

Физиологическое значение кишечной микрофлоры

С.Ю.Кучумова, Е.А.Полуэктова, А.А.Шептулин, В.Т.Ивашкин
Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Нормальная микрофлора человека

Организм человека заселен примерно 500 видами микроорганизмов. Доминирующая роль принадлежит бактериям, вирусы и простейшие представлены значительно меньшим количеством видов.

С современных позиций нормальную микрофлору человека следует рассматривать как совокупность множества сообществ микроорганизмов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп (место обитания) в организме. В норме свободными от микроорганизмов остаются внутренние органы, головной и спинной мозг; альвеолы легких, внутреннее и среднее ухо, кровь, лимфа, спинномозговая жидкость, матка, почки и мочеточники [1].

На всех открытых поверхностях и в полостях формируется микрофлора, специфичная для каждого конкретного биотопа. Выделяют биотопы кожи, слизистых, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и наружных отделов мочеполовой системы.

Состав и распределение нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта

Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наиболее представительна по качественному и количественному составу. Известно, что плотность бактерий неуклонно растет от достаточно подвижной тонкой кишки к менее подвижной толстой.

Ротовая полость. В полости рта доминирующее положение среди бактерий занимают стрептококки – до 60% всей микрофлоры ротоглотки. Также распространены бактероиды, актиномицеты, фузобактерии и вейонеллы [1]. Здесь же обитают спирохеты рода *Leptospira*, *Borrelia* и *Treponema*, микоплазмы, грибы рода *Candida* и разнообразие простейшие.

Желудок. В желудке здорового человека микробов практически нет, что вызвано действием желудочного сока с низким значением pH, губительным для многих микроорганизмов. Микрофлора желудка может быть представлена немногочисленными лактобактериями и грамотрицательными бактериями [1]. Стоит отметить, что отдельные виды (например, *Helicobacter pylori*) адаптированы к обитанию на слизистой оболочке желудка, но общее количество микроорганизмов обычно не превышает 10^3 бактерий в 1 мл содержимого [2].

Тонкая кишка. Верхние отделы тонкой кишки относительно свободны от бактерий, что связано с неблагоприятным действием щелочного pH и пищеварительных ферментов. Тем не менее здесь можно обнаружить лактобациллы и бифидумбактерии [1]. В содержимом тощей кишки здоровых людей может находиться до 10^5 /мл микробных клеток. Состав становится более разнообразным: появляются стрептококки, стафилококки, грамположительные аэробные бактерии и грибы. По мере приближения к илеоцекальному клапану количество микробов в подвздошной кишке увеличивается до 10^7 /мл, в первую очередь за счет энтерококков, кишечной палочки, бактероидов и анаэробных бактерий [3].

Толстая кишка. Самая высокая плотность бактериальных клеток – в толстой кишке, что становится возможным за счет медленного транзита содержимого и

отсутствия кислорода в этом сегменте кишки. Количество микробов может достигать 10^{12} в 1 г фекалий, около 95% из них составляют анаэробы [1].

Факторы, способствующие постоянству состава кишечной микрофлоры

- Нормальная перистальтика тонкой кишки: обеспечивается благодаря работе III фазы мигрирующего моторного комплекса (migrating motor complex), способствующего сокращениям толстой кишки каждые 90–120 мин в межпищеварительный период и обеспечивающего продвижение содержимого из тонкой кишки в толстую [4, 5].

- Герметичность эпителиального слоя: эпителий, выстилающий кишку, выполняет роль барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма за счет наличия плотных контактов (zonula occludens) между эпителиоцитами, которые предотвращают проникновение мельчайших молекул из просвета кишки.

- Иммунитет слизистой оболочки: базируется на выработке плазматическими клетками иммуноглобулина (Ig) A, преобладающего во всех секретах и собственной пластинке слизистой ЖКТ, где присутствуют плазматические клетки, вырабатывающие Ig других классов, но их соотношение в выработке IgA, IgM, IgG равно соответственно 20:3:1 [6].

- Секрция пищеварительных соков: секреция соляной кислоты – основополагающий защитный фактор против колонизации патогенными микробами верхних отделов ЖКТ. Низкое значение pH неприемлемо для большинства микроорганизмов, поэтому при ахлоргидрии возрастает риск развития инфекций, вызываемых патогенными микробами.

- Сохраненная функция илеоцекального клапана: при недостаточности баугиниевой заслонки происходит колонизация подвздошной кишки микроорганизмами из толстой кишки, что способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста.

