

Кишечная микрофлора: роль в клиническом течении ряда заболеваний внутренних органов

В процессе филогенетического развития человека сформировалась сложная микрoэкологическая система, поддерживающая динамическое равновесие между физиологическим статусом макроорганизма и микробными популяциями, заселяющими его. Одновременная эволюция организма хозяина и резистентных микроорганизмов в результате двустороннего обмена способствовала закреплению взаимовыгодных коллективных взаимодействий. При условии нормального физиологического состояния взаимоотношения имеют симбиотический характер, микроорганизмы выполняют многообразные жизненно важные функции, обеспечивая процессы переваривания, всасывания, трофику кишечника, синтез витаминов, ферментов, аминокислот, оказывая антиинфекционную защиту и иммунорегулирующую функцию, бактерицидное и бактериостатическое действие на патогенную флору.

Взаимное влияние определяется группой факторов (механических, биохимических, микробиологических и иммунологических). К механическим факторам относится муциновая пленка, гликокаликс, активность ресничек эпителия, перистальтика. Биохимические факторы составляют уровень pH, парциальное давление кислорода, редокс-потенциал, энзимы, пептиды, жирные кислоты, газы. Тип и количество местных и транзитных микроорганизмов являются весомыми микробиологическими факторами. К иммунологическим факторам относят проявления активности иммунной системы, связанные со слизистыми оболочками. Чрезвычайно важным моментом при этом является ее тренировка: развитие и дифференциация лимфатических органов, а также иммунорегуляция (иммуномодуляция, иммуностимуляция, иммуносупрессия). Микрофлора кишечника способствует формированию местного иммунитета за счет макрофагов, секреторного иммуноглобулина А, колицинов. Кроме того, она формирует общий иммунитет организма вследствие индукции синтеза интерферонов, лизоцима, цитокинов, иммуноглобулинов, комплемента. Реализуется иммуномодулирующий эффект кишечной микрофлоры через дифференцировку Т-супрессоров в пейеровых бляшках. В свою очередь иммунная система является регулятором поддержания баланса микробиоценоза кишечника. Основной механизм такого взаимодействия заключается в рециркуляции лимфоцитов. При этом сенсибилизированные нормальной микрофлорой лимфоциты пейеровых бляшек мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы. Оттуда через грудной проток по лимфатическим сосудам и систему кровообращения направляются к собственному слою кишечника, в основном в качестве клеток, секретирующих иммуноглобулин А. Благодаря способности иммуноглобулина А взаимодействовать с секреторным компонентом весь комплекс через эпителиальные клетки кишечной стенки проникает в полость кишки. Там он связывается с патогенными микроорганизмами, соответствующими антигенами и препятствует их адгезии на энтероцитах.

Кишечник является местом обитания изменяющегося и разнообразного сообщества бактерий, отделенного от внутренних сред одним-единственным слоем эпителиальных клеток. Взаимодействие между нормальной микрофлорой и организмом хозяина происходит в основном на поверхности слизистой оболочки и самая большая из них по площади – слизистая кишечника. Нормальная кишечная микрофлора на 90-98% состоит из анаэробных бактерий (бифидобактерий и бактероидов). Они составляют главную флору (резидентную, аутохтонную) толстой и прямой кишки. Сопутствующую, факультативную флору представляют кишечные палочки, стрептококки, лактобациллы, энтерококки. В свою очередь, к остаточной флоре относятся стафилококки, протей и грибы. Плотность заселения тонкой кишки микроорганизмами увеличивается по мере приближения к ободочной. В тощей

кишке флора скудная, представлена лактобациллами, бифидобактериями, стрептококками и в меньшей мере – энтеробактериями и бактероидами. В терминальном отделе подвздошной кишки появляется флора, состоящая из микроорганизмов фекального типа: энтеробактерий (*E. coli*) и анаэробов рода *Bacteroides*. Выраженными нарушениями микрoэкологии считается обнаружение в тонкой кишке более 10^5 КОЕ/мл микроорганизмов.

Обычно при синдроме избыточного роста бактерий наряду с увеличением их общего числа изменяется бактериальный спектр, как правило, в сторону анаэробных штаммов. Однако их избыточному росту в тонкой кишке препятствует ряд механизмов, к которым можно отнести сохранение секреции хлористоводородной кислоты, ферментов поджелудочной железы и тонкой кишки, внешнесекреторной функции печени; активную пропульсивную моторику тонкой кишки (что препятствует застою кишечного содержимого); нормальную функцию илеоцекального клапана, противодействующую ретроградному поступлению бактерий из толстой кишки.

