

НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Е. Чихачева, Л. Тетерина,
П. Селиверстов, кандидат медицинских наук,
В. Добрица, доктор медицинских наук,
В. Радченко, доктор медицинских наук
СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Нарушение микробиоценоза кишечника ведет к развитию различных заболеваний, в том числе печени. Коррекция данного состояния осложнена отсутствием общепринятых методик и критериев диагностики дисбиоза кишечника.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, кишечный микробиоценоз, диагностика дисбиоза.

В поддержании здоровья организма-хозяина участвуют индигенные представители нормальной микрофлоры кишечника. Последняя весьма лабильна, меняясь в количественном и качественном аспектах под воздействием многих факторов – климатических условий, загрязнения окружающей среды, образа жизни. Нормальную микрофлору человека рассматривают как филогенетически сложившуюся систему множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп (место локализации) в организме человека [2, 17].

Самый представительный и сложный в организме человека – кишечный микробиоценоз. В его составе представителем 17 семейств, 45 родов и свыше 1500 видов микроорганизмов (некоторые исследователи сообщают о 150 тыс. видов). В 1 г содержимого толстой кишки количество бактерий составляет 10^{12} КОЕ, при этом общее количество микробных тел достигает 10^{14} – 10^{15} . Важно, что анаэробных микроорганизмов в 100–1000 раз больше, чем аэробных [2, 3].

Длительное время считалось, что заселяющие поверхность слизистой оболочки бактерии формируют биопленку, которая примыкает непосредственно к апикальной части эпителия [19]. Однако в последнее время показано, что консорциумы микроорганизмов образуют грозди (колонии) на апикальной поверхности эпителия [10]. Эти микроорганизмы составляют так называемую нормальную, или комменсальную (резидентную, или аутохтонную), микрофлору конкретного биотопа в отличие от микроорганизмов, которые находятся в просвете открытой полости (кишки, трахеи и т.д.). Нормальная микрофлора погружена в слизистую, или энтеральную (пристеночную), среду организма. Состав энтеральной среды включает муцин, продукты жизнедеятельности микроорганизмов (метаболиты), низкомолекулярные фрагменты пищи, гуморальные и клеточные компоненты иммунной системы. Это особая среда в иерархии внутренних сред организма, которая обладает свойствами,

промежуточными между свойствами внешней и внутренней сред [11, 20].

На долю облигатной микрофлоры приходится более 90% всех доступных для культивирования в клинической практике бактерий. Именно эту часть микробного спектра кишечника относят к постоянной (аутохтонной) симбионтной (содружественной, полезной) микрофлоре.

В процессе совместной эволюции между организмом хозяина и представителями нормальной микрофлоры сложились тесные взаимоотношения, наложившие отпечаток на физиологические особенности каждой из взаимодействующих сторон. Микрофлора участвует в осуществлении практически всех важнейших функций макроорганизма. Так, резидентная микрофлора участвует в снабжении клеток и тканей макроорганизма питательными веществами (т.е. в организации и поддержании трофостата. – А. Уголев, 1991).

По доказанным в трофологии положениям, снабжение организма питательными веществами осуществляется благодаря 2 потокам: 1-й – это непосредственно продукты пищеварения (полостного, пристеночного и т.д.), а 2-й – метаболиты и другие продукты жизнедеятельности компонентов нормальной микрофлоры (А. Уголев, 1991). Именно наличие этих 2 потоков и обеспечивает трофостат – постоянство снабжения питательными веществами организма как по ассортименту (т.е. по составу и соотношению компонентов), так и по времени. Кроме того, нормальная микрофлора слизистых оболочек является эволюционно детерминированным, естественным и физиологическим иммуномодулятором, т.е. компонентом, нормализующим иммунную защитную функцию организма [11].

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов различных заболеваний, в первую очередь печени. При манифестации патологии какого-либо органа трудно выделить снижение колонизационной резистентности кишечника в самостоятельное патогенетическое звено, так как различные метаболические нарушения объединяются в единый дисметаболический процесс [18, 19].

Не все клиницисты-терапевты разделяют мнение о целесообразности отнесения кратковременных изменений в соотношении нормальной микрофлоры пищеварительного тракта к дисбактериальным реакциям, а стойких – к дисбиозу или дисбактериозу, хотя правильнее (и это согласуется с мировой практикой) называть такие изменения эндоэкологии человека нарушениями микробиоценоза слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с клиническими или другими симптомами проявлений или без них.

