

УДК 616.34-085

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: УПРАВЛЕНИЕ
КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТОЙ КАК НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ
(ОБЗОР)

К.А. Айтбаев, А.Т. Болотбаева, М.Н. Джумабаев

Изучен процесс управления кишечной флорой через модификацию диеты, антибиотики, пробиотики и другие пути как перспективный терапевтический подход к пациентам с заболеваниями, вызванными дисбалансом кишечной микробиоты.

Ключевые слова: кишечная микробиота; диета; антибиотики; пребиотики; пробиотики.

GASTROINTESTINAL DISORDERS: MANIPULATION
OF THE GUT MICROBIOTA AS A NOVEL THERAPEUTIC STRATEGY
(REVIEW)

K.A. Aitbaev, A.T. Bolotbaeva, M.N. Djumabaev

The article discusses manipulation of the gut flora through dietary modification, antibiotics, probiotics and other routes represents a promising therapeutic avenue in patients with disorders caused by imbalance in the gastrointestinal microbiota.

Keywords: gut microbiota; diet; antibiotics; prebiotics; probiotics.

Введение. В желудочно-кишечном тракте взрослого человека обитает около 100 триллионов бактерий, представляющих до 5000 различных видов. По мнению некоторых авторов, кишечная микробиота (КМБ) оказывает глубокое влияние на состояние здоровья человека, так как обладает метаболической активностью, которая эквивалентна виртуальному органу [1]. В функции КМБ входит контроль за развитием слизистой оболочки и мышечной стенки кишечника, активностью пищеварительных ферментов, состоянием различных иммунологических параметров [1]. Кроме того показано, что у части пациентов с синдромом раздражения кишечника (СРК) имеется гипертрофия тонкого кишечника, что подтверждает наличие двусторонней связи между бактериями и моторной функцией кишечника. У людей с нормальным и избыточным весом состав КМБ различается [2], а преобладание определенных штаммов микробов в составе КМБ в период раннего детства предрасполагает к развитию избыточного веса или ожирения во взрослом состоянии [3].

Колонизация человека. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) новорожденного является сте-

рильным. В последующие дни он колонизируется грамположительными кокками, энтеробактериями и молочно-кислыми палочками. У грудничков в составе микробиоты доминируют бифидобактерии. В два года разнообразие и профиль популяции микроорганизмов ребенка стабилизируется и, в основном, является эквивалентным таковому взрослых.

На состав микробиоты в раннем детстве влияет ряд факторов [4]. Были исследованы образцы фекалий от 1000 детей месячного возраста на присутствие различных видов бактерий с помощью технологии ПЦР-анализа. У детей, рожденных вагинально и вскармливаемых грудным молоком, число полезных микроорганизмов (*бифидобактерий* и *Bacteroides*) было намного больше, чем у младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения и вскармливаемых искусственными смесями. Роды естественным путем влияли также на колонизацию вредными бактериями: дети, рожденные вагинально, были менее колонизированы *Clostridium difficile* по сравнению с младенцами, рожденными с помощью кесарева сечения. Аналогично этому такие факторы, как госпитализация и преждевременные роды, были связаны с бо-

лее высокой частотой и числом *C. difficile*. Число бифидобактерий и *Bacteroides* особенно сильно снижалось при использовании младенцами антибиотиков. Таким образом, состав микробиоты был наиболее оптимальным (больше полезных и меньше вредных микроорганизмов) у младенцев, которые были доношенными, родились вагинально и вскармливались грудью.

Состав КМБ имеет множественные эффекты при развитии кишечника в раннем постнатальном периоде [5]. Например, сложность строения подслизистой сети кишечника у стерильных животных (*germ-free animals*) является весьма примитивным по сравнению с обычными животными. Однако колонизация взрослых *germ-free* животных *Bacteroides thetaiotaomicron* возобновляет ангиогенез таким образом, что в течение 10 дней сложное развитие подслизистой сети завершается полностью [5]. *Bacteroides thetaiotaomicron* также, по-видимому, влияют на формирование кишечного слизистого барьера путем индуцирования экспрессии белка Paneth-клеток, Ang 4, который является бактерицидным для некоторых грампозитивных патогенов [5]. Таким образом, состав бактерий просвета кишечника во время раннего постнатального развития может прямо влиять на окончательный состав бактериальной флоры у данного индивида. Эти данные также свидетельствуют о двусторонних полезных взаимодействиях между хозяином и кишечной микробиотой.

