

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Осадчук А. М., Давыдкин И. Л., Гриценко Т. А., Лебедева Е. А., Петрушин А. Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии (Самара, Россия)

THE ROLE OF THE MICROBIOTA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN THE DEVELOPMENT OF DISEASES OF INTERNAL ORGANS

Osadchuk A. M., Davydkin I. L., Gricenko T. A., Lebedeva E. A., Petrushin A. E.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Samara, Russia)

Для цитирования: Осадчук А. М., Давыдкин И. Л., Гриценко Т. А., Лебедева Е. А., Петрушин А. Е. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 133–139.

For citation: Osadchuk A. M., Davydkin I. L., Gricenko T. A., Lebedeva E. A., Petrushin A. E. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the development of diseases of internal organs. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 133–139.

Осадчук Алексей Михайлович — профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, профессор

Давыдкин Игорь Леонидович — заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, д.м.н. профессор. Главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Самарского государственного медицинского университета, член координационного совета по донорству при Общественной Палате РФ

Гриценко Тарас Алексеевич — доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, к.м.н., врач — гематолог первого гематологического отделения клиник Самарского государственного медицинского университета

Лебедева Е. А. — профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета д.м.н., профессор

Петрушин Анатолий Евгеньевич — заведующий отделением переливания крови клиник Самарского государственного медицинского университета

Osadchuk Aleksey Mihajlovich — professor department of hospital therapy with course of outpatient and transfusion Samara State Medical University, MD, professor

Davydkin I. L. — Head of the Department of hospital therapy with course of outpatient and transfusion Samara State Medical University, MD, professor. Chief hematologist of the Ministry of health visiting Samara Oblast, Director of the Research Institute of Hematology and transfusiology and intensive care of the Samara State Medical University, Member of the Coordinating Council for the donation to the public Chamber of the Russian Federation

Gricenko T. A. — Associate Professor of department of the hospital therapy with course of outpatient and transfusion Samara State Medical University, PhD, the hematologist-doctor of Hematology Department clinics of Samara State Medical University

Lebedeva E. A. — professor department of hospital therapy with course of outpatient and transfusion Samara State Medical University, MD, professor

Petrushin A. E. — Head of the Department of Blood Transfusion Clinics of the Samara State Medical University

**Осадчук
Алексей Михайлович**
Osadchuk Aleksey M.
maxlife2004@mail.ru

Резюме

Цель обзора. Представить на современном уровне развития медицины сведения о роли микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в формировании патологии внутренних органов и перспективах коррекции нарушенного микробного баланса.

Показано, что изменение микробиоты ЖКТ может ассоциироваться с различными заболеваниями внутренних органов. Наиболее сложным вопросом, требующим решения, является определение коэффициента участия фактора избыточного бактериального роста и роли отдельных представителей микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, что связано с недостаточностью, имеющейся в настоящее время доказательной базы. Необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных определению роли нормальной микробиоты ЖКТ в профилактике и лечении перечисленных заболеваний. Представляется перспективным совершенствование и внедрение новых методов восстановления микробиоты ЖКТ путем создания препаратов, содержащих бактериоцины, направленных на эрадикацию целевого микроорганизма и вакцин, способных обеспечить профилактику инфицирования патогенными микроорганизмами.

Ключевые слова. Микробиота, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника

Summary

Aim of the review. Present at the modern level of the development of medicine information on the role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the formation of pathology of internal organs and the prospects for correcting the disturbed microbial balance.

It is shown that a change in the gastrointestinal microbiota can be associated with various diseases of the internal organs. The most complex issue that needs to be addressed is to determine the coefficient of participation of the bacterial overgrowth factor and the role of individual microbiota in the development of non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic pancreatic fatty disease, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, which is due to the current insufficiency evidence base. It is necessary to conduct large randomized controlled trials on the role of normal gastrointestinal microbiota in the prevention and treatment of these diseases. It seems promising to improve and introduce new methods for restoring the microbiota of the gastrointestinal tract by creating preparations containing bacteriocines aimed at eradication of the target microorganism and vaccines capable of preventing the infection with pathogenic microorganisms.