Дисбактериоз кишечника (согласно ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника») – это клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций и характеризующийся изменением качественного и (или) количественного состава нормальных микроорганизмов, их избыточным или недостаточным ростом, переходом различных видов в несвойственное им состояние, вызывающим метаболические, иммунологические нарушения и различные клинические проявления [9]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) нарушения состава нормальной кишечной микрофлоры выявляются в 70–90% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко напрямую связывают с выраженностью изменений

микробиологии кишечника [4, 5, 14, 15]. Существует множество триггерных и предрасполагающих моментов развития нарушений микробной эндоэкологии: вследствие изменений количества и качества микроорганизмов (бифидо-, лактобактерии, кишечная палочка), на фоне различного воздействия (переохлаждение, физические или психические перегрузки, токсические, химические, лекарственные — антибиотики, цитостатики, постоперационные и другие стрессорные воздействия), нарушения соотношения бактерий в разных отделах ЖКТ, усиления размножения условно-патогенной и появления патогенной флоры.

Кишечная микрофлора и печень — основные системы, при взаимодействии которых осуществляются процессы детоксикации организма. Микробиота в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой, воздухом атмосферы. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом [14, 15]. Вследствие этого гепатоэнтеральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Пониженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [7, 10]. Обсеменение кишечника условно-патогенной и патогенной микрофлорой при ХЗП ускоряет нарушение пристеночного пищеварения, тормозит синтез витаминов группы В, нарушает гепатоэнтеральную циркуляцию с образованием токсичных веществ, повышает проницаемость эпителия стенок кишечника для бактерий, токсических продуктов, микро- и макромолекул. Иными словами, возникает порочный круг, который поддерживает взаимоотягощающее поражение кишечника и печени [16]. В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к изменению качественного и количественного состава микробиоты кишечника и, как результат, — к нарушениям функционирования внутренних органов и развитию поливалентных клинических проявлений внутренней микробной дисгармонии.

Сложность патогенеза, этапное включение отдельных патологических факторов при развитии того или иного клинико-лабораторного синдрома заболевания, разнонаправленные изменения со стороны углеводного, липидного, белкового обмена организма человека, роли иммунной системы существенно затрудняют диагностику и адекватную фармакологическую коррекцию ХЗП. Несмотря на достижения в изучении этиологии и патогенеза ХЗП, вопросы их лечения на современном этапе окончательно не решены [16]. При этом клинические проявления дисбиоза кишечника выявляются у большинства больных с патологией гепатобилиарной системы, причем тяжесть течения ХЗП не всегда коррелирует с выраженностью нарушений микробиологии кишечника. Большинство авторов указывают, что при заболеваниях печени кишечный микробиоценоз нарушен более чем в 50% случаев, однако при этом частота выявляемости отдельных степеней дисбиоза изучена недостаточно [12]. Увеличение содержания потенциально патогенных бактерий приводит к повышению образования эндотоксинов,

которые, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятные действия других токсических веществ. Около 90% всех эндотоксинов высвобождаются факультативно анаэробными грамотрицательными бактериями. Конкретными повреждающими механизмами в этом случае являются разрушение клеточных мембран, нарушение ионного транспорта, фрагментация нуклеиновых кислот, образование продуктов свободнорадикального окисления, индукция апоптоза.

При избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки тяжелые последствия связаны и с тем, что микробы могут конкурировать с хозяином за утилизацию питательных компонентов. При этом увеличивается абсорбция продуктов метаболизма микробов и создается повышенная токсическая нагрузка на печень. Токсические амины выделяются после декарбоксилирования аминокислот микробами. Бактериальные аминокислотные метаболиты (аммоний, амины, фенолы, индолы, скатолы) переносятся в кровь и не могут быть достаточно детоксицированы, особенно при заболеваниях печени. Расстройства кишечной абсорбции приводят к серьезным изменениям деятельности организма, при этом нарушение всасывания играет роль в развитии таких клинических проявлений, как анемия, дистрофия, полигиповитаминоз [16].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что метаболические нарушения в печени, нередко ассоциированные с изменениями микробиоценозов кишечника, включают как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза. В формировании стеатоза и стеатогепатита выделяют экзогенные факторы риска — избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (жирных кислот — ЖК), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, и эндогенные — повышение концентрации и нарушение окисления ЖК в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, который усиливается при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину, накопление в гепатоцитах триглицеридов, относительный или абсолютный дефицит апопротенинов В, С1—С3, Е.

Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена: повышением продукции фактора некроза опухоли- α (ФНО α) жировой тканью, увеличением концентрации свободных ЖК, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активируют цитохром P450—2E1 с повышением перекисного окисления липидов, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит имеет наличие избыточного бактериального роста в кишечнике. Так, по результатам водородного дыхательного теста у 50—75% больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается при неалкогольном стеатогепатите с исходом в цирроз печени [6].

Клиническая диагностика нарушений микробиоценоза кишечника у пациентов с ХЗП представляет определенные трудности в связи с отсутствием общепринятых методик и критериев. Однако клиническая практика показывает, что при лечении заболеваний внутренних органов с учетом коррекции состояния кишечного микробиоценоза результаты его улучшаются [14, 15].

Важно помнить, что кишечная микрофлора вовлекается в патофизиологические реакции при развитии большинства заболеваний человека. Именно поэтому своевременная диагностика и коррекция дисбиотических изменений кишечного микробиоценоза на основе современных достижений терапии, медицинской микробиологии, биотехнологии, иммунологии и аллергологии является важной общей задачей врачей разных специальностей, поскольку от них во многом зависит выбор наиболее адекватной тактики лечения.

Лабораторные методы диагностики дисбиоза при ХЗП могут быть прямыми (выделение живой микрофлоры из биологического материала или биожидкостей пациента) и косвенными (определение продуктов, связанных с жизнедеятельностью микрофлоры).

К прямым методам относятся: посевы и электронная микроскопия кала, аспирата тонкой кишки, биоптатов кишки и печени. Косвенными методами являются: биохимические анализы кала, дыхательные тесты (водородный, тесты с С14-гликохолом или С14-Д-ксилозой), газожидкостная или тонкослойная хроматография фекалий или тонкокишечной жидкости.

Наиболее распространенный метод лабораторной диагностики у больных с заболеваниями печени – бактериологический посев кала на исследование количества и качества микробов. Следует учитывать, что данному методу присущ ряд общепринятых недостатков: длительность получения результатов, использование дорогостоящих питательных сред, зависимость результатов от соблюдения необходимых условий взятия образцов, их хранения, сроков транспортировки и качества транспортных и культуральных питательных сред, преимущественное определение внутрипросветной микрофлоры. Кроме того, число культивируемых кишечных анаэробных бактерий не превышает 7–50% от их предполагаемого истинного количества, поэтому довольно сложно провести определение микробиоценоза тонкой кишки. Перечисленные объективные сложности исследований не дают полного представления о населяющей гликокаликс аутохтонной (резидентной) микрофлоре. Довольно часто забывают о низкой чувствительности данного метода и возможности получения ложноотрицательных результатов. Основным его недостатком является отсутствие возможности дифференцировки между органической и функциональной патологией ЖКТ, приведшей к изменению микробиоценоза, для проведения не симптоматического, а этиопатогенетического лечения.

Микробиологические критерии дисбактериоза у больных с заболеваниями печени:

- нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий;
- нарастание одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном снижении (на 1–2 порядка) концентрации бифидобактерий;
- снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника;
- умеренное или значительное ($<10^7$) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре: редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до 10^7 – 10^8 КОЕ/г) [15].

Для дисбактериоза характерно наличие не менее 3 критериев, стойко сохраняющихся при 3-кратном анализе.

Копрограмма косвенно свидетельствует о дисбиотических нарушениях, а выявляемые изменения зависят от наличия и вида той или иной кишечной диспепсии.

Желчные кислоты, экскретируемые печенью, в проксимальных отделах тонкой кишки выполняют свою основную физиологическую функцию – участвуют в переваривании и всасывании липидов. В дистальных отделах тонкой кишки происходят превращения самих желчных кислот: деконъюгация, дегидроксилирование и их реабсорбция.