Микроорганизмами наиболее обильно заселена толстая кишка (на долю бактерий приходится 55% от массы фекалий). Микроорганизмы толстой и прямой кишки являются доминирующим в количественном и качественном отношении компонентом нормальной микрофлоры. Примерно в равных количествах сосуществуют грамотрицательные микроорганизмы семейства *Bacteroidaceae* и грамположительные – рода *Eubacterium*. Колибактерии (рода *Escherichia*) составляют 0,01% от всей микрофлоры кишечника. Следует сказать, что в обычных условиях кишечные бактерии вместе с эпителием формируют естественный защитный барьер против экзогенных микроорганизмов (за счет их вытеснения, конкурентной борьбы за питательные вещества и места связывания на эпителии, а также выработки антимикробных веществ, к примеру, молочной кислоты и бактерицинов. Кроме того, нормальная микрофлора помогает укрепить эпителиальный барьер, способствуя индукции ингибитора комплемента – фактора ускоренного распада. Воздействие веществ бактериального происхождения на эпителиальные клетки толстой кишки также приводит к сокращению плотного контакта в апикальной мембране, блокированию белка плотных контактов ZO-1 и к увеличению трансэпителиальной резистентности.

Таким образом, благодаря тому, что локальные микроорганизмы занимают экологические ниши на слизистых оболочках кишечника, они формируют естественный барьер, противодействующий колонизации организма. Защитные функции барьера определяются также постоянной «тренировкой» иммунной системы флорой. К тому же на определение характера барьерных свойств эффект оказывает секрет слизистой оболочки, перистальтика, которую обеспечивают аутохтонные микроорганизмы.

Если взглянуть на значимость микрофлоры кишечника для человека, то оказывается, что грамположительные микроорганизмы выполняют детоксикационную функцию, определяя колонизационную резистентность (осуществляют межмикробный антагонизм, активируют иммунную систему кишечника, гидролизуют белки, жиры, углеводы), синтез витаминов, гормонов, антибиотических веществ. При этом резидентные бактерии «обучают» иммунную систему слизистой и модулируют настройку рецепторов Т-лимфоцитов и профили цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 1 и 2 типов (Th1/Th2-лимфоциты). Не исключено, что состав микрофлоры, заселяющей кишечник, влияет на индивидуальные особенности иммунной системы и на иммунный ответ в целом.

Эта микрофлора участвует в пищеварении, регулируя всасывание и моторику. Вырабатывая короткоцепочечные жирные кислоты, резидентные микроорганизмы благоприятно влияют на дифференцировку и пролиферацию энтероцитов, на синтез биотина, фолиевой кислоты и витамина К. При этом они способны расщеплять непереваренные пищевые вещества, особенно углеводы и эндогенную слизь эпителиального происхождения, ускорять всасывание кальция, магния, железа. Следовательно, благодаря такой метаболической активности извлекается ценная энергия и всасывающиеся вещества для организма хозяина, а также обеспечивается энергия и питательные вещества для роста и размножения бактерий.

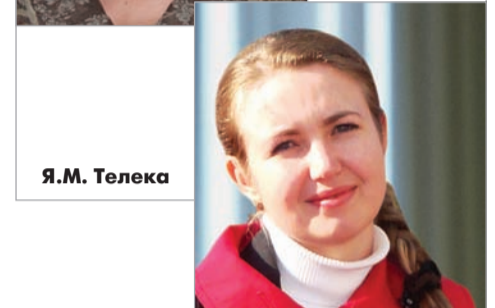
Грамотрицательные микроорганизмы, в свою очередь, являются источником инфекции (вызывают гнойно-септические болезни), оказывают мутагенную активность (приводят к возникновению и развитию опухолей), обладают сенсибилизирующим действием (определяют аллергические реакции, в том числе пищевую аллергию).

Пищевая аллергия, непереносимость пищи в настоящее время являются одной из важнейших проблем, находящихся на стыке гастроэнтерологии и аллергологии, и, может быть, спровоцированы нарушенным микробиоценозом кишечника. Иммунозависимые формы побочных реакций на пищу известны как истинная пищевая аллергия, в то время как термин «пищевая непереносимость» применяют при наличии неиммунозависимых побочных реакций на нетоксическую пищу. Реакции могут формироваться ферментными, фармакологическими и смешанными (неуточненными) механизмами. Отсюда ясно, что непереносимость пищевых продуктов (при участии соответствующей микрофлоры) протекает по типу псевдоаллергических реакций, которые по клинической симптоматике не отличаются от истинной пищевой аллергии. Однако у них разные механизмы развития при участии одних и тех же медиаторов воспаления.

