

Влияние изменений кишечной микробиоты на течение воспалительных заболеваний кишечника

О. В. Гаус, В. А. Ахмедов

В структуре патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), уступают другим нозологическим единицам по уровню распространенности, однако во много раз превосходят их по таким показателям, как частота развития осложнений, летальности и тяжести течения [1, 2]. Кроме того, ВЗК является существенным бременем как для самого больного, значительно снижая качество его жизни, так и для системы здравоохранения, требуя больших затрат на лечение, оплату листов нетрудоспособности [3].

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК колеблется от 0,6 до 24,3 случая на 100 тыс. человек, БК — от 0,3 до 20,2 случая на 100 тыс. человек; распространенность ЯК достигает 505 случаев на 100 тыс. человек, БК — 322 случая на 100 тыс. человек [4]. Наиболее часто ВЗК обнаруживаются в Северной Америке и Европе. Эпидемиология ВЗК в Российской Федерации точно не установлена, отдельные эпидемиологические исследования проводились на малочисленных выборках, и их довольно сложно интерпретировать на всю популяцию [2]. В настоящее время во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости ВЗК, примерно в 6 раз за последние 10 лет [3].

Несмотря на то, что точные причины возникновения ВЗК до сих пор остаются неустановленными, недавно проведенные исследования подтверждают гипотезу о том, что воспаление при БК и ЯК является следствием сложного взаимодействия генетических факторов, местного иммунитета, диеты и факторов окружающей среды, которые могут оказывать влияние на развитие данных заболеваний напрямую или опосредованно через изменение состава микробиоты кишечника [5].

Микробиом кишечника является самостоятельным «органом», динамично развивающимся и изменяющимся с возрастом. Видовой состав кишечного микробиома у младенца напрямую зависит от тактики ведения родов: при рождении через естественные родовые пути в кишечнике новорожденного наблюдается доминирование типичной фекальной и вагинальной микрофлоры, в то время как при проведении родоразрешения путем кесарева сечения — типичной микрофлоры кожи [6]. В проведенном в Дании когортном исследовании младенцев, родившихся в период с 1973 по 2008 годы, было отмечено, что ведение родов посредством кесарева сечения повышает риск развития ВЗК в последующем [7]. На состав бактерий кишечника младенцев также немаловажное воздействие оказывает характер питания, при этом отмечено снижение риска развития ВЗК у детей, находящихся на грудном вскармливании [8].

В детстве и в зрелом возрасте значимое влияние на микробный состав кишечника оказывают диета, курение, причем как активное, так и пассивное, экология, прием антибиотиков и других лекарственных препаратов [9].

В настоящее время выявлено около 1150 видов микроорганизмов, которые могут заселять ЖКТ человека, однако культивировать удается не более 20–30% из них [10]. Огромный «прорыв» в изучении видового состава кишечной микробиоты здорового человека, а также у лиц с различными патологическими состояниями был получен после разработки методики геномного секвенирования ДНК [10].

Впервые связь между возникновением воспалительного процесса в кишечнике и изменением состава кишечного микробиома была наглядно показана в проведенных экспериментальных исследованиях на животных, когда введение гомогенатов кишечника от больных БК приводило к развитию гранулематозного колита у экспериментальных животных [11]. На основании этого был вполне справедливо выдвинут тезис: «Нет бактерий — нет колита», который впоследствии стал основой теории о том, что именно обычная комменсальная, а не патогенная микрофлора кишечника, при условии потери иммунологической толерантности к ней организма, может способствовать развитию ВЗК [12]. Проведенные последующие клинические исследования подтвердили присутствие значительных изменений кишечной микробиоты как при БК, так и при ЯК, каким бы методом (микробиологическим или молекулярно-генетическим) ни проводилась оценка. Интересная особенность в том, что эти изменения наблюдаются на всем протяжении кишечника и не зависят от активности воспалительного процесса в изучаемом сегменте [13]. Принимая во внимание полученные данные, логично предположить, что нарушение качественного или количественного состава микробиоты кишечника, скорее всего, имеет первичный характер, а не является следствием воспалительного процесса.