Keywords: Microbiota, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty disease of the pancreas, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит разнообразное и сложное микробное сообщество, играющее важную роль в поддержании здоровья человека. В кишечнике содержится 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов, относящихся к 1100 видам. При метагеномном анализе выявлено, что количество генов микроорганизмов, находящихся в кишечнике в 150 раз превышает число генов клеток человеческого организма. 99% генов относятся к бактериальным генам [1]. Микробиоту человека обычно называют скрытым физиологическим «органом», что обусловлено ее значительным влиянием на здоровье человека, обмен веществ, физиологические процессы, пищеварение и иммунитет. Доказывается, что микробиом ЖКТ, сосуществуя с человеческим организмом, может иметь как благоприятное, так и отрицательное воздействие на здоровье. В настоящее время доказано, что изменение микробиоты ЖКТ ассоциируется с эзофагитами, раком желудка (РЖ), гастритом, язвенной болезнью, ожирением,

сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖП), неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы (НАЖБПЖ), неспецифическим язвенным колитом (НЯК), болезнью Крона (БК), антибиотикоассоциированной диареей/колитом, внепеченочной холангиокарциномой, аутоиммунными заболеваниями, например, серонегативными спондилоартропатиями [2,3]. Многие аспекты взаимодействия микробиоты ЖКТ и человеческого организма остаются не изученными, что связано с недостаточностью качества проведенных исследований и сложностью организации микробиоты. Кроме того, не менее 50% всех видов микроорганизмов, населяющих ЖКТ, остаются не известными современной науке.

Цель обзора – представить на современном уровне развития медицины сведения о роли микробиоты ЖКТ в формировании патологии внутренних органов и перспективах коррекции нарушенного микробного баланса.

Микробиота и эзофагиты

Инфекционные эзофагиты развиваются у лиц с иммунодефицитами. Наиболее часто регистрируется эзофагит, вызванный грибами рода *Candida*. У пациентов с иммунодефицитными состояниями частота регистрации такой формы эзофагита достигает 5–10%. Описываются эзофагиты, обусловленные герпетической инфекцией (вирус простого герпеса 1 типа, цитомегаловирус,

опоясывающий герпес). Очень редким явлением является развитие бактериального эзофагита (1% от общего числа эзофагитов). В развитии бактериального эзофагита ведущее значение отводится зеленающему и бета – гемолитическому стрептококку, *Staphylococcus* spp., лактобациллам, меньшее *Bartonella hensellae*, актиномицетам, в том числе, рода *Nocardia* [4].

Патология, ассоциированная с бактериями рода *Helicobacter*

Маастрихт V (2016) свидетельствует о том факте, что микробиота желудка содержит различную микрофлору, сосуществующую с *Helicobacter pylori* (НР) (уровень доказательности: 2 с; класс рекомендаций В). Показывается, что НР хотя и является наиболее изученным микроорганизмом, колонизирующим слизистую оболочку желудка, но далеко не единственным. В норме слизистую оболочку желудка могут заселять протеобактерии, фирмикуты, бактериоиды и актиномицеты, но чаще всего, стрептококки. Доказывается, что желудочная микробиота состоит из резидентных микробов, а не из транзитной микрофлоры [5]. Несмотря на большое количество проведенных исследований,

посвященных исследованию нормальной желудочной микрофлоры, ее состав, как и взаимодействие желудочной микрофлоры с НР в полной мере не изучены (уровень доказательности: 5; степень рекомендаций: D). Существуют свидетельства о том, что НР уменьшает разнообразие желудочной микробиоты. При этом происходит доминирование НР над другими микробами [6]. Показывается, что компоненты желудочной микробиоты могут играть определенную роль в развитии заболеваний, ассоциированных с НР (уровень доказательности: низкий; класс рекомендаций: слабый). Снижение секреции кислоты при атрофическом гастрите индуцирует рост ряда микроорганизмов, развитие