При пищевой аллергии высвобождение медиаторов воспаления происходит вследствие вовлечения антител и сенсибилизированных лимфоцитов, в то время как



Т.Н. Христик



Я.М. Телека

при пищевой непереносимости основным предрасполагающим фактором является генетически детерминированная повышенная чувствительность тучных клеток к неспецифическим раздражителям с выделением избыточного количества гистамина. Повышение уровня гистамина в крови может наблюдаться не только при избыточном поступлении или образовании его в просвете кишечника, но и в результате нарушения инактивации при воспалительных заболеваниях пищевого канала, обеспечивающих дисбактериоз. Возможно и сочетание аллергической и неаллергической гиперчувствительности к пище.

Следует отметить, что среди факторов, способствующих развитию пищевой аллергии, имеют значение нарушение (снижение или ускорение) всасывания высокомолекулярных соединений при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы, энзимопатии, дискинезии желчевыводящих путей и кишечника (в том числе обусловленные дисбактериозом), паразитарные заболевания и желудочно-кишечный кандидоз. В то же время среди факторов, способствующих развитию пищевой непереносимости, имеет значение избыточное образование гистамина из пищевого субстрата (что часто встречается при кокковом дисбактериозе), а также повышенное всасывание гистамина при функциональной недостаточности слизистой пищеварительного канала и высвобождение гистамина из клеток-мишеней.

Таким образом, учитывая важнейшую роль состояния пищеварительной системы в механизме пищевой аллергии, всем больным с непереносимостью продуктов питания следует рекомендовать обязательную консультацию гастроэнтеролога с целью обнаружения причинного фактора (в том числе дисбактериоза), что и определяет патогенетический подход к лечению.

Несколько слов хотелось бы сказать о **некоторых механизмах формирования дисбактериоза**. Считается, что основным защитным механизмом микрофлоры кишечника является колонизационная резистентность организма. Под колонизационной резистентностью понимается совокупность механизмов, придающих стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих устойчивость к заселению организма хозяина патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, среди которых важное значение

Продолжение на стр. 28.

Т.Н. Христич, д.м.н., профессор, Я.М. Телека, кафедра семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета

Кишечная микрофлора: роль в клиническом течении ряда заболеваний внутренних органов

Продолжение. Начало на стр. 27.

придается лакто-, бифидо-, сахаролитической флоре и пропионовоацидофильным бактериям.

Многочисленными работами, в том числе согласно доказательным исследованиям LABIP (The Lactic Acid Bacteria Industrial Platform), показано, что вводимые извне лактобациллы стимулируют рост собственной лакто- и бифидофлоры, обладают противоопухоловой активностью, стимулируют различные звенья иммунитета: при пероральном назначении *Lactobacillus acidophilus* более чем в 4 раза увеличивается синтез иммуноглобулина А.

Лактобациллы содержат следующие ферменты: бета-галактозидазы, гликолазы и молочные дегидрогеназы, определяющие возможность их участия в метаболизме лактозы, особенно у детей с врожденной лактазной недостаточностью, а также развившейся вторично (после перенесенных кишечных инфекций или курсов антибиотикотерапии).

Колонизация кишечника усиливает всасывание глюкозы. Это означает, что кишечные бактерии модулируют отложение жира в организме. В связи с этим выдвинута гипотеза, что кишечная микрофлора различного состава (к примеру, ацидофильные лактобактерии, образующие левовращающую форму молочной кислоты), вызывает определенные метаболические эффекты и по-разному регулирует накопление энергии, обуславливая предрасположенность к ожирению, что снижает качество жизни пациентов (чаще всего у женщин). ВОЗ не рекомендует использовать лактобактерии, образующие левовращающую молочную кислоту, так как они не являются эффективными антагонистами и могут обусловить развитие метаболических нарушений (ацидоза), особенно у новорожденных и лиц пожилого возраста. В то же время правовращающая молочная кислота полностью и быстро метаболизируется, способствует улучшению усвоения молочного протеина, кальция, фосфора и железа, может расщеплять холестерин в липидах сыворотки (за счет ингибции гидроксиметил-глутарат-КоА-редуктазы), ускоряет эвакуацию желудочного содержимого, является источником энергии в процессе дыхания. Среди лактобактерий, образующих правовращающую форму молочной кислоты, наиболее часто используется *Vacillus coagulans*, которая впервые была описана в 1933 году Л.М. Горовиц-Власовой и Н.В. Новотельным. Этот тип лактобактерий образует споры, которые при активации в кислой среде желудка дают рост в двенадцатиперстной кишке, эффективно предупреждая рост патогенных организмов. Важнейшим их свойством следует считать медленное выделение живых клеток, приводящее к пролонгированной, эффективной и полезной микробной деятельности. Споры *V. coagulans* медленно выводятся из организма человека на протяжении длительного времени после окончания курса терапии, обеспечивая полноценность колонизационной резистентности, что и определяет качество жизни пациентов с синдромом дисбактериоза.