Основное физиологическое место всасывания желчных кислот – терминальный отдел подвздошной кишки, где имеется специфическая активная транспортная система, что в целом и обеспечивает постоянный кругооборот желчных кислот. У здорового человека 95% желчных кислот реабсорбируются за каждый кругооборот и только 5% теряется с калом. При наличии воспалительного процесса и дисбиоза в подвздошной кишке фекальные потери желчных кислот значительно возрастают.

Желчные кислоты в толстой кишке ингибируют всасывание и усиливают секрецию воды и электролитов, что и обуславливает секреторную (холагенную) диарею [16]. Благодаря энтерогепатической циркуляции в гепатоцит поступают первичные конъюгированные и деконъюгированные, а также вторичные желчные кислоты. При этом дезоксихолиевая кислота связывается с глицином или таурином и циркулирует вместе с первичными желчными кислотами. Литохолиевая кислота, кроме того, конъюгируется с сульфатами, что резко снижает ее всасывание и поступление в энтерогепатическую циркуляцию. Чрезмерное всасывание и поступление в циркуляцию дезоксихолиевой кислоты способствует формированию желчных камней, литохолиевой – ведет к повреждению гепатоцитов [12].

При частичном поражении подвздошной кишки (менее 100 см) нарушение абсорбции желчных кислот приводит к так называемой желчной диарее. При более обширных ее поражениях (более 100 см) развивается абсолютная недостаточность желчных кислот вследствие прерванной энтерогепатической циркуляции, что является причиной стеатореи.

У больных с явлениями дисбиоза нарушена холесекреторная функция печени, что связано с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот и конъюгирующей способности печени. Желчные кислоты оказывают стимулирующее действие на рост и функции нормальной кишечной микрофлоры. Биосинтез желчных кислот контролируется по типу отрицательной обратной связи определенным количеством желчных кислот, возвращающихся в печень в процессе энтерогепатической циркуляции. Желчные кислоты стимулируют перистальтику кишечника, обладают бактериостатическим эффектом. При уменьшении поступления желчи в кишечник микрофлора претерпевает существенные изменения. Общая концентрация желчных кислот в крови и их соотношение существенно изменяются при заболеваниях печени [12, 16].

Свободные желчные кислоты, образующиеся в результате усиления процессов деконъюгации в проксимальных отделах тонкой кишки под влиянием кишечных бактерий, главным образом бактериоидов, являются фактором, повреждающим слизистую оболочку кишечника. Неабсорбированные в тонкой кишке ЖК с длинной углеродной цепью в толстой кишке также вызывают гиперсекрецию воды и натрия и, как следствие, диарею. При этом концентрация конъюгированных

желчных кислот, участвующих во всасывании липидов, значительно снижается [12, 13, 16].

Нарушение всасывания в тонкой кишке характеризуется стеатореей, выраженной в большей или меньшей степени, и представляющей ЖК при поносе или солями ЖК при нормальной эвакуации химуса по кишечнику или запоре.

Недостаточность пищеварения в толстой кишке сопровождается бродильной диспепсией, при которой образуется большое количество переваренной клетчатки. Количество кала значительно увеличено, характер стула — кашицеобразный, пенный, реакция кала — резко кислая, определяется большое количество крахмала, переваренной и непереваренной клетчатки, йодофильной флоры, ЖК, повышено количество выделяемых органических кислот. В препарате с раствором Люголя выявляются крахмал, расположенный внутри- и внеклеточно, и нормальная йодофильная флора (клостридии).

При преобладании в кишечнике бродильных процессов обращает на себя внимание резко кислый запах испражнений. Дисбиоз кишечника у пациентов с ХЗП, приводящий к бродильной диспепсии, характеризуется появлением слизи с лейкоцитами и цилиндрическим эпителием, при этом слизь обычно смешана с каловым детритом и появившейся патологической йодофильной флорой (мелкие кокки, мелкая и крупная палочковая флора). При дисбиозе, протекающем с гнилостной диспепсией, количество кала увеличено, стул жидкий, отмечается щелочная реакция кала, в нем много мышечных волокон, крахмала, непереваренной клетчатки, йодофильной флоры. Гнилостная диспепсия (колит) — кристаллы трипельфосфатов указывают на сдвиг рН в щелочную сторону и усиленный процесс гниения в толстой кишке.

Молекулярно-генетические методы позволяют идентифицировать микроорганизмы посредством определения уникальной последовательности оснований ДНК или РНК исследуемых микробов; в последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика). В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы [1].