которых замедляется низким рН желудка в нормальных условиях. При атрофическом гастрите выявляется сдвиг в преобладающих бактериальных сообществах от превоцелл к стрептококковой микрофлоре. У пациентов с РЖ доминируют различные виды микроорганизмов, относящихся к роду стрептококков (среди них преобладают *S. mitis* и *S. parvaquinnis*), а также лактобациллы, виолонеллы и превоцеллы [7]. Желудочная микробиота при РЖ проявляет значительно меньшее разнообразие и отличается высоким содержанием псевдомонад, по сравнению с таковой у лиц с неатрофическим гастритом. Псевдомонады составляют 50% видового разнообразия. По мере реализации каскада Коррея от возникновения хронического неатрофического гастрита к кишечной метаплазии и РЖ определяется прогрессирующее уменьшение шести таксономических единиц (два вида из ТМ7-филюма, два вида порфиромонад, нейссерии и *Streptococcus sinensis*) и противоположная тенденция к увеличению лактобацилл вида *Lactobacillus coleohominis* и бактерий семейства *Lachnospiraceae* [8]. По сравнению с гастритами при РЖ происходит относительное увеличение бацилл, и стрептококков и относительное снижение количества бактерий семейства *Helicobacteraceae*. Таким образом, различные микроорганизмы, отличные от НР, могут играть существенную роль в развитии атрофического гастрита и РЖ [5].

В настоящее время доказано, что различные виды *Helicobacter*, а не только НР могут вызывать заболевания желудка (уровень доказательности:

Кишечная микробиота и НАЖП

В промышленно развитых странах НАЖП в стадии жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита является ведущей хронической патологией печени. Этому способствует рост распространенности ожирения, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета, являющихся факторами риска НАЖП [11]. Несмотря на то, что только у небольшой части пациентов с жировым неалкогольным гепатозом развивается неалкогольный стеатогепатит, в мире растет заболеваемость НАЖП и, следовательно, увеличивается число пациентов, имеющих осложнения прогрессирующего течения стеатогепатита (кардиоваскулярная патология, продвинутое стадии фиброза печени, цирроз печени, рак печени). Существует тесная связь между рационом питания, состоянием кишечной микробиоты и печени [12,13]. Установлено, что кишечная микробиота у пациентов с неалкогольным гепатитом характеризуется уменьшением количества *Akkermansia muciniphila* и увеличением – бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Необходимо отметить, что у пациентов со значительным фиброзом печени (>F2) происходит нарастание количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae* по сравнению с НАЖП в стадии F0/F1. Доказывается, что уровень бактериального эндотоксина в сыворотке крови и С-реактивного

Кишечная микробиота и НАЖБПЖ

НАЖБПЖ представлена различным спектром патологии, начиная от простого стеатоза и заканчивая острым, хроническим фиброзным

2 с; степень рекомендаций: В). Кроме НР, в последние годы были выявлены многочисленные виды *Helicobacter*. Некоторые из них обнаружены у людей, включая *H. bilis*, *H. cinaedi* и *H. fenennelliae*. Помимо случайных ассоциаций с гастроэнтеритом, инфицирование этими и другими энтерогепатическими видами *Helicobacter* ассоциируется с внежелудочными заболеваниями, включая внепеченочную холангиокарциному для *H. bilis* и *H. hepaticus* [9] и бактериемией [10]. В дополнение к указанным энтерогепатическим видам *Helicobacter*, в содержимом желудка часто верифицируются различные виды непилорического хеликобактера. Сообщается, что пациенты, инфицированные различными видами непилорического хеликобактера, страдают гастритом, язвенной болезнью, РЖ и MALT-лимфомой желудка. Несмотря на то, что эти бактерии часто ошибочно упоминаются как *H. heilmannii*, в развитии патологии желудка на самом деле участвует ряд сходных, но принципиально различных зоонотических бактериальных видов, включая *H. bizzozeronii*, *H. felis*, *H. helmannii*, *H. salomonis* и *H. suis*. Диагностика инфекции, вызванной этими видами хеликобактера на сегодняшний день затруднительна.

Имеются свидетельства, указывающие на ассоциацию НР-инфекции с идиопатической железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина В₁₂. При этих заболеваниях необходимо выявлять и лечить НР-инфекцию (уровень доказательности очень низкий; класс рекомендаций слабый) [10].