Любые нарушения качественного состава и количественных соотношений кишечного микробиоценоза с микробиологической позиции можно трактовать как **дисбактериоз**. Считается, что развитие микробиологического синдрома вторично и является следствием срыва адаптационных, защитных, компенсаторных механизмов организма человека на уровне

аутофлоры тонкой и толстой кишки или при размножении попавших извне микроорганизмов (примером может служить синдром раздраженного кишечника. Ведущая роль в формировании дисбактериоза при этом принадлежит нарушению популяционного уровня анаэробов, в том числе бифидо- и лактобактерий, расположенных непосредственно на поверхности слизистой оболочки кишечника в составе защитного гликокаликса. Его необходимо постоянно обновлять за счет введения пулов лактобактерий в виде лекарственных форм, что предотвращает контакт энтероцитов с токсинами и микробными телами.

При заболеваниях органов пищеварения, вызывающих развитие энтерального синдрома, формируется синдром избыточного бактериального роста (*Bacterial overgrowth syndrom*). Возникает чрезмерное заселение микроорганизмами отделов тонкой кишки с изменением их количественного (10^7 микробных тел в 1мл) и качественного состава, напоминающего микрофлору толстой кишки. Клинических проявлений чрезмерного бактериального роста в тонкой кишке до определенного момента может не наблюдаться, либо они могут проявляться хронической рецидивирующей диареей, а у многих больных возникает тяжелая диарея со стеатореей и синдромом нарушенного всасывания, клинически проявляющегося V_{12} -фолиеводефицитной анемией.

В патогенезе клинической симптоматики при дисбактериозе определенное место занимает эндотоксемия, вызываемая эндотоксином. Эндотоксин – это специфический липополисахарид, продуцирующийся протеолитической флорой толстой кишки, которая в данный период активизируется и увеличивается в количественном отношении, усугубляя течение основного заболевания, вовлекая в процесс мочевыводящие пути, поджелудочную железу, печень и даже влияя на торпидность артериальной гипертензии к лечению, что, естественно, усиливает астенизацию и ухудшает психофизиологический статус пациентов.

Эндотоксин является производным наружной мембраны грамнегативных бактерий кишечника и потенциальным стимулятором моноцитов и макрофагов, продуцирующих ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-4. В результате активируются иммунновоспалительные процессы в организме. Общее токсическое воздействие усиливается или развивается также за счет активации перекисного окисления липидов и белков. В свою очередь, повышается проницаемость клеточных и субклеточных мембран, способствуя торпидности клинической симптоматики. В это время выраженные изменения определяются и в остаточной группе условно-патогенных микроорганизмов толстой кишки, которые относятся к постоянным «жителям» кишечника (протей, клостридии, кандиды, клебсиеллы, синегнойная палочка).

Среди облигатных микроорганизмов резко снижается количество бифидобактерий, значительно нарастает титр кишечной палочки с гемолизующими свойствами. Увеличивается содержание плазмокоагулирующих стафилококков, появляется значительное количество слабо- и неферментирующих лактозу кишечных палочек.

В то же время дисбактериоз в результате эндотоксемии способствует нарушению не только биоценоза толстой и тонкой кишки. Характерно, что внедрившиеся в слизистую оболочку тонкой кишки бактерии успешно конкурируют с хозяином

за утилизацию питательных веществ, что клинически часто проявляется анемическим синдромом и синдромом хронической усталости.

Механизмы формирования дисбактериоза при хроническом панкреатите определяют эффективность лечения, восстановления и качество жизни больных. Микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника, колонизируют как просвет кишечного тракта, так и поверхность слизистой оболочки кишки, формируя при этом пристеночную (или мукозную) и полостную микрофлору. При стрессовых ситуациях различного генеза бактериальная популяция слизистой оболочки кишечника существенно отличается от полостной и по составу, и по биохимическим свойствам. Поскольку микробная флора в нормальных условиях оказывает влияние на морфофункциональные свойства, абсорбционную активность, синтез иммуноглобулинов, регенерацию, то в патологических условиях данные функции нарушаются, что может привести к развитию трофологической недостаточности различной степени тяжести.