Значение нормальной микрофлоры

Защитная функция. Суть ее заключается в осуществлении колонизационной резистентности, т.е. предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Способами достижения колонизационной резистентности служат: конкуренция за питательные вещества, рецепторы адгезии, а также выработка бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот, лизоцима, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.

Пищеварительная функция. Не расщепленные в тонкой кишке белки, жиры, углеводы под воздействием нормальной микрофлоры толстой кишки подвергаются ферментативному расщеплению. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой в связи с отсутствием выработки в организме соответствующих ферментов (например, расщепление целлюлозы за счет сахаролитической микрофлоры). Микрофлора толстой кишки обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не всосались в тонкой кишке.

Под влиянием ферментов нормальной микрофлоры в подвздошной кишке осуществляются деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот во вторичные, 90% из которых подвергаются обратному всасыванию и повторно участвуют в пищеварении.

Двигательная функция. Микрофлора способствует регуляции двигательной активности кишечника за счет синтеза оксида азота (NO) из аргинина под действием NOS (синтаза NO). NO проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу, что приводит к увеличению содержания гуанозинмонофосфата и расслаблению мышц [7].

В проксимальных отделах толстой кишки короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рецепторы эндокринных L-клеток кишечника, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, замедляющий моторику толстой и тонкой кишки. В дистальных отделах они стимулируют рецепторы энтерохромафинных EC-клеток, вырабатывающих гистамин, который, действуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное усиление моторики [8].

Абсорбционная функция. Микрофлора способствует абсорбционной функции, улучшая всасывание воды при помощи Na⁺/H⁺-обменников (Na⁺/H⁺ exchangers), составляющих группу интегральных мембранных белков, экспрессирующихся на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника. Там же расположены Cl⁻/HCO₃⁻-обменники [9].

Детоксикационная и антиканцерогенная функция. Выдвинуто предположение, что некоторые вещества, вырабатываемые бактериями, обладают антиоксидантными свойствами и способствуют снижению риска заболеваемости раком толстой кишки. Например, антиканцерогенный эффект бутирата проявляется в регуляции апоптоза – гибели клетки, которая характеризуется активацией нелизосомных эндонуклеаз, расщепляющих ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Бутират снижает пролиферацию клеток эпителия толстой кишки, но повышает их дифференцировку [10].

Известно также, что недостаточное поступление к колоноцитам витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой рака толстой кишки в популяции [11]. Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и как следствие – раку толстой кишки.

Синтетическая функция. Кишечная микрофлора обеспечивает синтез многих жизненно необходимых веществ: витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), витаминов С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Микробные клетки метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку в копростанол. Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина. В частности, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – тормозит. В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород, вода [2]. Продукты метаболизма молочнокислых бактерий и бактериоидов, такие как молочная, уксусная, янтарная, муравьиная кислота, обеспечивают поддержание показателя pH внутрикишечного содержимого на уровне 4,0, благодаря чему тормозится рост и размножение патогенных и гнилостных микроорганизмов в ЖКТ.

Иммунотормозяющая функция. Кишечная микрофлора участвует в формировании как местного, так и общего иммунитета. Путем контакта с микроорганизмами через слизистую оболочку в кровотоке может проникать некоторое количество антигенов бактерий и про-

дуктов их метаболизма, за счет чего поддерживается необходимая напряженность иннатной и адаптивной иммунной системы.

Методы изучения кишечной микрофлоры

В настоящее время существует два принципиально различных подхода для определения кишечной микрофлоры – прямой и косвенный. Прямые методы основаны на выявлении живой культуры. К ним относятся посев тонкокишечного аспирата или биоштата. Косвенные методы основаны на выявлении в выдыхаемом воздухе продуктов метаболизма бактерий, к ним относятся различные дыхательные тесты.

В мировой практике «золотым стандартом» диагностики считается посев микрофлоры из тонкой кишки, однако проведение данной методики связано с технической сложностью выполнения и с колонизацией микроорганизмами дистальных отделов тонкой кишки, находящихся вне досягаемости эндоскопа. Поэтому наиболее перспективным направлением исследования кишечной микрофлоры остается проведение дыхательных тестов, к преимуществам которых можно отнести возможность изучения микрофлоры на всем протяжении пищеварительного тракта и неинвазивность.

В последнее время в клиническую практику активно внедряются химические методы, в частности газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, основанные на выявлении специфических бактериальных метаболитов в содержимом тощей кишки или в кале [12].