белка у пациентов с НАЖП значительно превышали показатели здоровых лиц. У пациентов с НАЖП идентифицировался *Lactobacillus reuteri* как доминирующий вид лактобацилл, и *Bifidobacterium infantis*, отсутствующий в группе практически здоровых лиц [14,15]. Уменьшение количества *A. muciniphila*, единственного кишечного представителя типа *verrucosmicrobia* в фекалиях человека ассоциируется с уменьшением внутреннего защитного слоя слизи и способствует попаданию бактериальных эндотоксинов из ЖКТ в печень. Увеличение колонизации слизистой оболочки кишечника бактериями семейства *Enterobacteriaceae* способствует увеличению проницаемости слизистой за счет увеличения производства этанола. Наблюдаемая связь между размножением бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и фиброзом печени может объясняться увеличением степени связывания бактериального эндотоксина с toll-подобными-рецепторами 4, экспрессируемыми на поверхности звездчатых клеток печени, так как сомнительно, что продуцируемое бактериями относительно небольшое количество этанола способно напрямую повреждать гепатоциты. Активация toll-подобных-рецепторов 4 сопровождается увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов, способных повреждать клетки печени.

неалкогольным стеатопанкреатитом и раком поджелудочной железы. Существуют две различные формы НАЖБПЖ: первичная или связанная

с ожирением и вторичная, – связанная с врожденными синдромами (например, кистозный фиброз, синдром Швахмана-Даймонда и т.д.), приемом токсических веществ, лекарств, вирусами (вирус гепатита В, ВИЧ, реовирусы) и голоданием. Показано, что НАЖБПЖ и НАЖП имеют общие средовые факторы риска (инсулинорезистентность, сахарный диабет, преддиабет, гиперферритинемия, центральное ожирение и гипертриглицеридемия). При этом частота встречаемости стеатоза печени у пациентов с НАЖБПЖ в 14 раз превышает среднепопуляционные показатели. У 70% лиц с НАЖП регистрируется НАЖБПЖ [16]. НАЖБПЖ обнаруживается у 49% пациентов с ожирением 1–2 степени и у 100% у больных с сочетанием метаболического синдрома и СД 2 типа [17]. Считается, что кишечная микробиота в норме продуцирует минимальное количество алкоголя из нерастворимых пищевых волокон. Затем он превращается в печени в ацетальдегид, который, в свою очередь, окисляется до нетоксичных концентраций ацетата. С другой стороны, развитие НАЖБПЖ ассоциируется со значительным увеличением количества кишечного эндотоксина в плазме крови, уровней СРБ-ш и TNF- α [16]. Как правило, при синдроме избыточного бактериального роста концентрация эндогенного этанола значительно превышает

нормальные показатели. Так, при синдроме кишечного брожения, сопровождающего синдром избыточного бактериального роста, концентрация алкоголя в крови может достигать 250–350 мг/дл. В обычных условиях этанол дозозависимым образом окисляется в ацетальдегид. Интересно, что с одной стороны, этанол стимулирует экспрессию ферментов, разрушающих спирт, а с другой – ингибирует каталитическое действие альдегиддегидрогеназы, тем самым способствуя накоплению ацетальдегида. Избыточная продукция эндогенного алкоголя при НАЖПЖ может быть обусловлена размножением грибов рода *Candida* и/или *Saccharomyces cerevisiae*. Принимая во внимание общность механизмов повреждения печени и поджелудочной железы, следует предположить участие микрофлоры, ассоциирующейся с развитием НАЖП в патогенезе НАЖБПЖ, например, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Существует мнение, что развитие и прогрессирование НАЖБПЖ связывается с комплексным воздействием бактериальных эндотоксинов, действием эндогенного ацетальдегида, эфиров жирных кислот / свободных жирных кислот, гипоксией, вызванной синдромом ночного апноэ, образованием продуктов перекисного окисления липидов, оксида азота/пероксинитритов [16,18].

Микробиота и синдром раздраженного кишечника (СРК)

СРК является многофакторным заболеванием. Показано, что изменение кишечной микробиоты может играть определенную роль в развитии минимального воспаления в стенке кишки, сопровождающегося симптоматикой СРК [19,20]. Предполагается, что при синдроме избыточного бактериального роста у больных с СРК происходит облегчение адгезии патогенов к слизистой оболочке кишечника, что индуцирует развитие воспалительного процесса [21]. Показано, что при СРК происходит увеличение количества бактерий типа *Firmicutes* и, особенно, *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Dorea*. Напротив, количество *Bifidobacterium*

и *Faecalibacterium* spp. заметно снижается [22]. Получены данные, что у детей с СРК происходит увеличение количества бактерий типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, родов *Dorea*, *Ruminococcus* и вида *Haemophilus parainfluenzae*. При этом верифицируется снижение бактерий рода *Bacteroides*. Увеличение количества бактерий рода *Alistipes* ассоциируется с болевым синдромом у больных с СРК [23]. Эти исследования показывают, что существует связь между микробиотой кишечника и СРК, что со временем может привести к разработке новых терапевтических методов лечения данного заболевания.