Ключевые функции микробиоты у взрослых. КМБ выполняет ряд крайне необходимых функций у взрослых. Наиболее хорошо установленной функцией КМБ является его роль в метаболизме неперевариваемых диетических компонентов. Анаэробы внутри кишечника ферментируют эндогенные (например, слизь эпителиального происхождения) и экзогенные (пищевые) субстраты, продуцируя коротко-цепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, пропионат, бутират и лактат, которые обеспечивают около половины энергетических потребностей колоноцитов. Эта метаболическая активность не только обеспечивает энергией и нутриентами бактериальный рост, но также является дополнительным источником энергии для хозяина. Например, *germ-free*-мыши, по сравнению с колонизированным контролем, имеют редуцированный захват глюкозы в кишечнике и требуют повышения потребления калорий, чтобы поддерживать нормальный вес тела животных [6]. Микробиота толстой кишки, в свою очередь, задействована в синтезе витаминов (биотин, фолат), а также она влияет на моторику кишечника, кишечно-печочный круговорот жирных кислот и метаболизм холестерина [7].

Помимо роли в обеспечении дополнительной энергией хозяина, влияния на синтез витаминов и холестерина, моторную функцию кишечника и метаболизм жирных кислот, КМБ модулирует иммунную систему – ключевой эффект, который может лежать в основе терапевтической пользы пробиотиков. Например, симбионтные бактерии в кишечнике могут лимитировать сигналы через транскрипцию ядерного фактора (фактор- $\kappa\beta$) – ключевого регулятора воспалительного ответа хозяина на патогенные бактерии и другие стрессовые сигналы [1].

Следует также учитывать двойственную роль некоторых видов патогенных бактерий. Например, наличие у человека *Helicobacter pylori* обычно связывают с развитием заболеваний желудка и 12-перстной кишки (гастриты, пептическая язва, рак желудка). Однако новые данные свидетельствуют и о пользе для здоровья этих микроорганизмов. Так, некоторые штаммы *H. Pylori* несут в себе 40-kb регион хромосомной ДНК, известный как “остров патогенности *cag*” (*cag-PAI*) [8]. *Cag-PAI* кодирует эффекторный протеин (*Cag A*), который имеет многочисленные эффекты на клетки эпителия желудка, включая изменения в структуре клеток и их подвижности, структуре и функции межклеточных стыков, а также полярности эпителиальных клеток [8]. Хотя эти эффекты могут способствовать гастродуоденальной патологии, отсутствие *Cag + H. Pylori* также может привести к развитию некоторых заболеваний; в частности показана связь между отсутствием *Cag A + H. Pylori* и болезнью гастро-эзофагального рефлюкса, синдромом Баррета, аденокарциномой пищевода и аллергией [8].

Манипулирование кишечной микрофлорой в терапевтических целях. Данные, представленные выше, ясно указывают на то, что кишечная микробиота имеет важное значение для здоровья человека. Даже виды, которые хорошо известны в качестве патогенных, могут оказаться полезными для хозяина, способствуя выполнению тех или иных физиологических функций. Таким образом, манипуляции с кишечной микробиотой в терапевтических целях могут оказывать двойное влияние.

Кишечная микробиота является способствующим фактором для развития синдрома раздраженного кишечника (СРК). Возможно, наиболее хорошей демонстрацией связи между КМБ и СРК является указание на то, что риск СРК драматически повышен среди пациентов, которые ранее перенесли эпизоды инфекционного гастроэнтерита. Среди пациентов с острыми бактериальными гастроэнтеритами отмечается семикратное повышение

риска для СРК [9]. Данные литературы указывают на повышенный риск СРК после вирусного и паразитического гастроэнтеритов, что свидетельствует о том, что любой вид инфекции, который ведет к изменениям в кишечной экологии и иммунной функции, может привести к СРК-симптомам [10, 11]. Фактически, биопсия слизи от этих пациентов демонстрирует иммунологически опосредованные изменения, включающие повышение числа лимфоцитов, воспалительных медиаторов и проницаемости тонкого кишечника [12]. Кроме того, сообщалось о чрезмерном разрастании бактерий в тонком кишечнике у 20–80 % пациентов с СРК [13, 14].

