

Дисбактериоз кишечника

 Э.П. Яковенко

Кафедра гастроэнтерологии ФУВ РГМУ

Микрофлора пищеварительного тракта

Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой сложную экологическую систему, ведущая роль которой состоит в защите организма от колонизации патогенных и условно патогенных бактерий. Кишечная микрофлора подразделяется на облигатную (синонимы: главная, резидентная, индигенная, аутохтонная), факультативную (сапрофитная и условно патогенная) и транзиторную (случайная).

В состав **облигатной микрофлоры** входят анаэробы (бифидобактерии, пропионобактерии, пептострептококки) и аэробы (лактобактерии, энтерококки, кишечные палочки).

Факультативная микрофлора представлена сапрофитами: бактероиды, пептококки, стафилококки, стрептококки, аэробные и анаэробные бациллы, дрожжевые грибы. К условно патогенным энтеробактериям относятся клебсиеллы, протеи, цитробактеры, энтеробактеры и др.

Основная масса бактерий фиксирована к специфическим рецепторам эпителиоцитов слизистой оболочки ЖКТ (пристеночная или мукозная микрофлора), образуя микроколонию, покрытые биопленкой. Незначительная часть нормальной кишечной микрофлоры находится внутри просвета кишки. В слизистой оболочке тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии только аэробной флоры, а в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробов.

В двенадцатиперстной, тощей и начальных отделах подвздошной кишки общее число бактерий составляет 10^3 – 10^4 клеток в 1 г кишечного содержимого. Важно отметить, что в данном биотопе практически отсутствуют облигатно анаэробные бактерии, а также представители семейства энтеробактерий (в первую очередь, кишечная палочка). В тонкой кишке микроорганизмы локализируются преимущественно пристеночно. В **дистальных отделах тонкой кишки** концентрация микроорганизмов возрастает до 10^5 – 10^9 клеток в 1 г, и к биоценозу присоединяются облигатные анаэробы (бактероиды, бифидобактерии и др.).

Толстая кишка является основным местом обитания нормальной кишечной флоры. В данном биотопе обнаруживаются бактероиды в количестве 10^{10} – 10^{12} клеток в 1 г, бифидобактерии (10^8 – 10^{10}), энтерококки и клостридии (10^7 – 10^8), лактобациллы (10^6 – 10^9), кишечные палочки (10^6 – 10^8), стрептококки и кандиды (10^4 – 10^5), стафилококки (10^2 – 10^4) и ряд других бактерий.

Стабильность состава кишечной микрофлоры у здорового человека поддерживается с участием ряда механизмов. К ведущим факторам макроорганизма, лимитирующим бактериальный рост в тонкой кишке, относятся секреция соляной кислоты и кишечная моторика. На состав кишечной микрофлоры определенное влияние оказывают целостность слизистой оболочки кишечника, секреция слизи, пищеварительных ферментов, иммуноглобулинов (особенно секреторного IgA), объем десквамированного кишечного эпителия, а также компоненты пищи. К факторам бак-

терий, поддерживающим их нормальный состав в кишке, относятся: конкуренция за использование питательных веществ, изменение внутрипросветного уровня pH, продукция токсичных метаболитов, энзимов, антибиотиков типа “колицинов”, утилизация кислорода аэробами.

Нормальные кишечные бактерии не проникают во внутреннюю среду организма благодаря барьерной функции слизистых оболочек ЖКТ. Кишечная цитопротекция включает преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный защитные слизистые барьеры.

Основными компонентами **преэпителиального защитного барьера** являются слизи; иммуноглобулины A₁ и A₂, связанные с гликопротеинами слизи; гликокаликс с его нормальными реологическими параметрами, обеспечивающими резистентность эпителия к бактериальным и химическим агентам; ряд низкомолекулярных кишечных метаболитов, обеспечивающих колонизационную резистентность слизистой оболочки к условно патогенным и патогенным микроорганизмам.

Эпителиальный защитный барьер включает апикальные клеточные мембраны и тесные межклеточные соединения, блокирующие пассаж макромолекул в клетку и препятствующие их межклеточному проникновению.

В состав **постэпителиального барьера** входит кровоток, обеспечивающий фагоцитоз, гуморальные иммунные реакции и другие механизмы защиты, а также функционирование преэпителиального и эпителиального барьеров. Большую защитную роль выполняет кишечная лимфатическая система, включающая внутриэпителиальные Т-лимфоциты, пейеровы бляшки и собственную пластинку слизистой оболочки кишки, а также ряд регуляторных субстанций (простагландины, энкефалины, факторы роста, секретин и др.), которые усиливают защитные функции слизистой барьера.