Микробиота кишечника и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Показано, что хотя этиология ВЗК еще не ясна, в их формировании участвуют генетические факторы человека и кишечная микробиота. При НЯК тяжесть обострения, как правило, не связана с каким-либо отдельным микроорганизмом, а дисбиозом кишечника в целом [24,25]. Доказывается, что воспаление слизистой оболочки кишечника связано с уменьшением бактериального разнообразия и низким содержанием бактерий типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, уменьшением численности видов *Clostridium leptum* и *Clostridium coccoides*. У пациентов с БК верифицируется увеличение количества гаммапротеобактерий [26]. Доказывается, что НЯК ассоциируется с размножением бактерий семейства

Enterobacteriaceae, а размножение адгезивно-инвазивных *E. coli* – с БК. У пациентов с ВЗК обнаруживается более низкое содержание *F. prausnitzii* (член группы *C. leptum*), бактерий семейства *Ruminococcaceae* и *Leuconostocaceae*. При ВЗК снижается численность бактерий рода *Roseburia* и бактерий вида *Phascolarctobacterium*, тогда как количество бактерий рода *Clostridium* – увеличивается. Доказывается увеличение *Fusobacterium* при ВЗК и остром аппендиците [2]. Развитие антибиотикоассоциированной диареи/колита, связано с размножением *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp, *Klebsiella oxytoca* и *Salmonella* [27].

Микробиота кишечника и колоректальный рак (КР)

Ряд исследований свидетельствуют о прямой взаимосвязи *Fusobacterium* с КР [28]. При КР увеличивается количество видов *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium mortiferum* и *Fusobacterium necrophorum*. При КР определяется значительное

снижение бактерий типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, что может указывать на то, что данные бактерии способствуют канцерогенезу посредством индукции воспаления через иммунный ответ хозяина. Также доказывается связь КР с размножением *E. coli* (pks+) [29].

Заболевания	Микробные ассоциации
Хронический неатрофический гастрит и язвенная болезнь	Доминирование <i>H. pylori</i> над другими бактериями, колонизирующими слизистую оболочку желудка. Размножение непилорического хеликобактера.
Атрофический гастрит и рак желудка	Увеличение количества: стрептококковой микрофлоры, псевдомонад, <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Lactobacillus coleohominis</i> , <i>Lachnospiraceae</i> . Снижение количества или исчезновение: бактерий <i>Helicobacteraceae</i> , превотелл, бактерий из ТМ7 филума, порфиромонад, нейсерий, <i>Streptococcus sinensis</i>
Неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы	Увеличение количества: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , грибов рода <i>Candida</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Снижение количества: <i>Akkermansia muciniphila</i> .
Синдром раздраженного кишечника	Увеличение количества: <i>Firmicutes</i> : <i>Bacteroidetes</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Gamma</i> proteobacteria (pIBS), <i>Haemophilus influenzae</i> (pIBS). Снижение количества: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bacteroides</i> .
Воспалительные заболевания кишечника	Увеличение количества: <i>Gamma</i> – proteobacteria, <i>Enterobacteraceae</i> , адгезивно-инвазивные <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium</i> spp. Уменьшение количества: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridium leptum</i> и <i>coccoides</i> (<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>), <i>Roseburia</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> .
Антибиотикоассоциированная диарея/колит	<i>Clostridium difficile</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida</i> spp, <i>Klebsiella oxytoca</i> и <i>Salmonella</i> .
Колоректальный рак	Увеличение количества: <i>Fusobacterium</i> spp., <i>E. coli</i> (pks+).
Ожирение	Увеличение количества: бактерий типа <i>Firmicutes</i> (<i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Prevotellaceae</i>). Уменьшение количества: бактерий группы <i>C. leptum</i> (<i>Ruminococcus flavifaciens</i>), <i>Bifidobacterium</i> , <i>Methanobrevibacter</i> .
Сахарный диабет 2 типа	Увеличение количества: оппортунистических патогенов (<i>Clostridium</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Eggerthella lenta</i>), <i>Akkermansia muciniphilia</i> , <i>Bacteroides</i> spp. Снижение количества: бутират-продуцирующих микроорганизмов (<i>Roseburia</i> spp., <i>Faecalibacterium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp.), <i>Firmicutes</i> .

