

Мохаммад Валид Зиб, Матюшков П.И., Дворкин М.И., Жылкичиева Ч.С.

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА

Mokhammad Valid Zib, P.I. Matuyshkov, M.I. Dvorkin, Ch.S. Zhylkchieva

TO PROBLEM OF DYSBACERIOSIS PATHOGENESIS

УДК: 616.-092.

Приводится анализ литературы по дисбактериозу, оцениваются закономерности расселения микрофлоры системы организм - микробиот.

Ключевые слова: дисбактериоз, кишечная микрофлора, система организм-микроб.

In this article it was analyzed literature on dysbacteriosis, evaluating laws of microflora dissemination.

Key words: intestinal microflora, condition of the body-microb

Впервые данный термин "дисбактериоз" был введен А. Nissle в 1916 году, который под этим первоначально понимал количественные изменения, касающиеся только кишечной палочки, под влиянием всевозможных факторов. С увеличением возможностей определения разных видов микроорганизмов, само понятие «дисбактериоза» также претерпело изменения.

Л.Г. Перетц (1962) считал, дисбактериоз патологическим состоянием кишечной микрофлоры, которое характеризуется уменьшением общего количества типичных кишечных палочек, понижением их антагонистической и ферментативной активности, появлением лактозонегативных эшерихий и кишечных палочек, дающих гемолиз на кровяном агаре, увеличением количества гнилостных, гноеродных, спороносных и других видов микробов. [10].

В литературе можно найти несколько определений "дисбактериоза". А.М. Уголев (1972) определял дисбактериоз как изменения качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающие под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, изменения физико-химических условий жизнедеятельности бактерий и пр. Главной особенностью, позволяющей отнести это биологическое явление к дисбактериозу, по мнению А.М. Уголева, является его стойкий характер и нарушенные механизмы аутостабилизации [1].

В.Н. Красноголовец (1989г) определял дисбактериоз как состояние, характеризующееся нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры, в норме заселяющей нестерильные полости и кожные покровы, возникновением качественных и количественных изменений в микробном пейзаже кишечника [7].

О.Н. Мишушкин с соавт. (1999г.) рассматривают дисбактериоз как изменения микро-

биоценозов различных биотопов человеческого организма, выражающиеся в нарушениях инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробных видов биотопов, в том числе в появлении нерезидентных для данного биотопа видов (контаминация, транслокация), изменениях их метаболической активности, которые являются этиопатогенетическим механизмом многих патологических состояний. [8]

Термин "дисбактериоз" используют только в литературе постсоветского пространства. В.В. Василенко приводит анализ литературных источников, где показывает, что этот термин присутствует в заголовках 257 научных работ, опубликованных с 1966 по 2000 г, 250 из них – в русскоязычных медицинских журналах, еще 4 принадлежат авторам из стран прежнего социалистического лагеря [5].

В зарубежной литературе применяется термин Bacterial overgrowth syndrome – синдром избыточного бактериального роста, включающий в себя изменение количественного и видового состава микроорганизмов, характерных для биотопа, и в ряде случаев включает феномены контаминации и транслокации [12, 14, 17].

Основное отличие понятия "синдром избыточного бактериального роста" от термина "дисбактериоз кишечника" заключается не столько в терминологических нюансах, сколько в том содержании, которое в него вкладывается: при синдроме избыточного бактериального роста бактерий речь идет не об изменении "микробного пейзажа" толстой кишки, а об изменении состава микрофлоры тонкой кишки [12, 16].

К причинам синдрома избыточного бактериального роста можно отнести следующие факторы: снижение желудочной секреции, нарушение функции или резекция илеоцекального клапана, нарушение кишечного переваривания и всасывания, нарушение иммунитета, непроходимость кишечника, последствия оперативных вмешательств (синдром приводящей петли, энтероэнтеро-анастомозы, структурные нарушения стенки кишечника) [9].

Таким образом, спектр заболеваний, которые могут приводить к появлению синдрома избыточного бактериального роста, крайне широк, и распространенность данного синдрома должна быть очень высока [8, 9, 12, 15, 16].

Требующими ответа остаются важные вопросы прикладного характера. Во-первых, в какой мере понятие "дисбактериоз" подразумевает нарушения микрофлоры. Во-вторых, какое из двух понятий ("синдром избыточного бактериального роста" и "дисбактериоз") отражает сущность процесса и оправдано ли вообще существование последнего термина [1,15].

Для ответа на эти вопросы необходимо остановиться на закономерностях расселения микрофлоры и ее функций.

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , т. е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма. Отношения в этом сообществе имеют филогенетически древнее происхождение и жизненно важны для обеих сторон системы организм - микробиота [5,11, 17].