Функции микрофлоры ЖКТ

Нормальная кишечная микрофлора выполняет ряд важных функций в организме человека. Она является антагонистичной по отношению к патогенной и условно патогенной микрофлоре, что предупреждает развитие острых кишечных инфекций.

Кишечная микрофлора синтезирует витамины (B₁, B₂, B₆, K, фолиевую, никотиновую кислоту и др.); способствует активации иммунных реакций, создавая иммунологическую резистентность.

Кишечные бактерии участвуют в процессах пищеварения, в первую очередь в гидролизе клетчатки. Компоненты пищи расщепляются широким спектром бактериальных полисахаридаз, гликозидаз, протеаз и пептидаз до олигомеров глюкозы и аминокислот. Последние, в свою очередь, ферментируются до короткоцепочечных жирных кислот, водорода, углекислого газа и других продуктов. Конечные продукты гидролиза оказывают различное действие на функцию толстой кишки: стимулируют моторику, способствуют задержке жидкости в просвете кишки. Органические кислоты, всасываясь в толстой кишке, увеличивают энергетический потенциал макроорганизма. Бактериальная продукция D-лактата может приводить к накоплению в крови D-молочной кислоты, вызывающей развитие состояния, похожего на алкогольную интоксикацию. Продукты микробного гидролиза белка — аммиак, амины, индол, скатол — усиливают эндогенную интоксикацию.

Микрофлора разрушает пищеварительные ферменты, различные стеролы и стероиды, включая холестерин, деконъюгированные желчные кислоты, андрогены и эстрогены. Учитывая, что эти вещества включаются в энтерогепатическую циркуляцию, разрушение их микрофлорой приводит к уменьшению в крови уровней андрогенов и эстрогенов и повышению уровня холестерина.

Понятие дисбактериоза кишечника

Причины нарушения кишечного биоценоза разнообразны. Основными из них являются болезни ЖКТ, неполноценные диеты, перенесенные острые кишечные инфекции, лекарства (включая антибиотики), которые нарушают иммунный статус кишки и ее моторику.

Термин “дисбактериоз кишечника” (ДБК) включает:

- 1) изменение количественного и качественного состава микрофлоры в различных биотопах (тонкая и толстая кишка);
- 2) появление факультативных (условно патогенных) штаммов, не входящих в состав резидентной микрофлоры: *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *E. coli* (с ферментативной недостаточностью или гемолизирующими свойствами), *Pseudomonas* и др.

Следует отметить, что ДБК (синонимы: избыточный бактериальный рост в кишечнике, дисбиоз кишечника и др.) не является самостоятельным заболеванием, но сопровождается развитием ряда симптомов и синдромов, которые вносят свою лепту в клиническую картину болезней органов пищеварения и других органов.

Клинические проявления и патогенез

Клинические проявления ДБК включают местные (кишечные) симптомы и синдромы, а также системные нарушения, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунологическими нарушениями и др.

Местные проявления

Формирование кишечных проявлений ДБК обусловлено тремя механизмами.

Первый из них связан с продукцией органических кислот, которые повышают осмотическую активность кишечного содержимого и снижают внутрипросветный уровень pH, что

приводит к задержке жидкости в просвете кишки. Клинические симптомы: боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая уменьшается или купируется после 24–48 ч голодания, потеря массы тела.

Второй фактор — бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксилирование жирных кислот, с которыми связана стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов, а также химические повреждения слизистой оболочки. Клинические проявления: секреторная диарея, которая не купируется после 24-часового голодания, воспаление и эрозии слизистой оболочки. Оба вышеуказанных механизма приводят к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов за счет падения внутрикишечного уровня pH, разрушения ферментов бактериями, снижения их концентрации в результате разведения кишечного содержимого и структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов. Клинически данные нарушения проявляются развитием дисахаридазной (лактазной) недостаточности, а также бродильной и/или гнилостной диспепсии.

Третий механизм связан с моторными расстройствами кишечника, основными из которых являются: гипермоторная дискинезия с наличием поносов; гипомоторная дискинезия с наличием безболевых запоров; гипомоторная дискинезия с эпизодами интестинальной псевдообструкции (интенсивные боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм); спастическая дискинезия толстой кишки с развитием запоров с бобовидным калом и болями в животе. Кроме того, наличие условно патогенной микрофлоры в тонкой и толстой кишке может приводить к развитию воспалительных процессов.