Важным патогенетическим звеном ВЗК является транслокация бактерий в стенку кишки вследствие повышения проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки, что основывается на выявлении повышения концентрации ДНК бактерий в биоптатах слизистой оболочки кишки у пациентов с ВЗК и еще большего его увеличения по мере нарастания активности процесса [14].

Более 90% микробиоты кишечника человека представлены 4 типами бактерий: *Firmicutes* (49–76%), *Bacteroidetes* (16–23%), в меньшей степени — *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [15].

Изменения количественного или качественного состава кишечной микробиоты при ВЗК достаточно разнообразны, при этом до сих пор ни для одного микроорганизма не была доказана прямая причинно-следственная связь в развитии ЯК или БК. В большинстве исследований описано снижение видового разнообразия бактерий кишечника у больных ВЗК, в частности, снижение *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и увеличение *Proteobacteria* [15]. Однако следует отметить, что это нарушение видового разнообразия может быть весьма переменчивым в зависимости от конкретного варианта ВЗК: например, у пациентов с ЯК на фоне уменьшения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* чрезмерно возрастает количество грамотрицательных энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*), в то время как при БК сокращается представительство *Clostridium* spp., а повышение *Escherichia coli* выражено в большей степени, чем при ЯК [14]. В особенности значимы среди энтеробактерий адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli*, способные внедряться в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишки и проникать в макрофаги, где стимулируют синтез ключевой молекулы воспаления — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [15].

При исследовании биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании кишечника больного ВЗК в активной фазе была обнаружена довольно интересная особенность — характерное изменение и в соотношении так называемых «сахаролитических бактерий» — *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*) и *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*): при ЯК оно смещается в сторону *Bifidobacterium*, при БК — в сторону *Lactobacillus* [16]. Кроме того, при БК отмечается снижение содержания нормальных клостридий — *Clostridium coccooides* и *Clostridium leptum* (тип *Firmicutes*), а при ЯК только незначительное уменьшение количества *Clostridium leptum* [16].

В настоящее время считается, что снижение количества облигатных анаэробов *Faecalibacterium prausnitzii* (тип *Firmicutes*, группа *Clostridium leptum*) в составе кишечной микробиоты может служить одним из ключевых моментов патогенеза ВЗК [17]. *Faecalibacterium prausnitzii* преобладает в кишечнике здорового человека и оказывает существенное влияние на защитную функцию кишечного барьера, приводя к стимуляции выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а также дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg), оказывающих мощное противовоспалительное действие [17]. Отмечено также, что при значительном сокращении численности *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с БК повышается риск осложнений после проведения илеоцекальной резекции [9].

Предполагается участие в развитии воспалительных заболеваний кишечника и микроорганизма *Campylobacter concisus* (тип *Proteobacteria*), который обычно обнаруживается в полости рта у здоровых людей [18]. Некоторые штаммы *Campylobacter concisus* могут приобретать от профага дополнительный генетический материал и начинают вырабатывать так называемый Zot-токсин (англ., *zonula occludens toxin*), который является аналогом токсина холерного вибриона и приводит к расширению межклеточных контактов и повышению проницаемости эпителия слизистой оболочки кишечника. По результатам ПЦР-диагностики образцов биоптатов слизистой оболочки кишечника *Campylobacter concisus* обнаруживался у 33–69% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Известно, что естественным аналогом Zot-токсина в организме человека является зонулин — белок группы гаптоглобина, вырабатываемый в печени [18].