Таблица 1
Микробные ассоциации и связанные с ними терапевтические заболевания

Микробиота кишечника, ожирение, МС

Ожирение и МС становятся все более распространенными в последние десятилетия. В развитии МС определяющее значение принадлежит факторам образа жизни (преобладание жирной пищи, мало-подвижный образ жизни). В последние годы растет количество исследований, подтверждающих роль микробиоты кишечника в развитии ожирения

[2]. Показано, что ожирение связано с увеличением бактерий типа *Firmicutes* (*Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Prevotellaceae*) [30]. При ожирении верифицируется снижение бактерий группы *C. leptum*, *Bifidobacterium*, *Methanobrevibacter* [2]. Однако значение данных изменений остается не ясным.

Микробиота и СД 2 типа

СД 2 типа является одной из наиболее важных медико-социальных проблем во всем мире. Развитие СД 2 типа в основном ассоциируется с резистентностью к инсулину и ожирением. Отмечается, что некоторые генетические и экологические факторы влияют на метаболизм человека. Показано, что при СД 2 типа определяется умеренная степень кишечного дисбактериоза. Верифицируются размножение оппортунистических бактерий,

таких как *Clostridium* spp., *E. coli*, *Eggerthella lenta*, *Akkermansia muciniphilia*, *Bacteroides* spp., *Desulfovibrio* spp. [31]. Напротив, количество бутират-продуцирующих микроорганизмов (*Roseburia* spp., *Faecalibacterium* spp., *Fubacterium* spp.) и бактерий типа *Firmicutes* у пациентов с СД 2 типа снижается [2]. Идентификация указанных изменений кишечной микробиоты может быть полезна при диагностике СД 2 типа, ожирения и МС (таблица 1).

Рекомендации по профилактике дисбиоза и восстановлению кишечной микробиоты

В настоящее время восстановление кишечной микробиоты является неотъемлемой частью лечения заболеваний ЖКТ. Лечение кишечного дисбиоза основывается на применении пребиотиков, пробиотиков, фекальной микробной трансплантации (ФМТ), использовании противомикробных препаратов. Использование пероральных пробиотических культур для восстановления микробиоты кишечника привело к многообещающим результатам в лечении НЯК и ожирения [32]. Хотя можно

утверждать, что пероральные пробиотические препараты не обеспечивают поступления достаточного количества микроорганизмов, чтобы в полной мере воздействовать на популяцию кишечной микробиоты, следует предположить, что их влияние обеспечивается антимикробной активностью и модуляцией иммунной системы. ФМТ становится более широко используемым методом восстановления микробиоты ЖКТ. Цель ФМТ – восстановить стабильное сообщество микроорганизмов ЖКТ

путем замены измененной микробиоты больного человека микробиотой здорового донора. В частности, ФМТ используется при лечении рецидивирующей инфекции *C. difficile*, когда стандартное лечение не эффективно. При использовании ФМТ излечение *C. difficile* – инфекции регистрируется в 92% случаев. В настоящее время изучается возможность применения противомикробных препаратов, отличных от классических антибиотиков, оказывающих серьезный негативный эффект на кишечную микрофлору. К таким антимикробным препаратам относятся бактериоцины, представляющие собой небольшие пептиды, продуцируемые бактериями с относительно широким или узким спектром антибактериальной активности. Бактериоцины с узким спектром активности против целевого микроорганизма могут явиться альтернативой традиционным антибиотикам. Показывается, что бактериоцины не подвергаются протеолизу во время транзита через желудок и их не нужно инкапсулировать. Бактериоцины эффективны при терапии инфекции ЖКТ, вызванной *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* и *C. difficile* [2].

При лечении ожирения для восстановления кишечной микробиоты предлагается использовать противомикробные препараты. Для терапии ожирения перорально использовали ванкомицин и пробиотик *Lactobacillus salivarius* UCC118, продуцирующий бактериоцин Abp 118. Доказывается,

что назначение ванкомицина приводит к резкому увеличению уровня *Proteobacteria*, при этом количество *Firmicutes* и *Bacteroidetes* снижается. Применение ванкомицина сопровождается улучшением метаболических нарушений, связанных с ожирением, тогда как изолированное использование пробиотика было не эффективным [33]. С другой стороны, рандомизированное контролируемое исследование показало эффективность лечения абдоминального ожирения с помощью пробиотика, содержащего *Lactobacillus gasseri* SBT2055 [34].