Системные проявления

К факторам риска системных поражений при ДБК, приводящим к повреждению кишечного барьера и транслокации кишеч-

ной микрофлоры, относятся: присутствие условно патогенных микроорганизмов и их токсинов; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, цитостатиков, нарушающих основные механизмы преэпителиальной и иммунологической защиты; нарушение кровотока (абдоминальная ишемия, портальная гипертензия); нарушения целостности эпителия слизистой оболочки кишечника и др.

В патологический процесс при транслокации кишечных бактерий могут вовлекаться лимфатические узлы (мезадениты), мочевыводящая система (бактериурия, пиелонефрит, мочекаменная болезнь), печень и билиарная система, в которых могут формироваться неалкогольный стеатоз, стеатогепатит и даже цирроз печени, неспецифический реактивный гепатит, внутриспеченочный холестаз, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы внепеченочного билиарного тракта.

Большое значение придается циркуляции в крови и накоплению в тканях бактериальных токсинов с активацией гуморальных иммунных реакций и формированием перекрестной иммунологической реактивности, что приводит к развитию полиартралгий, реактивных артритов (реже), миалгий, аллергических дерматозов, пищевой псевдоаллергии.

Определенная роль в формировании клиники ДБК отводится развитию полигиповитаминозов и нарушениям обмена макро- и микроэлементов.

Диагностика ДБК

Диагностика ДБК основывается на результатах клинических исследований и микробиологического анализа кишечного содержимого. Для установления этиологии ДБК необходимо обследование ЖКТ, в том числе эндоскопическое (по показаниям — с биопсией слизистой оболочки тонкой и толстой кишки), рентгенологическое — в первую очередь, для изучения характера

моторных нарушений ЖКТ. Определенное значение имеет исследование копрограммы после предварительной пищевой нагрузки, по результатам которой определяется тип диспепсии, а также выявляются косвенные признаки дисбактериоза толстой кишки (наличие перевариваемой клетчатки, йодофильной микрофлоры, внеклеточного крахмала).

Наиболее частыми бактериологическими признаками ДБК являются снижение или отсутствие основных бактериальных симбионтов — бифидобактерий и молочнокислых палочек, энтерококков, стафилококков, дрожжеподобных грибов, появление условно патогенных штаммов.

Одно из направлений в диагностике ДБК — исследование содержания в выдыхаемом воздухе различных метаболитов, которые продуцируются с участием кишечных бактерий, например дыхательный тест с C_{14} -холеглицином, D-ксилозой или лактулозой. Кроме того, в настоящее время внедряются в практику химические методы, позволяющие определять виды аэробных и анаэробных бактерий и грибов в различных биологических средах с использованием газовой хроматографии и масс-спектрометрии.

Терапия ДБК

Терапия больных с ДБК включает лечение основного заболевания (этиологическое лечение) и восстановление нормального состава кишечных бактерий.

Одной из главных задач является создание условий для роста и функционирования нормальной микрофлоры. Для этого назначается диета с учетом типа диспепсии, моторных нарушений кишечника и основного заболевания. При бродильной диспепсии на 7–10 дней необходимо ограничить овощи, фрукты, растительную клетчатку (особенно бобовые), молоко. При гнилостной диспепсии на период обострения рекомендуется питание с преобла-

данием овощей и фруктов, подвергнутых кулинарной обработке.

Пробиотики и пребиотики

В комплекс лечения ДБК обязательно входят пробиотики — биологические препараты, содержащие нормальные кишечные бактерии, и пребиотики — не перевариваемые ферментами пищевые ингредиенты или продукты жизнедеятельности нормальной микрофлоры, которые стимулируют ее рост и функциональную активность. Пробиотики и пребиотики оказывают прямой антагонистический эффект в отношении условно патогенных бактерий, стимулируют иммунные реакции, увеличивая титр антител, макрофагальную активность, количество Т-киллеров, продукцию интерферонов, концентрацию IgA, повышают колонизационную резистентность слизистой оболочки, способствуют регенерации кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника.

Пробиотики включают препараты, содержащие:

- аэробные бактерии (колибактерин, лактобактерин и др.);
- анаэробную флору (бифидумбактерин, пробифор и др.);
- их комбинации (бифиформ, бификол, линекс, примадофилус и др.).