Значительная часть (около 60%) микрофлоры заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), примерно 15–16% приходится на ротоглотку. Урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%). Остальная часть приходится на кожные покровы [19, 21].

По данным И.Б. Куваева, К.С. Ладодо в любом микробиоценозе всегда имеются постоянно обитающие виды бактерий (главная, автохтонная, индигенная, резидентная микрофлора) – 90%, а также добавочные (сопутствующая, факультативная) – около 10% и транзиторные (случайные виды, аллохтонная, остаточная микрофлора) – 0,01% [1,16].

В начале считалось, что тонкая кишка стерильна. Однако позднее было установлено, что в физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кишке колеблется от 104/мл в тощей до 107/мл содержимого в подвздошной кишке. При этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы [10].

Анализируя видовой, численный состав и инфраструктуру микробного биоценоза макроорганизма, можно кратко сформулировать три основных положения. Во-первых, общее число присутствующих видов микроорганизмов составляет более 500. Во-вторых, к основным, по своей патогенетической сущности, следует отнести род бифидобактерий и семейство бактероидов (последнее в связи с трудностью анаэробного культивирования и, следовательно, с высокой стоимостью исследования во многих лабораториях не определяют). В-третьих, отношение анаэробов к

аэробам в норме постоянно и составляет 10: 1 или 102-3:1, что зависит от биотопа [4, 14, 17, 21]. Облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше аэробов, как в "анаэробных органах" (толстая кишка), так и на кожных покровах. В расселении различных видов бактерий обнаруживается своеобразная "этажность" по вертикали: в непосредственном контакте с эпителием находятся строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), далее располагаются факультативные анаэробы, еще выше - аэробы [4, 14, 18, 19].

Взгляды на роль микрофлоры менялись со временем и были представлены крайними вариантами от признания ее абсолютного патогенного значения до утверждения безусловной пользы для макроорганизма от такого симбиоза [1,8,19-21].

Трофическая функция микробиоты является одной из важнейшей. В физиологии принято различать дистанционное, просветное, аутолитическое и мембранное пищеварение, осуществляемое собственными ферментами организма, и симбионтное пищеварение, обеспечиваемое микрофлорой. Последний вид пищеварения длительное время считался только прерогативой жвачных. Однако в свете исследований В.Н. Бабина и его соавторов стало ясно, что энергообеспечение клеток эпителиальных тканей человека также базируется на утилизации в рамках цикла Кребса низкомолекулярных метаболитов (летучих жирных кислот: в первую очередь, уксусной, пропионовой, масляной), получающихся в результате отщепления моносахаридных фрагментов слизи, гликокаликса и продуктов экзогенного происхождения посредством внеклеточных гликозидаз анаэробов-сахаролитиков с последующим брожением этих сахаров [3, 4, 22].

Кроме того, при расщеплении полисахаридов и гликопротеидов внеклеточными гликозидазами микробного происхождения образуются моносахара (глюкоза, галактоза и т.д.), при окислении которых в окружающую среду выделяется в виде тепла не менее 60% их свободной энергии [3,4,13,22].

Другой важный эффект состоит в стимуляции локального иммунитета, что обеспечивается в первую очередь усилением секреции секреторного Ig A [3, 6, 10, 19]. Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь летучие жирные кислоты, лактат и др. обладают заметным бактериостатическим эффектом [2]. Они ингибируют рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. В то же время их бактериостатический эффект не распространяется на резидентную микрофлору. Низкомолекулярные метаболиты, блокируя своими адгезинами

рецепторы эпителиоцитов, препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к эпителию и обладают способностью индуцировать хемотаксис бактерий [3, 4, 15]. Этот эффект, с одной стороны, дает возможность нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактериоидам), но ассоциированной с подвижными видами, заселять свои экологические ниши. С другой стороны, низкомолекулярные метаболиты и некоторые короткие пептиды играют роль репеллентов по отношению к ряду болезнетворных бактерий [1, 3].

В.Н. Бабин с соавт. показал, что резидентные бактерии имеют специализированные лигандные структуры, обеспечивающие адгезию (адгезины). Бактериальные колонии и ассоциации укрепляются также за счет ионных, полярных и гидрофобных взаимодействий в гликопротеидном слое гликокаликса и оказываются резидентами, проявляя естественный антагонизм чужеродным агентам. Это обеспечивается путем контактных взаимодействий, представленных обычной адгезией бактериальных клеток к эпителию, где играют роль как неспецифические (физико-химические) факторы, так и специфические лиганд-рецепторные взаимодействия [3, 4].