Следует предположить, что использование непереариваемой клетчатки может избирательно индуцировать пролиферацию резидентной микрофлоры (например, *A. muciniphila*), обеспечивающей повышение продукции противовоспалительных молекул с потенциальными гепатопротективными и панкреатопротективными свойствами, что может применяться при лечении НАЖП и НАЖБПЖ. Применение пробиотиков, антимикробных препаратов и пребиотиков положительно себя зарекомендовало в терапии ВЗК (БК, НЯК, антибиотикоассоциированного колита) и СРК с диареей [24,35]. В настоящее время осуществляются попытки создания эффективных вакцин против НР – и сальмонеллезной инфекции [36,37]. Следует предположить, что применение эффективных вакцин против конкретных микроорганизмов, колонизирующих пищеварительный тракт, является делом недалекого будущего.

Заключение

Изменение микробиоты ЖКТ ассоциируется с различными заболеваниями внутренних органов: эзофагитами, гастритами, язвенной болезнью, РЖ, ожирением, СД 2 типа, НАЖП, НАЖБПЖ, НЯК, БК, СРК, антибиотикоассоциированной диареей/колитом, внепеченочной холангиокарциномой, аутоиммунными заболеваниями. Наиболее сложным вопросом, требующим решения в ближайшие годы, является определение коэффициента участия фактора избыточного бактериального роста и роли отдельных представителей микробиоты ЖКТ в развитии НАЖП, НАЖБПЖ, МС и СД 2 типа, так как проведенные исследования,

посвященные этому вопросу, имеют низкую доказательную базу. Необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных определению роли нормальной микробиоты ЖКТ в профилактике и лечении НАЖП, НАЖБПЖ, МС и СД 2 типа. Представляется перспективным совершенствование и внедрение новых методов восстановления микробиоты ЖКТ путем создания препаратов, содержащих бактериоцины, направленных на эрадикацию целевого микроорганизма и вакцин, способных обеспечить профилактику инфицирования патогенными микроорганизмами.

Литература | Reference

1. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464: 59–65.
2. Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013; 6(4): 295–308.
3. Гумаюнова Н.Г. Выявление синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориазической болезни. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2009; № 3–4: 162–4.
Gumayunova N. G. Detection of excessive growth bacteria syndrome in small intestine with psoriasis disease. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ja*. 2009; № 3–4: 162–4.
4. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А. и соавт. Эзофагиты у лиц, получающих цитостатическую и противоопухолевую терапию. Современное состояние проблемы. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015. 17 (2–3). 603–610.
Osadchuk A. M., Davydkin I. L., Gricenko T. A., et al. Esophagitis in persons receiving cytostatic and antitumor therapy. The current state of the problem. *Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015. 17 (2–3): 603–610.
5. Yang I., Woltemate S., Piazuolo M. B. et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep*. 2016; 6: 18594.