Среди больных с воспалительными заболеваниями кишечника активно распространена инфекция *Clostridium difficile* (ИКД), с которой связывают приблизительно 40% всех обострений ЯК и БК [9]. Отношение шансов развития ИКД в группе пациентов с ВЗК составляет 2,9 (95% доверительный интервал — ДИ 2,1–4,1) по сравнению с лицами без ВЗК, и наиболее высок риск данной инфекции при ЯК [19]. Следствием этого явилось появление участвовавших случаев госпитализации и повышения летальности при ВЗК [20]. Довольно интересным является тот факт, что распространенные факторы риска ИКД, такие как недавнее применение антибиотиков и посещение лечебных учреждений, по-видимому, реже встречаются среди больных ВЗК [18]. Клиническое течение ИКД может быть довольно переменчивым и протекать как в виде бессимптомного носительства, так и вплоть до формирования фульминантного колита, осложняющегося развитием токсического мегаколона [19]. Типичным проявлением ИКД является появление диареи с примесью крови или слизи, что затрудняет ее дифференциальную диагностику с обычным обострением воспалительного заболевания кишечника, поэтому исследование кала на токсины *Clostridium difficile* следует выполнять всем пациентам при любом обострении язвенного колита и болезни Крона [21]. В лечении ИКД, в том числе при ВЗК, с успехом применяется пробиотик *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), который проходит через пищеварительный тракт в неизменном виде без колонизации и полностью выводится из организма в течение 2–5 дней после прекращения приема. *Saccharomyces boulardii* обладает антагонистическим действием в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica* [22]. *Saccharomyces boulardii* блокируют активацию белков сигнальной трансдукции, стимулирующих транскрипцию провоспалительных генов, а также увеличивают секрецию иммуноглобулина А в кишечнике [22]. Кроме того, в отношении *Clostridium difficile* активен антибиотик рифаксимин, рекомендованный Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) и Ассоциацией колопроктологов России (АКР) для индукции ремиссии

при среднетяжелых и тяжелых атаках болезни Крона [2]. Немаловажным преимуществом рифаксими́на перед другими антибактериальными средствами является то, что он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте и не обладает системными побочными эффектами.

Возможным патогенетическим звеном в развитии ВЗК является также и снижение выработки микробных метаболитов — ацетата и бутирата, играющих важное значение в обеспечении функционального состояния кишечного эпителия [11, 12]. Данные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) обладают активным противовоспалительным и регенераторным эффектом, поскольку стимулируют дифференциацию Treg и увеличивают способность Treg подавлять пролиферацию эффекторных CD4+ Т-клеток [12]. Кроме того, усиливая ацетилирование гистонов ДНК хозяина и закрепляя данный эффект на долгие годы, КЦЖК осуществляют эпигенетическое действие [11]. Учитывая то, что ацетат и бутират образуются в ходе жизнедеятельности анаэробной резидентной флоры (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*), уменьшение представителей этих типов бактерий сопровождается ослаблением противовоспалительного и антипролиферативного потенциала кишечника [23]. В настоящее время исследованиям терапевтического применения КЦЖК при ВЗК посвящено большое количество клинических работ. Еще в 2003 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового испытания, показавшие эффективность применения бутирата у пациентов с дистальной формой ЯК в составе комплексной терапии с местными формами 5-аминосалицилатов (5-АСК)/гидрокортизона на протяжении 6 недель [24]. Добавление препаратов КЦЖК к стандартной противовоспалительной терапии в течение 6 месяцев позволяет достичь полной клинико-эндоскопической ремиссии у 86% больных с ЯК и у 53% — с БК [25, 26]. К тому же, с целью увеличения выработки бутирата в толстой кишке, логично было бы предположить возможность дополнительного назначения анаэробных бактерий, которые обладают свойством гидролизировать нерастворимые дисахариды до КЦЖК. Сегодня на фармацевтическом рынке имеется большое количество пробиотиков, содержащих бутиратпродуцирующие *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, однако эффективность их при ВЗК, особенно в период обострения, в крупных рандомизированных клинических исследованиях не доказана, поэтому в национальных и международных рекомендациях упоминания о них отсутствуют [9].