С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией, трудно культивируемые на питательных средах. Метод отличают простота исполнения, возможность полной автоматизации, быстрота получения результата, малое количество патологического материала, необходимого для исследования. Однако информативность исследования высока только в отношении ограниченного круга условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов. Данный метод имеет ряд недостатков — таких, как частые ложноположительные результаты, невозможность адекватной количественной оценки. По чувствительности ПЦР наиболее совершенен как диагностический метод (на несколько порядков выше, чем другие тесты). Специфичность метода также высока, но пока большинство тест-систем недостаточно надежны, чтобы вытеснить классические методики при диагностике даже абсолютных патогенов.

Газожидкостная хроматография (ГЖХ) фекалий позволяет оценить вещества, связанные с жизнедеятельностью микроорганизмов (именно те, которые не определяются при рутинном бактериологическом исследовании, требующем

специальных условий культивирования анаэробов) [1]. Метод позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры.

Кроме того, отличительной особенностью разработанного метода является то, что в результате не только накоплен материал по верификации родового состава микроорганизмов, но и составлена клиническая база данных содержания ЖК (учитывая их физиологические эффекты) во многих биологических субстратах при различной патологии ЖКТ, разработана адекватная система прогнозирования и мониторинга клинического течения, степени тяжести, стадии патологического процесса и развития осложнений при патологии ЖКТ, отработаны эффективные схемы лечения с учетом индивидуального «метаболического» статуса пациента. То есть использование нового методологического подхода позволяет клиницисту не только правильно оценить состояние микробиоценоза, но и выявить патологию, которая привела к его нарушению, и дифференцированно подобрать лечение.

Этот метод прошел регистрацию в Минздравсоцразвития РФ (Регистрационное удостоверение №ФС-2006/030-у от 17.03.2006), активно внедрен в широкую клиническую практику и лабораторную диагностику.

Анализировать состав пристеночной кишечной микрофлоры можно с помощью разработанного Г.А. Осиповым в 1991 г. метода газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Именно в мукозном слое, облегающем слизистую оболочку кишечника, происходит усвоение пищевого химуса, поступающего из желудка, и необходимых питательных веществ клетками эпителия кишечной стенки, а также синтез микроорганизмами большого числа биологически активных веществ (ферментов, витаминов, антибиотиков, иммуностимуляторов), токсинов и метаболитов, вредных для человека. Микрофлора фекалий является продуктом этих процессов, в котором продолжается размножение микроорганизмов, но уже в иных условиях по сравнению с верхними отделами кишечника. По мнению проф. А. Маянского, она отражает, скорее, полостную (свободноживущую, или планктонную), чем пристеночную биопленку, которая более стабильна и физиологична. Метод основан на выявлении присутствия микроорганизмов по специфическим для них химическим веществам — маркерам из числа ЖК, альдегидов и стероидов, входящих в состав их клеточной стенки. Специфичность означает, что подобные вещества содержатся только в липидах микроорганизмов и не содержатся в среде их обитания. Поэтому, имея достаточно чувствительный метод анализа, их можно обнаружить и измерить количественно непосредственно в среде обитания, избежав необходимости предварительно культивировать их на искусственных средах [8]. В 2010 г. Росздравнадзором разрешено применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микробиологического статуса человека методом хроматомасс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010). Существо анализа состоит в извлечении высших ЖК из образца, подлежащего исследованию (клинический материал: кровь, моча, фекалии), разделении их на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализе состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Метод детектирования микроорганизмов по ЖК-маркерам сродни генетическому (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав ЖК детерминирован в ДНК и воспроизводится путем реплика-

ции участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК (Альбертс, 1986). Оба метода показывают, что зубактерий, бактериоидов и клостридий вместе и по отдельности на порядок больше, чем бифидобактерий. Для диагностики дисбиотических сдвигов или инфекции тонкой кишки методом ГХ-МС исследуют кровь. Достаточно 40 мкл крови – т.е. буквально одной микрокапли. Такое количество может быть получено при отборе крови из пальца при стандартном клиническом анализе крови, что существенно упрощает взятие материала и уменьшает сроки выполнения анализа.

