

РОЛЬ ОСНОВНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ АНАЭРОБНОЙ КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

В.А. Анохин, Ю.А. Тюрин

Кафедра детских инфекций (зав. — проф. В.А. Анохин) Казанского государственного медицинского университета

Нормальная микрофлора кишечника включает в себя десятки и сотни видов, а их общий численный состав у взрослого человека достигает 10^{14} микроорганизмов в 1 г кала [7]. Основу нормальной микрофлоры человека составляют облигатно-анаэробные бифидобактерии, лактобактерии и бактероиды, количество которых на несколько порядков превышает содержание аэробных бактерий кишечника. В составе нормальной микрофлоры кишечника в последние годы обнаружены и представители других анаэробных групп — *Anaerovibrio*, *Butyrivibrio*, биологические и клиническая значимость которых находится в процессе изучения [7].

К представителям хорошо изученных анаэробов относятся бифидобактерии, лактобактерии и бактероиды. Имеется множество публикаций об их роли в формировании микробиологических систем у человека. Работ же, отражающих их роль в патологии, гораздо меньше [2], поэтому целью данного обзора являлось освещение и этой стороны вопроса.

Бифидобактерии (Бф) — это грамположительные анаэробные неспорообразующие бактерии, которые отнесены к роду *Bifidobacterium*. В желудочно-кишечном тракте эти микробы распределены неравномерно и сосредоточены преимущественно в дистальном отделе кишечника, определяя состав микроколоний слизистой оболочки толстой кишки. В настоящее время установлена ведущая роль Бф в обеспечении колонизационной резистентности (КР), представляющей совокупность механизмов, обеспечивающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоры и предотвращение заселения хозяина посторонними микроорганизмами [7].

Изучение роста Бф *in vitro* показало наличие продукции ими различных антибактериальных субстанций с широким спектром активности. Выделен белковый фактор S, предотвращающий адгезию энтеротоксигенных штаммов кишечных палочек на компонентах гликокаликса клеток кишечника. Важное значение в обеспечении КР кишечника представителями нормофлоры является также продукция ими различных неспецифических стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности [7]. В частности, клеточная стенка Бф содержит мурамилдипептид (МДП), который активирует лимфопрولیферативный ответ на В- и Т-клеточные митогены, стимулирует продукцию иммуноглобулинов, ИЛ-1 и ИЛ-2, а также фактора некроза опухоли (ФНО), усиливающих цито-

статическую функцию макрофагов.

Бф и другие представители кишечной бактериальной флоры осуществляют целый ряд физиологических функций, оказывают существенное влияние на структурные и функциональные характеристики (кишечная проницаемость, ферментативная активность) пищеварительной системы. Бактериальная флора желудочно-кишечного тракта является своеобразным трофостатом, обеспечивающим разрушение избыточных компонентов пищи. Так, трансформация пищевых волокон у человека в толстой кишке происходит под действием анаэробной микрофлоры [9], которая участвует в метаболизме желчных кислот, витаминов, других стеролов и ксенобиотиков [10].

В последние годы было показано, что Бф (*B. longum*) ингибируют процесс локального изменения крипт кишечника, который, в свою очередь, является ранним неопластическим маркером потенциальной малигнизации толстого кишечника [12]. Что касается стимуляторов роста Бф в кишечнике, то получены данные, что олигофруктоза и инулин избирательно стимулируют несколько полезных для человека видов *Bifidobacterium*, населяющих кишечник, но при этом рост условно патогенных бактерий остается на низком уровне. Добавление концентратов данных субстратов в пищу может теоретически улучшать микробный состав толстого кишечника и качество европейских диет.