Следует отметить, что изменения микробиоты кишечника, аналогичные таковым при ВЗК, могут встречаться и при ряде других хронических иммунопатологических заболеваний (пищевой аллергии, целиакии), а также при ожирении [12]. Скорее всего, ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника играет не только нарушение качественного и количественного состава бактерий кишечника, но и генетика организма хозяина. Установлено, что наличие родственника первой линии с ЯК и БК повышает риск развития ВЗК в 2–10 раз [9]. Генетические исследования позволили установить взаимосвязь между генными aberrациями и изменениями состава микробиоты у больных ВЗК. Недавно проведенное международное полногеномное исследование генетических ассоциаций GWAS (от англ. Genome — Wide Association Studies) выявило 163 различных однонуклеотидных полиморфизма, связанные с ВЗК, 110 из которых общие для ЯК и БК, 30 — специфичны для БК, 23 — для ЯК [27]. Данные гены распределены на группы в зависимости от их роли в патогенезе ВЗК: формирование приобретенного иммунитета — ИЛ-23R (от англ. interleukin 23 receptor), ИЛ-12B (от англ. interleukin 12 B receptor), JAK2 (от англ. janus kinase 2), STAT3 (от англ. signal transducer and activator of transcription 3); бактериальное распознавание и процессинг — NOD2/CARD15 (от англ. nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase activation and recruitment domains 15); аутофагия — ATG16L (от англ. autophagy-related protein 16–1), IRGM (от англ. immunity-related GTPase family M protein), ATG5 (от англ. autophagy-related protein 5); проницаемость слизистого барьера — ECM1 (от англ. extracellular matrix protein 1), CDH1 (от англ. cadherin 1), LAMB1 (от англ. laminin subunit beta 1) [28].

Наиболее изученным однонуклеотидным полиморфизмом стал расположенный на хромосоме 6 ген NOD2/CARD15, с которого началась эпоха генетического исследования БК в 2001 г. Данный ген кодирует воспалительный ответ на бактериальные пептидогликаны, отвечает за распознавание кишечной микробиоты путем регуляции экспрессии в эпителиоцитах, моноцитах и макрофагах внутриклеточного рецептора к мурамилдипептиду — структурному компоненту клеточной стенки всех грамположительных и грамотрицательных бактерий [29]. При активации данных рецепторов запускаются процессы аутофагии и антигенной презентации, что способствует формированию врожденного и приобретенного иммунитета [29]. Все мутации этого гена приводят к нарушению процесса нормального торможения передачи сигнала по пути ключевого ядерного транскрипционного фактора NF-κB (от англ. nuclear factor κB) и, как следствие, усилению воспалительного ответа на бактериальные продукты [12]. Кроме того, у больных ВЗК с мутациями гена NOD2 была выявлена сниженная продукция антимикробных пептидов AMPs (от англ. antimicrobial peptides) в клетках Панета и уменьшенная продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в периферических мононуклеарах [29].

Заключение

На основании представленных результатов многочисленных исследований последних лет складывается представление о том, что в основе этиологии и патогенеза ВЗК лежит нарушение взаимодействия иммунной системы желудочно-кишечного тракта с факторами внешней среды, в том числе кишечной микробиотой, что делает ее объектом пристального изучения исследователей и клиницистов. С этих позиций, безусловно, перспективными представляются разработки новых методов терапии ВЗК, направленные на коррекцию качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Несмотря на отсутствие четких рекомендаций по применению

пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника, имеется достаточное количество данных, подтверждающих целесообразность назначения некоторых из них.