Таким образом, для получения полной картины нарушения микрофлоры как тонкой, так и толстой кишки необходимо совмещать методы диагностики, проводить их мониторинг, что позволяет рационально строить проводимую терапию и своевременно осуществлять ее коррекцию в динамике.

Лечебные мероприятия больным ХЗП с клиническими проявлениями нарушений микробиоценозов целесообразно проводить по нескольким направлениям. Это этиотропная терапия, мероприятия по восстановлению нарушенной метаболической функции печени, активизации клеток ретикулоэндотелиальной системы и устранение нарушений микробиоценоза кишечника. Из-за тесной кооперации перечисленные подходы в равной степени важны. Нарушение ферментативных систем печеночных клеток, разбалансированность механизмов контроля их функций вследствие изменения кооперации в системе микробиота – мононуклеары синусоидов – гепатоцит не оставляют надежд на достижение положительного метаболического эффекта без медикаментозного вмешательства.

Успешная их реализация возможна при длительном использовании препаратов желчных кислот, пробиотиков и пребиотиков. Комплекс этих препаратов отличается абсолютным отсутствием гепатотоксического эффекта, что актуально по многим аспектам. Для коррекции нарушенных функций печени при ХЗП применяют препараты желчных кислот, относящиеся к группе гепатопротекторов (урсодезоксихолевую кислоту). Они инициируют восстановление физиологических функций гепатоцитов, обладают мембраностабилизирующей, антиоксидантной активностью, а также усиливают продукцию желчи (холеретический эффект) и обеспечивают достаточное поступление желчи из печени в желчные пути (холекинетический эффект), что способствует нормализации процессов пищеварения [14, 15].

В настоящее время выделяют 3 направления коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени:

- селективная деконтаминация;
- заместительная терапия – пробиотиками;
- «стимуляция» роста штаммов эндогенной нормальной микрофлоры – пребиотиками.

Пребиотики – большое число соединений, избирательно стимулирующих рост и (или) метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в кишечнике, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. Пребиотическим эффектом обладают: олиго-, моно- и полисахариды (лактозула, ксилит, пектин, инулин); растворимые и нерастворимые пищевые волокна (псиллиум, фибрегам); растительные и микробные экстракты (дрожжевой, картофельный, кукурузный, рисовый); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды); полиненасыщенные ЖК (эйкозопен-

таеновая кислота) и др. Пребиотики благотворно влияют на различные функции организма и не оказывают побочных эффектов при длительном применении.

Пробиотики – препараты или продукты питания, содержащие живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры. Важным механизмом их действия является антагонистический эффект в отношении патогенных штаммов кишечной микрофлоры, обусловленный действием метаболитов нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные ЖК и молочная кислота. В последние годы в лечении нарушений микробиоценозов кишечника у пациентов с заболеваниями печени используются комбинированные препараты, содержащие бифидо- и лактобактерии, сахаромицеты.

К микроорганизмам, на основе которых создаются пробиотики, предъявляются следующие требования [11]:

- 1) микроорганизм должен быть идентифицирован до вида по фено- и генотипическим признакам, должна быть исследована генетическая характеристика штамма, в том числе внехромосомные факторы наследственности;
- 2) штамм должен относиться к виду, не вызывающему заболеваний человека, т.е. должен быть авирулентным, апатогенным, безопасным для людей;
- 3) свойства штамма должны быть стабильными при культивировании, в процессе производства и длительного применения на лабораторных животных;
- 4) штамм должен проявлять антагонистическую активность к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, при этом не должен угнетать представителей нормальной микрофлоры; желательна хромосомная устойчивость к терапевтическим дозам антибиотиков;
- 5) штаммы должны быть стабильны по биологическим свойствам на всех стадиях процесса получения препаратов и при хранении их в регламентированные сроки.

Микробиологические критерии выбора терапевтически активного пробиотика включают:

- высокую жизнеспособность бактериального штамма пробиотика и быстрый переход штамма из анабиоза в метаболически активное состояние;
- антагонизм к этиологическому возбудителю заболевания пациента;
- отсутствие антагонизма к нормальной полезной микрофлоре пациента;
- отсутствие антагонизма нормальной микрофлоры к штамму пробиотика;
- адгезивная способность у штамма пробиотика.

