
| Гастроколоно- или еюноколонофистулы  |
| Резекция илеоцекальной заслонки  |
| <b>Ассоциированные с многофакторными причинами</b>   |
| Гипохлоргидрия вследствие атрофического гастрита или приема лекарств                               |
| Иммунодефицитные состояния (вследствие нарушения всасывания, общий переменный иммунодефицит, СПИД) |
| Хронический панкреатит   |
| Цирроз   |
| Алкоголизм   |
| Терминальные стадии почечной недостаточности   |
| Пожилой возраст  |
| Тотальное парентеральное питание детей   |

денных микроорганизмов за счет нарушения среды кишечника также уменьшается, что не всегда позволяет добиться определенного эффекта (табл. 1) [21].

Представляется целесообразным использование пребиотических препаратов для получения лучшего терапевтического эффекта. Препараты данной группы содержат компоненты, улучшающие среду в кишечнике и способствующие росту собственной микрофлоры. Однако препараты данной группы имеют различный состав, от чего зависят их свойства [1–3, 18].

Хорошо известными препаратами этой группы являются препараты, представляющие собой концентрат продуктов метаболизма и активные метаболиты бактерий *Bacillus subtilis*. Они представляют собой пребиотический компонент, способствующий восстановлению нормальной микрофлоры и поддерживающий физиологические способности слизистой оболочки кишечника, не содержащий в себе живых или ослабленных бактерий [1, 22].

Гидролизат соевой муки является идеальным питательным субстратом для сахаролитических бактерий в толстом кишечнике. Конкуренция между бактериями за питательные вещества приводит к угнетению преимущественно протеолитической флоры, продуцирующей токсины, часто являющейся патогенной. Гидролиз соевой муки в толстом кишечнике вызывает уменьшение концентрации жирных кислот, снижается рН содержимого кишки, повышается осмотическое давление в просвете, активизируется перистальтика. Дальнейшее его расщепление приводит к образованию веществ, являющихся питательным субстратом для бифидобактерий и лактобактерий, способствует увеличению их количества [1, 21, 22].

Заслуживают отдельного внимания комбинированные препараты, показанные для лечения дисбиотических нарушений, содержащие одновременно 2 компонента – метаболиты *Bacillus subtilis* и цеолиты. Подобное сочетание пребиотика и энтеросорбента хорошо зарекомендовало себя при лечении заболеваний кишечника, сопровождающихся нарушением микрофлоры и образованием токсинов различного происхождения. Использование цеолитов в качестве носителя пребиотического вещества позволяет осуществлять адресную доставку препаратов в определенные отделы кишечника.

Цеолиты являются природными энтеросорбентами, которые не всасываются в кишечнике. Они способны связывать и прочно удерживать различные токсины эндогенного и экзогенного происхождения. Сорбционные свойства цеолитов проявляются преимущественно к низкомолекулярным соединениям, в т. ч. газообразным продуктам обмена микрофлоры кишечника, таким как метан, аммиак, сероводород и др. Цеолиты не вступают во взаимодействие с высокомолекулярными соединениями, витаминами, аминокислотами, белками. В ряде исследований отмечены ионообменные свойства данного вида сорбентов. За счет указанных свойств применение цеолитов в комплексной терапии способствует нормализации перистальтики кишечника и снижению газообразования в кишечнике. Это дает основания использовать цеолиты не только в комплексной терапии

различного рода бактериальных нарушений в кишечнике, но и в лечении синдрома раздраженного кишечника, функциональных расстройств ЖКТ, метеоризма [3, 22].

Исследование влияния изменений микрофлоры кишечника на течение кожных заболеваний аллергической этиологии, проведенное на 40 пациентах молодого возраста с atopическим дерматитом, показало следующие результаты. Нарушение колониальной резистентности кишечника, приводящее к повышенной эндотоксинемии, аллергизации, нарушению гомеостаза, может отразиться на состоянии кожи и течении atopического дерматита. Микрофлора кишечника принимает участие в формировании иммунобиологической реактивности организма. Нарушение нормоценоза способствует хронизации патологических процессов (в частности, atopического дерматита). Включение комбинированных препаратов – пребиотиков с энтеросорбентом в комплекс терапии больных atopическим дерматитом приводит к более быстрому и выраженному регрессу кожных высыпаний и субъективных ощущений, нормализации функции биотопы кишечника, что в конечном итоге способствует значительному улучшению качества жизни больных [23].

Изучение взаимосвязи микрофлоры кожи и микрофлоры кишечника у 46 больных с atopическим дерматитом показывает взаимосвязь между коррекцией бактериальной среды в кишечнике с помощью комбинированной терапии пребиотиком с энтеросорбентом и нормализацией состава бактерий на коже, уменьшение обсемененности патогенной и условно-патогенной флорой, а также регресс проявлений atopического дерматита [24].