С недавних пор применяется метод флуоресцентной гибридизации ДНК in situ (FISH). Количественный анализ бактериального состава и интенсивности свечения в центральных участках образца фекалий, на поверхности и в слизи позволил различить особенности биологической структуры кала у пациентов гастроэнтерологического профиля и здоровых лиц [13].

В последние годы получил широкое распространение способ определения микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое in vitro с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией [3].

Заболевания, сопровождающиеся изменением состава кишечной микрофлоры

Круг заболеваний, сопровождающихся нарушением баланса кишечной микрофлоры, очерчен пока предположительно. Это синдром раздраженного кишечника, диарея путешественников, антибиотикоассоциированная диарея, воспалительные заболевания кишечника и синдром избыточного бактериального роста.

Препараты, применяющиеся при измененном составе кишечной микрофлоры

С целью поддержания стабильности состава микрофлоры и нормализации качественного и количественного баланса микроорганизмов все чаще применяются про- и пребиотики.

Пребиотики – это пищевые вещества, способствующие стимуляции роста определенной группы кишечных микроорганизмов.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав разных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры.

При наличии нарушения состава кишечной микрофлоры возможно нарушение пристеночного и/или полостного пищеварения, проявляющегося такими симптомами, как метеоризм, изменение частоты и консистенции стула. Чем сильнее нарушены процессы нормального переваривания и всасывания, тем больше образуется кишечных газов и облегчаются условия для образования стабильной газовой пены, покрывающей поверхность слизистой оболочки кишки и затрудняющей полостное и пристеночное пищеварение.

При заболеваниях, сопровождающихся нарушением баланса микрофлоры кишки, обосновано применение пеногасителей. Безопасным и эффективным представителем данной группы препаратов служит Эспумизан®. Его действие основано на снижении поверхностного натяжения на границе раздела сред жидкость–газ, вследствие чего происходят разрушение пузырьков и последующее выведение или всасывание газа. Эспумизан® не растворяется в воде, не ферментируется микроорганизмами, не всасывается, не влияет на пищеварение, выводится из организма в неизменном виде, за счет чего практически не имеет побочных эффектов и относится к безрецептурным препаратам в США, а также многих странах Европы и в Российской Федерации.

Подтверждена эффективность препарата Эспумизан® при синдроме избыточного бактериального роста, синдроме раздраженного кишечника, для уменьшения коликообразной боли, связанной с чрезмерным газообразованием, у детей – при большинстве состояний, когда отмечается нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [14–17].

Таким образом, кишечная микрофлора – неотъемлемая часть каждого индивидуума. Дальнейшее изучение ее функций, а также состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микроорганизмов, заселяющих ЖКТ человека, еще предстоит изучать. С целью нормализации качественного и количественного баланса микроорганизмов показано применение пре- и пробиотиков. Наличие нарушений пристеночного и/или полостного пищеварения, проявляющегося такими симптомами, как метеоризм, изменение частоты и консистенции стула, обосновывает необходимость включения в комплексную терапию нарушений микрофлоры кишечника препарата Эспумизан®. Применение препарата Эспумизан® позволяет устранить избыточное газообразование и образующуюся при

этом пену, тем самым обеспечивая восстановление нормальных процессов переваривания и всасывания и улучшение самочувствия пациентов.

Литература

1. Покровский В.И. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Rambaud J-C et al. Gut Microflora. Digestive physiology and pathology. John Libbey Eurotext. Paris 2006.
3. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2006; 8 (2).
4. Тропская Н.С. Механизмы послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.

5. Тропская Н.С., Попова Т.С., Соловьева Г.И. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. *РЖГТК* 2005; 5 (26): 37.

6. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза. *Лечащий врач*. 2009; 9: 66–9.
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
8. Fukumoto S et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284 (5): R1269–76.
9. Yun CH et al. Mammalian Na⁺/H⁺ exchanger gene family: structure and function studies. *Am J Physiol* 1995; 269: G1–11.
10. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Кишечная микрофлора и антибактериальная терапия. *Cons. Med. Педиатрия*. 2005; 1: 14–6.

11. Бельмер С.В., Малоч А.В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования. *Лечащий врач*. 2006; 4: 60–5.
12. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомолов П.О. Сравнительное хромото-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 2001; 1: 54–69.
13. Swidsinski A. et al. Структура микробиоценоза кала у больных с хронической идиопатической диареей и у здоровых лиц. *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание*. 2009; 2 (4): 302–13.
14. Hall B, Chesters J, Robinson A. *Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies*. *J Paediatr Child Health* 2011; 10.1111/j.1440–1754.