К тому же, известно, что одной из ведущих причин развития трофологического синдрома является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. При этом страдает не только ферментативная, но и гидрокарбонатная активность железы, развивается энтеропанкреатический синдром. Он включает нарушения кишечной моторики и свойств кала, метеоризм, мальдигестию и мальабсорбцию, дисбиоз (избыточный бактериальный рост, контаминацию) тонкой и толстой кишки, развивающиеся при внешнесекреторной недостаточности. Надо сказать, что в таких случаях дисбиозу предшествует нарушение пищеварения в тонкой кишке, в результате чего сдвигается время дуоденального и тонкокишечного транзита химуса, время ферментативного расщепления панкреатических ферментов, соотношение липазы, колипазы и желчных кислот при закислении двенадцатиперстной кишки (ферменты денатурируются, уменьшается всасывание жира) и др.

Нарушение же всасывания обеспечивается недостаточным перемешиванием и переработкой химуса, нарушением фракционного поступления его в тонкую кишку, дисфункцией гастроинтестинальной регуляции панкреатической секреции, осуществляемой через рилизинг-факторы.

Уменьшение активности панкреатических ферментов, в свою очередь, нарушает гидролиз пищевых нутриентов, что приводит к поступлению в тонкую и толстую кишку неподготовленных для всасывания и утилизации нормальной флорой элементов химуса. Как результат возникает стеаторея и осмотическая диарея. Пищевые массы в толстой кишке метаболизируются бактериями, способствуя газообразованию, а метеоризм и вздутие при хроническом панкреатите также приводят к диарее. Страдает снабжение витаминами (С, К, фолиевой, никотиновой и пантотеновой кислотой) в связи с нарушением состава бактерий, живущих в синергизме с организмом и помогающих поставлять их.

Кроме того, страдает минерализация и нарушается регулирование перистальтики, усиливающее процесс гниения, увеличивается содержание токсических продуктов (аммиака, индола), усиливающих эндотоксикоз. Уменьшается количество полезной микрофлоры. Развившийся таким образом дисбиоз приводит

к изменению рН внутренней среды кишечника, еще более снижается активность пищеварительных ферментов (в том числе панкреатических) – как собственных, так и поступающих в составе ферментных препаратов.

Прогрессирует мальдигестия и мальабсорбция, что может быть риском рецидива хронического панкреатита. Длительно текущий дисбиоз также является причиной воспаления слизистой кишки и повреждения липидного слоя мембран эпителиоцитов, кишечных процессов, нарушения пристеночного пищеварения. Все вновь возвращается к нарушению всасывания и пищеварения, трофологической недостаточности, определяющей как риск рецидива панкреатита, так и торпидность, хронизацию его течения.

Болевой синдром становится периодическим, с локализацией не только в средней и левой верхней части живота, но и по ходу поперечно-ободочной кишки. Появляется вздутие, «переливание», урчание в животе, «большой панкреатический кал». Изменяется характер испражнений вследствие возникновения осмотической диареи, а при высоком содержании жира – стеатореи. К моменту достижения пищевыми массами толстой кишки происходит метаболизация их бактериями, усиливается газообразование. Вздутие и метеоризм при этом могут усилить болевой синдром, в том числе за счет синдрома раздраженного кишечника, развивающегося в 78-80% случаев. Понятно, что все это обусловлено нарушениями микробно-ассоциативных соотношений в толстой кишке (параллельно с нарастанием протеолитической и уменьшением сахаролитической флоры), а также наличием в тонкой кишке чрезмерного бактериального роста.

Хотелось бы отметить, что бактериологическими признаками дисбактериоза толстой кишки является отсутствие симбионтов бифидобактерий и уменьшение количества пропионово-ацидофильных палочек, увеличение количества измененных агрессивных кишечных палочек, энтерококков, клостридий, стафилококков, дрожжеподобных грибов и протей; появляется гемолизующая протеолитическая флора. В таких случаях дисбактериоз выступает в качестве осложнения хронического панкреатита, сопровождающегося эндотоксемией, являющейся причинным фактором развития фиброза поджелудочной железы с вовлечением в процесс цитокинового иммунного звена и синтеза белков межклеточного матрикса, включая коллагены. В ряде случаев (третья или четвертая стадии дисбактериоза) он может быть причиной развития бактериального шока, который вызывает атаку хронического рецидивирующего панкреатита, порой не совместимую с жизнью.