Кишечная микробиота пациентов с СРК может отличаться от контроля. В одном исследовании, в котором оценивались образцы стула от пациентов с СРК-симптомами (диарея, запор и чередующийся кишечный габитус) идентифицировано пониженное количество *Lactobacillus spp.* в образцах у пациентов СРК с преобладанием диареи. И, наоборот, у пациентов с СРК с преобладанием запора было повышено содержание *Veilonella spp.* [15]. Различия наблюдались также в содержании бактерий подгруппы *Clostridium coccooides* и группы *Bifidobacterium catenulatum*.

Пребиотики. Фруктоолигосахариды, отруби и инулин являются наиболее признанными пребиотическими соединениями. Данные свидетельствуют о том, что непрямые манипуляции с желудочно-кишечной микрофлорой через модификацию диеты могут обеспечить клиническую пользу для тех или иных желудочно-кишечных симптомов.

Малабсорбция фруктозы, простого моносахарида, обнаруженного во многих пищевых продуктах, связана с развитием желудочно-кишечных симптомов у человека. Хотя распространенность малабсорбции фруктозы является одинаковой у СРК-пациентов и у здоровых людей, последствия могут различаться в этих двух сравниваемых группах: около 30 % СРК-пациентов были не способны переносить большую нагрузку фруктозой или другими фруктанами, тогда как такая связь не наблюдалась у здоровых людей с малабсорбцией или без малабсорбции фруктозы [16]. Потенциальная важность ферментации плохо абсорбируемых субстратов ведет к развитию желудочно-кишечных симптомов в фокусе многих современных исследований. FODMAPs [ферментируемые олигосахариды (например, фруктаны), дисахариды (например, лактоза), моносахариды (например, фруктоза), полиолы (например, сорбитол)] являются хорошо ферментируемыми, плохо абсорбируемыми субстанциями, которые, как было показано, влияют на симптомы СРК. В качестве потенциального терапевтического вмешательства начинает широ-

ко исследоваться ограничение пищи, содержащей FODMAPs [17].

В исследовании, выполненном Ong et al. [18] у пациентов с СРК и здоровых, субъекты были рандомизированы по диетам на 2 группы: получающие низкое (9 г/день) и высокое (50 г/день) FODMAPs в течение 2 дней. Примечательно, что у потребляющих высокое FODMAPs СРК-пациентов чаще отмечались желудочно-кишечные симптомы, чем у получающих низкое FODMAPs СРК-пациентов ($p < 0,0001$). На животной модели у крыс, вскармливаемых фруктоолигосахаридами, развивались повреждение эпителия толстого кишечника и повышенная кишечная проницаемость. Более того, у крыс, вскармливаемых FODMAP-диетой, развивались более тяжелые колиты, когда их экспериментально заражали *Salmonella spp.* [19].

Антибиотики. Применение неабсорбирующихся антибиотиков оказалось полезным при лечении СРК. Например, в раннем исследовании неомицин вызывал 35 %-ное улучшение симптомов болезни (абдоминальная боль, диарея, запоры) против 14,7 % для плацебо ($p < 0,05$) [14]. Более современные исследования фокусированы на неабсорбируемом антибиотике рифаксимине. В двух исследованиях пациенты были рандомизированы на лечение рифаксимином в дозе 550 мг 3 раза в день или плацебо в течение 2 недель в 12-недельном трайле. Большее число пациентов с рифаксимином, по сравнению с плацебо, достигало адекватного облегчения симптомов СРК (40,7 % против 31,7 %, $p < 0,01$). Рифаксимин также превосходил плацебо при оценке влияния на такой симптом СРК, как вздутие живота (40,7 % против 31,7 %, $p < 0,001$). Результаты фазы III трайла были недавно подтверждены при мета-анализе, который содержал данные по 5 рандомизированным, плацебо-контролируемым трайлам, оценившим пользу рифаксимины при лечении СРК [20, 21].

Однако применение антибиотиков может быть чревато разрушением нормальной микробиоты кишечника и развитием *C. difficile*-инфекции. И это лишь один пример потенциального риска для манипулирования микросредой кишечника. *C. difficile*-инфекция лежит в основе 26–50 % случаев диареи, связанной с антибиотиками, и пациенты при этом подвержены риску повторного заболевания [22]. Так как *difficile*-колит связан с разрушением нормальной микробиоты толстого кишечника, восстановление бактериальных популяций может быть потенциальным терапевтическим средством для избранных желудочно-кишечных нарушений. Этот подход был изучен в небольшом исследовании, выполненном Rohlke et al. [22], в котором 19 пациентов с подтвержденным рецидивом *C. difficile*-инфекции были

пролечены инфузией донорского стула через колоноскопию. Из них на единственную транслокацию фекалия ответили положительно 18 человек, а один ответил положительно после второй транслокации, и все они сохраняли длительную ремиссию от 6 месяцев до 5 лет.