Таким образом, существует тесная многоуровневая взаимосвязь между развитием ХЗП и структурными изменениями микрофлоры кишечника, которые во многом определяют тяжесть заболевания печени и требуют комплексного и поэтапного подхода к диагностике и терапии этих состояний.

Литература

1. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2010; 313: 68.
2. Бондаренко В.М. Дисбактериоз / М.: Медицина. – 1994; с. 334.
3. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Зуденков А.Е. и др. Сравнительное изучение пристеночной и просветной микрофлоры толстой кишки в эксперименте на мышах // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2001; 1: 62–7.

4. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. СПб., 2003; с. 36.
5. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах // Казань. – 2003; с. 86.
6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей / Рук-во для врачей. – ИД «М-Вести». – 2002.
7. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб. – 2000; с. 44.
8. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хроматомасс-спектрометрическим методами // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2004.
9. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». – Приказ Министерства здравоохранения РФ №231 от 09.06.2003.
10. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Consilium Medicum. – 2004; 6 (6): 406–9.
11. Петров Л.Н. Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритм выбора / СПб: ФГУП Гос. НИИ ОЧБ. – 2008; с. 31.
12. Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени / СПб. – 2010; 36 с.
13. Радченко В.Г., Суворов А.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А. Возможности применения синбиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями печени / СПб. – 2010; 30 с.
14. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени / СПб. – 2009; 28 с.
15. Радченко В.Г., Суворов А.Н., Ситкин С.И. и др. Эффективность применения пребиотика Мукофальк у пациентов с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатией на фоне дисбиоза толстой кишки / СПб. – 2010; 40 с.
16. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб. – 2011; 23 с.
17. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. I: Микрофлора человека и животных и её функции / М.: ГРАНТЬ. – 1998; с. 288.
18. Bellantani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // An. Intern. Med. – 2000; 132: 112–7.
19. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // Hepatology. – 2000; 32: 141–56.
20. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development // Am. J. Clin. Nutr. – 1999; 69: 1046–51.

ENTERIC MICROBIOTIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES

E. Chikhacheva; L. Teterina; P. Seliverstov, Candidate of Medical Sciences; V. Dobritsa, MD; V. Radchenko, MD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

Enteric microbiocenotic abnormality leads to the development of different diseases, including those of the liver. The correction of this condition is complicated by the lack of conventional methods and diagnostic criteria for enteric dysbiosis.

Key words: chronic liver diseases; enteric microbiocenosis; diagnosis of dysbiosis.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

О. Охлобыстина, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. Сеченова
E-mail: olga_okhl@mail.ru

Охарактеризовано самое распространенное и наиболее сложное из функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта – синдром раздраженного кишечника.

Приведены современные подходы к его лечению, в том числе – с применением психотропных средств.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, преобладающие симптомы, Дицетел®.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – самое распространенное и наиболее сложное из функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое традиционно рассматривается как модель для изучения функциональной патологии. По данным исследований, в развитых странах до 20% взрослого населения страдают от симптомов СРК. Больные с этой патологией составляют около 10% пациентов врачей общей практики и 30% лиц, обращающихся к гастроэнтерологам [6]. Расстройство, дебютирующее, как правило, в молодом возрасте, может сопровождать пациента в течение всей последующей жизни, значительно снижая ее качество и нарушая социальную адаптацию. Известно, что качество жизни пациентов с СРК оказывается ниже, чем при других хронических соматических заболеваниях (таких, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.), и приближается к таковому у пациентов с депрессией [7].

Несмотря на обилие исследований, посвященных СРК, многие аспекты его этиологии и патогенеза остаются недостаточно ясными. И хотя в арсенале врачей имеется множество препаратов для лечения СРК, по данным некоторых исследований, удовлетворены результатами терапии не более половины пациентов [12]. Таким образом, СРК продолжает оставаться актуальной проблемой гастроэнтерологов и врачей общей практики.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Для СРК характерна боль в животе, связанная с дефекацией, в сочетании с изменением частоты стула. Согласно Римским критериям III, принятым международной группой по изучению функциональных расстройств в 2006 г., диагноз СРК может быть поставлен, если жалобы на боль или дискомфорт в животе отмечаются не менее 3 дней в течение месяца в сочетании с улучшением самочувствия после дефекации, изменением частоты и (или) консистенции стула. При этом длительность заболевания должна составлять не менее 6 мес [5].