Механизмы формирования хронических воспалительных заболеваний почек в связи с дисбактериозом в последнее время вызывают пристальный интерес у клиницистов. Исследование активности микрофлоры (в том числе метаболической) важно с точки зрения выявления участия ее в патогенезе хронизации заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также в качестве биомаркеров хронизации заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, заболеваний почек, ухудшения психофизиологического статуса пациентов.

К примеру, при снижении иммунной защиты, нарушении функций адаптации создаются условия для прорыва такого барьерного механизма, как биопленка, и возникает процесс транслокации микроорганизмов в почки. Они преодолевают иммунологический барьер, проникают в лимфатическое и кровеносное русло и способствуют процессу диссеминации и инфицирования почечной ткани. Считается, что чаще этот процесс сопровождается пожилой и старческой возрастом. Первоначально в организме накапливается

потенциальный возбудитель инфекции с параллельным формированием кишечного дисбиоза. Чаще встречается сочетание кишечной палочки и энтерококка. При этом клинические проявления дисбиоза на первом этапе могут отсутствовать. Причиной тому, по-видимому, является предшествующий отбор бактериальных клонов, стойких к иммунным механизмам защиты хозяина, т.е. адаптацией возбудителей к дальнейшему нахождению в ткани почки.

Адгезия бактерий кишечной группы к эпителию мочевыводящих путей может стать причиной развития инфекционно-воспалительного процесса. Межклеточное же взаимодействие микробного агента и человеческого организма определяется бактериальной продукцией (цитотоксинами, ферментами, метаболитами) и степенью адаптивной реакции организма на уропатогены. Уровень и характер этой реакции влияет на степень выраженности воспалительного процесса в почках. Именно этот этап формирует клинические проявления хронического пиелонефрита: латентный, маломанифестный или манифестный.

Возникают условия персистенции микроорганизмов в почках (при наличии нарушенного микробиоценоза кишечника) с минимальными клиническими проявлениями. Такое состояние возникает тогда, когда факторы противоинфекционной защиты организма не способны элиминировать возбудителей, иммунорезистентность которых обеспечивается комплексом морфофункциональных механизмов персистенции. Персистенция возбудителей в почках опасна не только рецидивированием заболевания, но и риском субклинического развития нефросклероза с хронической почечной недостаточностью, усугубляющей качество жизни и трудоспособность пациентов. Следовательно, в подобных случаях кишечный дисбактериоз следует рассматривать не только как клинический синдром, связанный с дисбалансом кишечной микрофлоры, но и как возможный причинный фактор и пусковой механизм воспалительного процесса в почках, требующий соответствующей коррекции микробиоценоза кишечника. Однако не только при воспалительных заболеваниях почек должна учитываться значимость степени нарушения микрофлоры кишечника.

Особенности формирования дисбактериоза при заболеваниях бронхолегочной системы обусловлены множеством причин, среди которых важное место занимает дисбактериоз.

Согласно данным Г.Д. Коваль (2003) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с дисбактериозом кишечника отмечаются частые обострения с достаточно быстрым развитием синдрома гиперинфляции, нарушениями иммунного ответа. Это определяется сочетанностью патологии органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. К тому же, нередко из мокроты больных с обострением ХОЗЛ выделяется смешанная флора (грамположительная и грамотрицательная), что оправдывает назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефтазидим, цефтриаксон) в сочетании с аминогликозидами.

Установлено, что назначение антибиотиков (особенно в пожилом и старческом возрасте) способно угнетать рост не только патогенной, но и симбиотной микрофлоры, населяющей желудочно-кишечный тракт.

Вследствие антибактериальной терапии нарушается природная защита кишечника, возникают условия для размножения условно-патогенной флоры. Размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретая патогенные свойства (стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла). В настоящее время поражения кишечника рассматриваются

как один из неблагоприятных эффектов антибиотикотерапии (поскольку их значение нередко способствует развитию антибиотикорезистентности). В связи с этим в лечении больных с заболеваниями органов дыхания необходим постоянный мониторинг состояния антибиотикорезистентности, но данный вопрос не до конца исследован. Тем не менее с уверенностью можно сказать, что вопросы микробной резистентности, которыми долгое время пренебрегали, теперь обязательно учитываются при разработке и маркетинге пробиотиков.