6. Laniro G., Molina-Infante J., Gasbarrini A. Gastric microbiota. *Helicobacter*. 2015; 20 (Suppl 1): 68–71.
7. Dicksved J., Linberg M., Rosenquist M., et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58 (Pt 4): 509–16.
8. Aviles-Jimenes F., Marquez-Jimenes F., Medrano-Guzman R. et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep*. 2014; 4: 4202.
9. Xiao M., Gao Y., Wang Y. Helicobacter species infection may be associated with cholangiocarcinoma. *Int J Clin Pract.* 2014; 68: 262–70.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O. Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016; 0: 1–25.
11. Corte C.D., Ferrari F., Villani A., Nobili V. Epidemiology and natural history of NAFLD. *J. Med. Biochem.* 2015; 34: 13–7.
12. Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017; 67(4): 829–846.
13. Leung C., Rivera L., Furness J.B., Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(7): 412–25.
14. Hoy-Schulz Y.E., Jannat K., Roberts T. et al. Safety and acceptability of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Bifidobacterium longum* subspecies infantis 35624 in Bangladeshi infants: a phase I randomized clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2016; 16:44.
15. Yilmaz Y., Eren F. Nonalcoholic steatohepatitis and gut microbiota: Future perspectives on probiotics in metabolic liver diseases. *Turk J. Gastroenterol.* 2017; 28: 327–8.
16. de Medeiros I. C., de Lima J. G. Nonalcoholic fatty pancreas disease as an endogenous alcoholic fatty pancreas disease. *Gastroenterol Hepatol Endosc.* 2016; 1(2): 32–39.
17. Голубева Т.И., Трошина И.А., Медведева И.В. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. *Университетская медицина Урала.* 2017; 2 (9): 50–52.
Golubeva T.I., Troshina I.A., Medvedeva I.V. Non-alcoholic fatty pancreatic disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Universitetskaja medicina Urala.* 2017; 2 (9): 50–52.
18. Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гаглоева И.В. и соавт. Инновации в диагностике и лечении пациентов с гипертриглицеридемиями. *Наука и инновации в медицине.* 2017; 1(5): 43–51.
Simerzin V.V., Fatenkov O.V., Gagloeva I.V., et al. Innovations in the diagnosis and treatment of patients with hypertriglyceridemia. *Nauka i innovacii v medicine.* 2017; 1(5): 43–51.
19. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Синдром раздраженного кишечника. *Клиническая медицина.* 2007; 85(3): 46–50.
Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Kvetnoj I.M. Irritable Bowel Syndrome. 2007; 85(3): 46–50.
20. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром раздраженного кишечника и микробиота: пути оптимизации терапии. *Врач.* 2015; 5: 47–51.
Osadchuk M.A., Osadchuk M.M. Irritable Bowel Syndrome and Microbiota: Ways to Optimize Therapy. *Vrach.* 2015; 56 47–51.
21. Ghoshal U.C., Shukla R., Ghoshal U. et al. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam.* 2012; 2012:151085.
22. Stojanovic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1792–1801.
23. Saulnier D., Riehle K., Mistretta T. et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011. 141: 1782–1791.
24. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. – М.: МИА. – 2008. – 256 с.
Komarov F.I., Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Kvetnoj I.M. Nonspecific ulcerative colitis. – М.: МИА. – 2008. – 256 с.
25. Давыдова О.Е., Каторкин С.Е., Лямин А.В., Андреев П.С. Улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом с использованием индивидуальных схем эрадикационной терапии условно-патогенной микрофлоры, основанной на микробиологическом мониторинге. *Врач-аспирант.* 2016; 77(4): 49–55.
Davydova O.E., Katorkin S.E., Ljamin A.V., Andreev P.S. Improving the results of treatment of patients with ulcerative colitis using individual schemes of eradication therapy of opportunistic microflora based on microbiological monitoring. *Vrach-aspirant.* 2016; 77(4): 49–55.
26. Li Q., Wang C., Tang C., Li N., Li J. Molecular-phylogenetic characterization of the microbiota in ulcerated and non-ulcerated regions in the patients with Crohn's disease. *PLoS One.* 2012; 7: e34939.
27. Barbut F. Managing antibiotic associated diarrhea. *BMJ.* 2002; 324 (7350): 1345–1346.
28. McCoy A., Araujo-Perez F., Azcarate-Peril A. et al. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS One.* 2013; 8(1): e53653.
29. Arthur J., Perez-Chanona E., Muhlbauer M. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science.* 2012; 338: 120–123.
30. Turnbaugh P., Ridaura V., Faith J. et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009; Nov 11; 1(6): 6ra14.
31. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490: 55–60.
32. Andreasen A., Larsen N., Pedersen-Skovsgaard T. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr.* 2010; Dec; 104(12):1831–8.
33. Murphy E., Cotter P., Hogan A. et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut.* 2013; Feb; 62(2):220–6.
34. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 636–643.
35. Скворцов В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотико-ассоциированная диарея, диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2008; 2: 43–47.
Skvortsov V.V. Dysbiosis of the intestine and antibiotic-associated diarrhea, diagnosis and treatment. *Lechashhij vrach.* 2008; 2: 43–47.
36. Kinnear C.L., Strugnell R.A. Vaccination Method Affects Immune Response and Bacterial Growth but Not Protection in the Salmonella Typhimurium Animal Model of Typhoid. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0141356.
37. Zeng M., Mao X.H., Li J.X. et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 Oct 10; 386(10002): 1457–64.