Литература

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [электронный ресурс]. http://www.gastro.ru/userfiles/R_YAZVKOLIT_2017.pdf (дата обращения 01.02.2018 г).
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона [электронный ресурс]. http://www.gastro.ru/userfiles/R_Krona_2017.pdf (дата обращения 01.02.2018 г).
3. Балун П. А. Фармакоэкономическая оценка применения 5-АСК при легком и среднетяжелом распространенном (рецидивирующем) язвенном колите // Медицинский совет. 2017. № 15. С. 122–129.
4. Weimers P., Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned // Curr Treat Options Gastroenterol. 2018. Vol. 16 (1). P. 101–111.
5. Uhlig H. H., Booth C. A. Spectrum of Genetic Variants Contributes to Immune Defects and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases // Gastroenterology. 2018. Vol. 154 (8). P. 2022–2024.
6. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2016. Vol. 16 (1). P. 86.
7. Bager P., Simonsen J., Nielsen N. M., Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study // Inflamm. Bowel Dis. 2012. Vol. 18 (5). P. 857–862.
8. Barclay A. R., Russell R. K., Wilson M. L. et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease // J. Pediatr. 2009. Vol. 155 (3). P. 421–426.
9. Stein D. J., Shaker R. Inflammatory Bowel Disease. A Point of Care Clinical Guide. Springer International Publishing Switzerland. 2015. 244 p.
10. Lane E. R., Zisman T. L., Suskind D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights // J. Inflammation Research. 2017. Vol. 10. P. 63–73.
11. Kiesler P., Fuss I. J., Strober W. Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases // Cell. Molecul. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 1 (2). P. 154–170.
12. Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт, 2014. 208 с.
13. Maloy K. J., Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease // Nature insight. 2011. Vol. 474 (7351). P. 298–306.
14. Vrakas S., Mountzouris K. C., Michalopoulos G. et al. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease // PLoS One. 2017. Vol. 12 (1). e0170034.
15. Matsuoka K., Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease // Semin. Immunopathol. 2015. Vol. 37. P. 47–55.
16. Wang W., Chen L., Zhou R. et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease // J. Clin. Microbiol. 2014. Vol. 52. P. 398–406.
17. Ca Y., Shen J., Ran Z. H. Association between Faecalibacterium prausnitzii Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature // Gastroenterol. Res. Pract. 2014. Vol. 2014. 872725.
18. Zhang L., Lee H., Grimm M. C. et al. Campylobacter concisus and inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (5). P. 1259–1267.
19. Lyu G., Li J., Liu A. L. et al. A comparison of clinical characteristics in elderly patients with ulcerative colitis and ischemic colitis // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2016. Vol. 55 (6). P. 466–469.
20. Law C. C., Tariq R., Khanna S. et al. Systematic review with meta-analysis: the impact of Clostridium difficile infection on the short- and long-term risks of colectomy in inflammatory bowel disease // Aliment Pharmacol Ther. 2017. Vol. 45 (8) P. 1011–1020.
21. Cojocariu C., Stanciu C., Stoica O. et al. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease // Turk. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 25 (6). P. 603–610.
22. Buts J. P. Twenty-five years of research on Saccharomyces boulardii trophic effects: updates and perspectives // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. P. 15–18.
23. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника. ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России, 2-е изд., доп. М.: 4 ТЕ АРТ, 2012. 40 с.
24. Vernia P., Annesse V., Bresci G. et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicenter trial // Eur. J. Clin. Invest. 2003. Vol. 33 (3). P. 244–248.
25. Assisi R. F. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicenter pilot study // Minevra Gastroenterol. Dietol. 2008. Vol. 54 (3). P. 231–238.
26. Sabatino A. D., Morera R., Ciccocioppo R. et al. Oral Butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22 (9). P. 789–794.
27. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // Nature. 2012. Vol. 491. P. 119–124.
28. Lees C. W., Barrett J. C., Parkes M., Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases // Gut.

2011. Vol. 60. P. 1739–1753.

29. Cooney R., Baker J., Brain O. et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation // Nat. Med. 2010. Vol. 16. P. 90–97.

О. В. Гаус, кандидат медицинских наук

В. А. Ахмедов¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

¹ Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru

Влияние изменений кишечной микробиоты на течение воспалительных заболеваний кишечника/ О. В. Гаус, В. А. Ахмедов

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2018; Номера страниц в выпуске: 24-27

Теги: желудочно-кишечный тракт, воспаление, иммунопатологические заболевания

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.