В Европе Научный комитет по питанию животных (Scientific Committee on Animal Nutrition, SCAN) в своей резолюции, принятой в 2001 г. и затем пересмотренной в 2002 г., изложил критерии оценки безопасности микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. Согласно этому документу существует два типа бактериальной антибиотикорезистентности: истинная (первичная) и приобретенная.

Истинная, или природная, резистентность (ее правильнее называть нечувствительностью) имеется у всех штаммов конкретного рода или вида. Она ограничивает спектр бактериальной активности конкретного антибиотика, является хромосомно-опосредованной и не может передаваться другим бактериям.

В отличие от истинной приобретенная резистентность возникает только у незначительной части микроорганизмов, относящихся к конкретному роду или виду. Иногда это количество может быть достаточно высоким (в случае резистентности *Staphylococcus aureus* к бензилпенициллину при синтезе пенициллиназы).

Кроме того, приобретенная резистентность может возникать в результате действия двух различных механизмов. Первым из них является мутация в конституциональных генах (генах «домашнего хозяйства» – housekeeping genes). В этом случае передачи гена резистентности не происходит. Второй механизм формируется приобретением экзогенных детерминант резистентности от других микроорганизмов путем горизонтального (латерального) переноса генов. В таком случае возможна его дальнейшая передача.

Необходимо помнить, что в естественных условиях существует три уровня распространения генов антибиотикорезистентности:

– бактериальная эпидемия, при которой резистентностью обладает исходный штамм;

– плазмидная эпидемия, если гены резистентности расположены в конъюгативных плазмидах;

– генная эпидемия, когда гены являются частью мобильного (подвижного) генетического элемента.

В природе эти три уровня распространения генов резистентности не только не являются взаимоисключающими, но и могут накладываться друг на друга. Примером чему может служить резистентность к ванкомицину, характерная для некоторых лактобактерий и *Enterococcus faecium*. Что касается лактобактерий, то определенные их виды вырабатывают пептидогликан, ответственный за нечувствительность к ванкомицину; а в случае с *E. faecium*, обычно являющимся чувствительным к ванкомицину, резистентность является приобретенной и плазмидоопосредованной. Понятно, что последствия с точки зрения безопасности в этих двух случаях будут разными.

Три основных механизма возникновения антибиотикорезистентности у патогенных для человека бактерий считаются важными. Это – уменьшение внутриклеточного содержания антибиотика в результате снижения проницаемости внешней мембраны, уменьшения транспорта через внутреннюю мембрану или активного эффлюкса; индукция ферментативной инактивации препарата; модифицирование мишени действия антибиотика.

Все три механизма резистентности включают процесс репликации (дубликации) ДНК, способствуют передаче инфекции, поскольку бактерии распространяются среди эукариотов, а мобильные генетические элементы – среди прокариотов. Важно отметить, что ни один из этих механизмов не является специфичным ни для истинной, ни для приобретенной резистентности.

Таким образом, следует строго придерживаться алгоритма проведения антибиотикотерапии, чтобы не создавать условия для появления полирезистентных штаммов, потому что полирезистентность штамма может существенно сократить спектр антибиотиков, пригодных для лечения больных с бронхолегочной патологией. Но все же лечение данных заболеваний часто начинается именно с эмпирического назначения антибактериальных средств, способствующих развитию антибиотикорезистентности, дисбактериоза, кандидоза и других состояний.

Так, при пероральном назначении антибиотиков, кроме влияния на кишечную микрофлору, происходит местное воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки, способствуя возникновению антибиотикоассоциированной диареи. При парентеральном введении препараты воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки. В таких случаях антибиотикоассоциированная диарея может выступать в качестве идиопатического варианта и как диарея, вызванная *Clostridium difficile*. Среди возможных этиологических факторов рассматривают *Clostridium perfringens*, бактерии рода *Salmonella*, стафилококк, протей и энтерококк.

Клинические проявления антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, варьируют от легкой диареи до тяжелых форм энтерита и колита («псевдомембранозный колит») и трактуются как острое заболевание кишечника, которое развивается вследствие антибактериальной терапии. Поражение толстой кишки объясняется наличием анаэробных клостридий.

Симптомы у большинства больных возникают во время лечения, а у трети больных – через 1-10 дней после него, в отдельных случаях оно возникает через 6-10 недель по окончании антибиотикотерапии. Считается, что антибиотикоассоциированная диарея, развившаяся в первые-третьи сутки приема препаратов, связана с метаболическими расстройствами, что объясняет спонтанное исчезновение симптомов в течение 2 суток после отмены антибиотика. Антибиотикоассоциированная диарея, появившаяся позднее, чаще всего обусловлена колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами.