Имеются также данные о ключевом участии микрофлоры в обеспечении противовирусной защиты хозяина. Благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия хозяина, микрофлора приобретает способность перехвата и выведения вирусов, обладающих соответствующими лигандами [17].

По данным S. Salminen с соавт. резидентные виды микрофлоры помогают эпителию поддерживать необходимые значения физико-химических параметров гомеостаза – редокс-потенциал, pH, реологические характеристики в контактной зоне [19].

Системные функции микробиоты осуществляются путем реализации дистанционных и внутриклеточных взаимодействий [3, 4, 20]. Дистанционные взаимодействия поддерживаются за счет обмена метаболитами, в основном низкомолекулярными и "сигнальными молекулами" "микробиотного" происхождения: монокарбоновыми и дикарбоновыми кислотами и их солями, циклическими нуклеотидами, оксикислотами, аминокислотами, аминами и др. Например, γ -аминомасляная кислота (ГАМК) – антистрессорный медиатор, продуцируется в больших количествах бактериальной микрофлорой, образует единый пул вместе с эндогенной фракцией ГАМК.

G.W. Tannock определяет еще одну функцию микробиоты, как своего рода хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов [21]

и обмен генетического материала с клетками хозяина. Реализуются внутриклеточные взаимодействия путем эндоцитоза, фагоцитоза и др. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее "своей" для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [1, 4].

Изучению системной стимуляции иммунитета как одной из важнейших функций микробиоты посвящено множество работ. Известно, что у безмикробных лабораторных животных иммунитет не только подавлен, но и происходит инволюция иммунокомпетентных органов [1, 20, 21]. Другая важная функция – участие в поддержании ионного гомеостаза организма, поскольку всасывание эпителием монокарбоновых кислот тесно сопряжено с транспортом натрия. Еще один эффект обусловлен продуцированием вторичных метаболитов, т.е. веществ стероидной природы – конъюгатов желчных кислот с образованием эстрогеноподобных субстанций, оказывающих влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей, оказывая влияние на экспрессию генов или изменяя характер их действия [3, 11, 16, 21].

По D.J. Hentges микробиота выполняет витаминизирующую функцию (витамины группы B и K), является поставщиком коферментов (токоферолов, β -аланина, необходимого для синтеза пантотеновой кислоты и т.д.) [15]. Участие в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма хозяина осуществляется функционированием метанообразующих бактерий, использующих водород для своего метаболизма. Известно, что водород создает восстановительную среду в просвете кишечника, а чрезмерное понижение окислительно-восстановительного потенциала приводит к блокированию ферредоксинсодержащих терминальных ферментов редокс-цепей анаэробов [21]. Газы диффундируют в кровотоки, образуя нестабильные комплексы с гемоглобином, впоследствии высвобождаются в легких, влияя на регуляцию кислородного обмена [1, 3, 15, 21]. Микробиота принимает участие в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов и др), с одной стороны, представляя собой массивный сорбент, выводя из организма токсические продукты с кишечным содержимым, с другой стороны, утилизируя их в реакциях метаболизма для своих нужд [1].

Итак, взаимоотношения хозяин-микробиота носят сложный характер, реализующийся на

метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях [3, 15, 16].

На основании вышеизложенного можно констатировать следующее: не оставляет сомнений, что микрофлора существует, и, следовательно, существуют ее изменения вне зависимости от используемого определения "дисбактериоз" или "синдром избыточного бактериального роста" и вне зависимости от анализируемого биотопа (тонкая или толстая кишка, ротоглотка, урогенитальный тракт и др.).

Действие микрофлоры на различные функции организма чрезвычайно многообразно. На основании экспериментальных данных, опубликованных в зарубежной литературе, активно обсуждается участие микрофлоры в обеспечении и контроле моторной активности кишечника [14, 21]. Некоторые исследователи высказывают даже крайнюю точку зрения, состоящую в том, что синдром раздраженного кишечника (СРК) является метаболическим следствием дисбактериоза [14] *in vitro* установлено влияние пропионовой, масляной, валериановой кислот на возникновение сокращений изолированных сегментов толстой кишки [21].

Специального внимания заслуживает упомянутая выше способность микрофлоры обеспечивать совместно с эндогенной фракцией ГАМК единый пул этого анτισрессорного медиатора. Известно, что снижение уровня ГАМК у больных СРК совпадает с наличием низких порогов возбуждения, склонностью к повышенной возбудимости и тревожности, понижением порога болевой чувствительности у таких пациентов по сравнению со здоровыми лицами [12].