15. Holtmann J et al. A randomized placebo-controlled trial of Simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1641–8.
16. Meier R, Steuerwald M. Review of the therapeutic use of Simethicone in gastroenterology. *GanzheitsMedizin* 2007; 19 (7/8): 380–7.
17. Wu L, Cao Y, Liao C et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46 (2): 227–35.
18. Седов А. *Медицинская микробиология: конспект лекций для ВУЗов*. М.: ПРИОР, 2007.

К патогенезу геморроя. Артериальные кровотечения из вен

В.Л.Ривкин, Л.Л.Капуллер
Центр эндхирургии и литотрипсии, Москва

Механизм образования геморроидальных узлов был предметом изучения много веков, но истинное его объяснение дано только в 1930-х годах английскими анатомами и хирургами (E. Milligan и соавт., 1937). Геморроидальные узлы образуются из скопления вен прямой кишки в анальном канале, на уровне его зубчатой линии, в зонах концевых разветвлений геморроидальной (верхней прямокишечной) артерии. Таких зон в большинстве случаев три – на левой боковой, правой заднебоковой и правой переднебоковой стенках анального канала, проецирующихся на расположение 3, 7 и 11 ч условного циферблата (при положении тела на спине). В силу известных условий (прямохождение, повторные трудные беременности, неадекватные физические нагрузки, запоры) возрастает внутрибрюшное давление, узлы увеличиваются, сдвигаются вниз и начинают выпадать из заднего прохода во время дефекации. При этом дистальные, наружные части трех основных узлов разделяются четкими бороздами, что создает впечатление наличия 5, 6 и более узлов.

Издавна считалось, что геморроидальный узел – это скопление обычных, но варикозно измененных вен прямой кишки, и также издавна оставался непонятным

неоднократно доказанный самыми разными исследованиями феномен артериальных кровотечений из геморроидальных узлов. Кровь вытекает напряженными каплями или алой струйкой, в ней высокое содержание кислорода – все свидетельствует о ее артериальном характере. Проблема интенсивно изучалась, и в 1960-х годах Stelzner и Staubesand описали особые сосуды – кавернозные, вены прямой кишки, идущие по ходу ответвлений верхней прямокишечной артерии. Скопления таких вен они назвали кавернозными тельцами (*corpus cavernosum recti*). Кавернозные вены, имеющиеся в норме не только в прямой кишке, но и в мочеточниках, половом члене и других органах, отличаются от обычных вен тем, что в их стенках обнаруживаются особые, клубочковые (гломерулы), артериовенозные анастомозы и внутрисстеночные артерии (рис. 1), теперь подробно описанные, в том числе нами [1].

Кавернозная ткань развивается в процессе нормального эмбриогенеза. На 3-й неделе развития зародыша общий зачаток мочеполовых органов и прямой кишки, клоака, опускается каудально, ее мембрана разрывается и в период между 6 и 16-й неделями вокруг еще незамкнутого зачатка прямой кишки располагается толстый малодифференцированный слой тканей, будущих

Рис. 1. Геморроидальный узел. Кавернозное тельце с утолщенными стенками, сообщающимися между собой полостями и многочисленными внутрисстеночными артериями. (Гематоксилин-эозин; х30.)

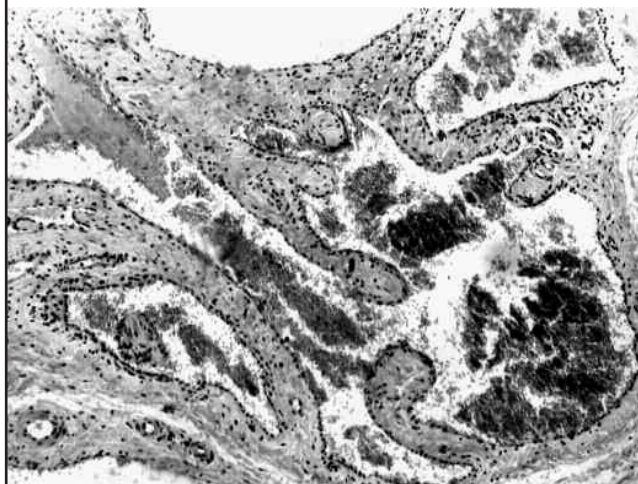


Рис. 2. Поперечный гистологический срез внутреннего геморроидального узла. Многочисленные многокамерные кавернозные тельца и отдельные кавернозные вены. (Луна.)