Нарушение состава кишечной микрофлоры приводит к изменениям энтерогепатической циркуляции желчных кислот (повышенное количество деконъюгированных желчных кислот попадает в просвет толстой кишки и стимулирует секрецию хлоридов и воды), вследствие чего у больных с заболеваниями бронхолегочной системы развивается секреторная диарея. Возникает профузная водянистая диарея, затем присоединяется схваткообразная боль в животе, уменьшающаяся после акта дефекации.

В случае развития псевдомембранозного колита водянистая диарея заменяется диареей воспалительного характера с примесью крови и лейкоцитов в кале, сопровождающейся субфебрильной лихорадкой и лейкоцитозом. Характерно, что частота испражнений продолжает нарастать даже после отмены антибиотиков. Формируется экссудативная энтеропатия с потерей белка кишечником, что приводит к развитию гипоальбуминемии и отеков, значительно утяжеляя состояние больного и течение бронхолегочной патологии. Данное состояние может быть связано с изменениями «эндотоксиновой

загрузки» организма больного в условиях нарушения кишечного микробиоценоза. Известно, что липополисахариды грамотрицательной микрофлоры угнетают функцию цитохром Р-450-зависимых монооксигеназных детоксикационных систем печени, разрушают гепатоциты в результате чрезмерного синтеза ФНО α в клетках Купфера. Как следствие, ухудшается центральная гемодинамика, возникает гипоксия и прорыв портально-печеночного барьера с выходом микробных эндотоксинов в системное кровообращение. Такое состояние чревато развитием синдрома системного воспалительного ответа, а в последующем многофакторной иммунодепрессии, которые являются составляющими токсического шока, сопровождающего, к примеру, нозокомиальную пневмонию.

Легкие служат барьером на пути распространения эндотоксинов в организме, где токсины индуцируют синтез провоспалительных цитокинов макрофагами. В результате активируется пероксидация липидов и белков, генерируются пероксинитриты (окислительные реакции становятся неуправляемыми), что нарушает микроциркуляцию в системе органов дыхания. В дальнейшем активированные эндотоксинами нейтрофилы и альвеолярные макрофаги запускают процесс инфильтрации бронхов лейкоцитами, снижая проходимость дыхательных путей.

Хронизация патологического процесса у больных ХОЗЛ в этом случае обусловлена присоединением механизмов воспалительной реакции Т-лимфоцитов при участии тучных клеток, являющихся источниками нейтральных мастоцитарных протеиназ. Разрушаются бронхиальные эпителиальные клетки, что изменяет аднергические структуры бронхиального дерева и реактивность бронхов. В свою очередь интерстициальное накопление фибрина при угнетении ферментативного фибринолиза и коллагенолиза создает условия для угнетения Т-клеточного звена иммунного ответа с развитием апоптоза.

Активация провоспалительных цитокинов, запускающих синтез белков острой фазы (вследствие индукции ядерного фактора NF-kB, приобретает медленно прогрессирующий генерализованный характер и формирует процесс хронического воспаления).

Следует подчеркнуть, что системные нарушения регуляции агрегационного состояния крови на микроциркуляторном уровне значительно ухудшают состояние кишечного барьера и способствуют дальнейшему поступлению в кровь микробных токсинов. При этом угнетение репаративной регенерации на уровне слизистой оболочки кишечника замыкает патогенетическое звено механизмов обструкции и хронизации у больных с ХОЗЛ в сочетании с дисбактериозом толстой кишки.

Таким образом, кишечный дисбактериоз следует рассматривать не только в качестве клинического синдрома, связанного с дисбалансом кишечной микрофлоры, но и как возможный причинный или пусковой фактор, способствующий развитию хронического воспалительного процесса у больных с заболеваниями бронхолегочной системы, почек и органов пищеварения при наличии недостаточности общего иммунного ответа (недостаточности либо неуправляемости синтеза интерферона, лизоцима, цитокинов, иммуноглобулинов, комплемента).

Изложенное выше свидетельствует о необходимости учитывать состояние микробиоценоза кишечника в клиническом течении того или иного заболевания (особенно торпидном), в проведении лечения, реабилитации и диспансеризации соответствующих пациентов как одного из звеньев, влияющих на течение и прогноз заболеваний, а также качество жизни пациентов.