Препараты, содержащие бифидобактерии, предпочтительно использовать при нарушениях микробного состава толстой кишки, а аэробные штаммы — тонкой кишки. Комбинированные препараты имеют преимущество при восстановлении микробного биоценоза всех отделов кишечника. Любой пробиотик назначается, как правило, 2 раза в день в течение 2 нед со строгим соблюдением прилагаемой инструкции по его приему.

К **пребиотикам** относятся лактулоза, пищевые волокна и, вероятно, хилак форте. Лактулоза назначается преимущественно

больным с запорами по 15—30 мл 1 раз в сутки, а хилак форте — при поносах по 30—40 капель 3 раза в день в течение 2—4 нед. Пребиотики целесообразно использовать одновременно с пробиотиками.

Антибактериальные препараты

В ряде случаев перед назначением пробиотиков требуется прием антибактериальных средств (кишечных антисептиков).

Показания для проведения деконтаминации кишечника:

- наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке;
- выявление условно патогенной микрофлоры в посевах кишечного содержимого;
- транслокация кишечных бактерий во внутреннюю среду;
- отсутствие эффекта от предшествующей терапии пробиотиками.

Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический. Необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся в ЖКТ, а при нарушении микрофлоры толстой кишки — невсасывающиеся препараты.

Нитрофураны обладают широким спектром действия в отношении грамположительных кокков, а также грамотрицательных микроорганизмов, в том числе патогенных. Используются в основном невсасывающийся нифуроксазид по 200 мг 4 раза в сутки и всасывающийся фуразолидон по 100 мг 3—4 раза в сутки.

Сульфаниламиды оказывают антибактериальное действие на многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, включая и патогенные. Назначаются комбинированные всасывающиеся (сульфаметоксазол/триметоприм по 960 мг 2 раза в сутки) и невсасывающиеся препа-

раты (фталазол или сульгин по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки).

Фторхинолоны эффективны в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, исключая анаэробы. Используются ципрофлоксацин по 250–500 мг 2 раза в сутки и пефлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки.

Метронидазол обладает активностью против анаэробов (в частности, бактероидов) и некоторых других микроорганизмов, а также простейших: лямблий, амеб, трихомонад. Используется в дозе 250 мг 3–4 раза в сутки.

Интегрикс — кишечный антисептик широкого спектра действия. Оказывает противомикробное, противогрибковое и противопротозойное действие. Эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных патогенных кишечных бактерий, тогда как нормальная кишечная микрофлора к нему не чувствительна. Назначается по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

В ряде случаев используются биологические “антибактериальные” препараты: бактерии или дрожжевые клетки, обладающие антагонизмом в отношении патологической кишечной флоры, а также бактериофаги. С этой целью возможно назначение бактисубтила, энтерола (2–4 капсулы в сутки) или соответствующих бактериофагов (15 мл в сутки и более).

Антибиотики для деконтаминации кишечника используются редко, преимущественно при патологии тонкой кишки или при транслокации кишечных бактерий с развитием воспалительных процессов в других органах. В основном это тетрациклины (тетрациклина гидрохлорид по 250 мг 4 раза в день, доксициклин по

100 мг 2 раза в день), аминогликозиды (канамицин, неомицин, мономицин по 250–500 мг 3–4 раза в день) и левомицетин (по 500 мг 3–4 раза в день).

Все антибактериальные средства назначаются внутрь, продолжительность курса — 5–7 дней. Возможно проведение 2–3 курсов антибактериальной терапии с последующим назначением пробиотиков. Одновременно назначаются кишечные адсорбенты (буферные антациды, белая глина и др.), ферменты, нормализующие моторику кишечника препараты, витамины группы В.

Профилактика ДБК определяется рациональным питанием, ранним выявлением и адекватным лечением болезней человека вообще и заболеваний ЖКТ в частности.

Рекомендуемая литература

- Грачева Н.М., Юшук Н.Д., Чупринина Р.П. и др. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов: Пособие для врачей и студентов. М., 1999. 44 с.
- Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М., 1998. 647 с.
- Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. Метод. пособие. М., 2000. 15 с.
- Приказ МЗ РФ от 9 июня 2003 г. № 231 “Об утверждении отраслевого стандарта. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника” // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2003. № 9. С. 18–91.
- Fuller R., Gibson G.R. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics // Scand. J. Gastroenterol. 1997. V. 32. Suppl. 222. P. 28–31.
- Goldin B.R., Gorbach S.L. Probiotics for humans // Probiotics. The Scientific Basis / Ed. by Fuller R. London, 1992. P. 355–376.