Э.Э. Арутюнян изучив абсолютное и относительное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в фекалиях у больных неспецифическим язвенным колитом [2] показала характерные изменения качественного состава КЖК в зависимости от локализации воспаления, активности патологического процесса и степени тяжести заболевания. Объясняется это тем, что в различных отделах толстой кишки микрофлора представлена разными популяциями и, соответственно, утилизация и абсорбция этих кислот различаются [4, 14, 17, 18, 19]. Возможно также, что у больных с тотальным поражением возникающий "порочный круг" (метаболический блок окисления масляной кислоты – нарушение дифференцировки и пролиферации колоноцитов – нарушение муцинообразования – нарушение микробиологического баланса) замыкается настолько прочно, что выработка масляной кислоты ее продуцентами снижается за счет уменьшения их количества и функциональной активности в неблагоприятной среде [2].

Хотя специальный диагноз дисбактериоза не предусмотрен в перечне нозологических форм в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10), установление состояния и нарушения микрофлоры является важнейшей задачей. Значение этого лишнего раз подчеркивается тем, что, с одной стороны, нарушение микрофлоры является следствием разнообразной основной патологии, сформировавшейся у пациента, причем с органолокализацией не только в кишечнике. С другой стороны, во всех разделах клинической медицины, в особенности в профилактической медицине, педиатрии, неонатологии необходимо учитывать воздействия микрофлоры и ее метаболитов в обеспечении и формировании функций макроорганизма.

Таким образом, круг вопросов касающихся проблемы дисбактериоза широк и требует дальнейшего изучения.

Литература:

1. Ардатская М.Д. Исследование содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов сахаро-литической толстокишечной микрофлоры в норме и патологии / М.Д. Ардатская // Дисс. канд. мед. наук, М., 1996, 146 с.
2. Арутюнян Э.Э. Изучение короткоцепочечных жирных кислот у больных неспецифическим язвенным колитом / Э.Э. Арутюнян, М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Кремлевская Медицина. 2002, № 1, с. 21-25.
3. Бабин В.Н. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры / В.Н. Бабин, И.В. Домарадский, А.В. Дубинин, О.А. Кондракова // Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева). 1994, т. 38(6), с. 66-78.
4. Бабин В.Н. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора / В.Н. Бабин, О.Н. Минушкин, А.В. Дубинин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006, № 6, с. 76-82.
5. Василенко В.В. Дисбактериоз – синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы. / В.В. Василенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008, № 6, с. 10-13.
6. Григорьев П.Я. Изменения родového состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии./П.Я. Григорьев, В.И. Корovina, В.Г. Жуховицкий, Э.П. Яковенко // Практикующий врач. 2003, № 16(3), с. 14-19.
7. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. "Медицина". М., 1989, 206 с.
8. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника. / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, В.Н. Бабин // Российский медицинский журнал. 2004, № 3, с. 40-45.
9. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза. / А.И. Парфенов // Рос. Гастроэнтерологический журнал. 2005, № 4, с. 49-55.
10. Тец В.В. Справочник по клинической микробиологии. С-Пб., 1994, 211 с.
11. Berg R.D. Bacterial translocation. / R.D. Berg, I. Blum, H.E. Bode, J.C. Bode, C. Sartor (eds.)// Gut and Liver.

- Proceeding of the Falk Sym-posium 100. Kluwer Academic Publishers. 1998, p. 47-60.
12. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol.* 1995, v. 3, p. 149-154.
 13. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scand. J. Gastroenterology.* 2007, v. 32, Suppl. 222, p. 58-61.
 14. Gibson G.R., Macfarlane G.T. (eds.) *Human colonic bacteria: role in nutrition, phy-siology and pathology.* CRC Press. 1999, p. 1-18.
 15. Hentges D.J. *Human intestinal micro-flora in health and disease.* New York: Academic Press. 2000.
 16. Macfarlane G.T., Macfarlane S. *Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria.* *Scand. J. Gastroenterol.* 2007, v. 32 (Suppl. 222), p. 3-9.
 17. Ozcelic M.F., Pekmezci S., Altinli E. et al. Lactulose to prevent bacterial transloca-tion in biliary obstruction. *Dig. Surg.* 2000, v. 14, p. 267-271.
 18. Parks R.W., Clements W.D., Pope C., et al. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. *J. Anat.* 2006, v. 189, p. 561-565.
 19. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy.* 1995, v. 41 (Suppl 1), p. 5-15.
 20. Sedman P.C., Macfie J., Sagar P. et al. The prevalence of gut trans-location in humans. *Gastroenterology.* 2004, v. 107, p. 643-649.
 21. Tannock G.W. *Normal microflora.* London: Chapman & Hall. 2008.

Рецензент: д.м.н. Алымбаева Д.Б.