По результатам одного из исследований, проведенного с участием 25 больных с atopическим дерматитом, установлено, что использование комбинированных препаратов пребиотика с энтеросорбентом позволяет в 1,5 раза быстрее снизить индекс SCORAD у пациентов. Применение комбинированной терапии сокращает сроки купирования симптомов atopического дерматита (зуд, сухость кожи, гиперемия) с 15–20 до 7–10 дней [25].

Другое исследование, проведенное с участием пациентов с atopическим дерматитом (79 детей), продемонстрировало положительную динамику индекса SCORAD. Так, в группе пациентов, принимавших комплекс пребиотика с энтеросорбентом, на 21-й день наблюдения значение индекса составило 9,1 балла, а в группе контроля, принимавшей стандартную терапию, – 21,6 балла. У пациентов, получавших комбинированную терапию пребиотиком с энтеросорбентом, была положительная динамика изменений макро- и микроэлементного состава, определяемого в волосах [26].

Интересные данные представляют наблюдения 11 больных аллергическим дерматитом и 5 – диффузным нейродермитом. Все пациенты имели выраженные симптомы интоксикации и сильный зуд. Включение в комплексную терапию комбинированного препарата, содержащего энтеросорбент и пребиотик, позволило уменьшить выраженность симптомов, что обусловлено воздействием на патогенетические звенья данных заболеваний, а именно сорбционным действием сорбента

на энтеротоксины и нормализацией состояния микрофлоры кишечника [27].

Для профилактики инфекций верхних дыхательных путей, ЖКТ имеет большое значение наличие секреторных IgA в слизистой оболочке. Прием смешанных пребиотических препаратов не менее 3-х мес. в течение 2-х последовательных сезонов зима/весна сокращает длительность случаев простудных заболеваний на 2 дня, а также число тяжелых простудных заболеваний. Это сопровождается значительным усилением цитотоксического, клеточного Т-супрессорного и Т-хелперного ответа [6, 7, 14].

### Заключение

Результаты исследований показали высокую значимость микрофлоры кишечника в формировании иммунного ответа, что особенно важно в детском возрасте, а также при наличии сопутствующей патологии. Микрофлора кишечника участвует в противомикробной защите организма и стимулирует местный секреторный иммунитет. При нарушениях микрофлоры напряженность иммунитета снижается, что в дальнейшем приводит к прогрессированию патологии и/или активизации хронической инфекции.

Большое значение в данной ситуации приобретают пребиотики. Они нормализуют состояние и баланс микрофлоры кишечника, восстанавливают напряженность иммунитета и нормализуют иммунный ответ. Так, спо-

собность пребиотиков модулировать иммунный ответ может широко использоваться в клинике, например, при инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях.

При включении в комплексную терапию аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваний пребиотиков отмечаются ранняя положительная динамика клинических показателей, сокращение продолжительности лечения и положительное влияние на иммунную функцию. Представляется целесообразным комбинирование пребиотиков со стандартной терапией при лечении, в особенности у детей.

Использование энтеросорбентов в комплексной терапии заболеваний кишечника и других органов, сопровождающихся образованием токсинов и патогенных метаболитов (например, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, дивертикулярная болезнь кишечника, печеночная энцефалопатия, атопический дерматит), позволяет улучшить клиническую картину и сократить сроки лечения заболеваний.

Сочетание цеолитов в качестве сорбента и метаболитов *Bacillus subtilis* в качестве пребиотика в комбинированных препаратах по данным ряда исследований показывает высокую эффективность в лечении заболеваний кишечника, связанных с нарушением микрофлоры кишечника и необходимостью выведения из организма патогенных веществ различной природы.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Научное общество гастроэнтерологов России, Центральный федеральный округ  
Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»  
ФГБУ "Учебно-научный медицинский центр" Управления делами Президента РФ

XXIII Научно-практическая конференция

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии с позиций доказательной медицины

9 сентября 2014

Здание Правительства Москвы  
Москва, ул. Новый Арбат 36/9



**Научный руководитель** — О.Н. Минушкин, профессор, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный специалист по гастроэнтерологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

**Приглашаются** гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики, специалисты УЗИ и лучевой диагностики, физиотерапевты  
Участие бесплатное. Регистрация на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)

**Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ**  
**По окончании конференции выдается сертификат участника с уникальным кодом**

Конференция транслируется в **online** режиме на сайтах [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) и [www.medconference.ru](http://www.medconference.ru).

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте [www.medconference.ru](http://www.medconference.ru) в день конференции