Пробиотики. Замена кишечной и толстокишечной микробиоты пробиотиками использовалась с давних времен у пациентов с желудочно-кишечными симптомами. Литературные данные о пользе пробиотиков в управлении СРК ограничены, и существует очень мало высококачественных сравнительных исследований. Так, в одном систематическом обзоре [23], содержащем результаты 16 исследований, сообщается лишь о двух высококачественных, рандомизированных, плацебо-контролируемых трайлах. При этом оба этих трайла показали эффективность использования *B. infants* 35624 при СРК. В большинстве трайлов другого систематического обзора [24] также установлена значимая польза пробиотиков в лечении пациентов с СРК. Кроме своих потенциальных ролей в лечении пациентов с СРК, пробиотики явились эффективными также в предупреждении и лечении диареи.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что стабильный состав КМБ играет важную роль в поддержании здоровья человека и, напротив, дисбаланс микробиоты может привести к желудочно-кишечным расстройствам, а также к развитию экстракишечных заболеваний. Эти сведения дали основание полагать, что КМБ может стать заманчивой мишенью для ее модуляции при различных заболеваниях. На сегодняшний день в этом направлении разработан ряд подходов, которые обладают потенциалом для модуляции КМБ. Так, таргентные антибиотики могут удалять или супрессировать отдельные компоненты человеческой микробиоты; пробиотики и пребиотики могут быть использованы для пролиферации полезных микробов, а их комбинация – для обеспечения синергизма и повышения эффективности лечения при специфических нарушениях. Однако очевидным является и тот факт, что, несмотря на существование огромного потенциала для манипулирования с КМБ, все же для вынесения окончательного решения о возможности их использования на практике в целях терапии необходимо провести дополнительные исследования.

Литература

1. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep.* 2006. V. 7. P. 688–693.
2. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature.* 2009. V. 457. P. 480–484.
3. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 87. P. 534–538.
4. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // *Pediatrics.* 2006. V. 118. P. 511–521.
5. Xu J., Gordon J.I. Honor thy symbionts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 10452–10459.
6. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 15718–15723.
7. Steer T., Carpenter H., Tuohy K. et al. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics // *Nutr. Res. Rev.* 2000. V. 13. P. 229–254.
8. Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* in health and disease // *Gastroenterology.* 2009. V. 136. P. 1863–1873.
9. Halvorson H.A., Schlett C.D., Riddle M.S. Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. V. 101. P. 1894–1899.
10. Marshall J.K., Thabane M., Borgaonkar M.R. et al. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen // *Glin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. V. 5. P. 457–460.
11. Ohman L., Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. V. 7. P. 163–173.
12. Spiller R.C. Infection, immune function, and functional gut disorders // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. V. 2. P. 445–455.
13. Parodi A., Dulbecco P., Savarino E. et al. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution // *J. Clin. Gastroenterol.* 2009. V. 43. P. 962–966.
14. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. V. 98. P. 412–419.
15. Malinen E., Rintilla T., Kajander K. et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. V. 100. P. 373–382.
16. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G. et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. V. 6. P. 765–771.

17. *Eswaran S., Tack J., Chey W.D.* Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2011. V. 40. P. 141–162.
18. *Ong D.K., Mitchell S.B., Barrett J.S. et al.* Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. V. 25. P. 1366–1373.
19. *Bovee-Oudenhoven I.M., Bruggencate S.J., Lettink-Wissink M.I. et al.* Dietary fructo-oligosaccharides and lactulose inhibits intestinal colonization but stimulate translocation of salmonella in rats // *Gut.* 2003. V. 52. P. 1572–1578.
20. *Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al.* Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. P. 22–32.
21. *Menees S.B., Maneerattanaporn M., Chey W.D.* Efficacy of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Gastroenterology.* 2011. V. 140. P. S49–S50.
22. *Rohlke F., Surawicz C.M., Stollman N.* Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. V. 44. P. 567–570.
23. *Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D. et al.* The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. V. 104. P. 1033–1049.
24. *Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al.* The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Gut.* 2010. V. 59. P. 325–332.