В работах последних лет показано также важное клиническое значение Бф как основного пробиотика человеческого организма. Препараты, содержащие эту флору, успешно доказали свою эффективность при лечении детей и взрослых с острыми инфекционными и хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями. Использование аналогичных препаратов в комплексе лечения новорожденных с перинатальной патологией центральной нервной системы, гемолитической болезнью, конъюгационной желтухой способствовало восстановлению КР [11]. В эксперименте Бф также благотворно влияли на становление процесса кроветворения у подопытных мышей с острой лучевой травмой. Однако не всегда применяемые штаммы Бф, входящие в состав пробиотиков, оказывают *in vivo* терапевтическое действие. Введение бактериальных препаратов бифидо- и лактобактерий нельзя считать реимплантацией в кишечник данных штаммов. В экспериментах *in vitro* показана возможность антагонистического воздействия производственных штаммов лакто- и Бф на собственную симбиотическую флору кишечника. Российскими исследо-

вателями, изучившими биологические свойства Бф (*B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. longum*), была установлена неоднородность штаммов по наличию ферментов: ДНК-азы, гемолитина.

Наряду с другими представителями нормофлоры, Бф обладают способностью к трансмиграции из кишечника в другие органы и ткани. Условиями для их трансмиграции являются, как правило, выраженная иммунодепрессия после лучевой, химио- и гормонотерапии, глубокое нарушение кишечного биоценоза, а также опухолевое поражение кишечника и лимфатических узлов, повреждение печени различными факторами (токсическими, травматическими). В зарубежных публикациях описаны единичные случаи интранатальной инфекции в виде анаэробного менингита у новорожденных, вызванного *B. breve* [13]. Данный вид присутствует в составе вагинальной флоры здоровых женщин постоянно и по результатам проведенных исследований он выделяется из кишечника значительно реже, чем *B. bifidum* [4].

Оценивая иммунный ответ организма на антигены Бф, мы считаем необходимым отметить сравнительно низкий уровень антител в крови здоровых доноров по сравнению с количеством антител к представителям энтеробактерий, энтерококков, что может быть связано с "инертностью" Бф в инфекционном процессе в иммунокомпетентном организме.

Бактероиды — грамотрицательные, облигатно-анаэробные палочки, не образующие спор, относятся к роду *Bacteroides*. Данный род бактерий включает свыше 40 видов, представителями которого "заселены" слизистые оболочки ротовой полости и носоглотки, толстого и тонкого кишечника, влагалища, наружных половых органов и передней уретры. Представители бактериоидов группы *fragilis* входят в состав нормальной флоры кишечника. Большое клиническое значение в этой группе, чем другие виды бактериоидов, имеет *B. fragilis*. Вторая большая группа составляет часть нормальной флоры ротовой полости — продуцирующие пигмент бактериоиды *B. gingivalis*, *B. asaccharolyticus*, *B. melaninogenicus*. Представители рода бактериоидов, как и другие облигатно-анаэробные бактерии кишечника, обеспечивают КР, проявляют антагонизм к условно патогенным бактериям [7]. *In vitro* бактериоиды, выделенные из кишечника, продуцировали бактериоцины, ингибирующие рост условно-патогенных бактерий. Бактероиды группы *fragilis* в процессе своего метаболизма образуют большое число органических кислот, в первую очередь короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) — уксусную, янтарную, масляную, которые проявляют ингибирующее действие на энтеропатогенные бактерии (шигеллы, сальмонеллы, псевдомонады, протей) [7].

В настоящее время накоплены данные о том, что бактериоиды обладают необходимыми качествами, позволяющими им вызывать патологические процессы у человека. Наряду со структурными

компонентами (пили, капсула), потенциальными факторами патогенности являются ферменты: гиалуронидаза, гепаиназа, пептаминаза, фосфатаза, фибринолизин, супероксид-дисмутаза, бета-лактамаза. У некоторых штаммов *B. fragilis*, выделенных из кишечника животных и человека, выявлена способность продуцировать токсин (фражилизин), который по своей природе является цинк-металлопротеиназой. Токсин повреждает ткани кишечника и изменяет секрецию жидкости в кишечнике. Поэтому он может быть ответственен за развитие диарейных заболеваний как у людей с выделенными у них токсин продуцирующими штаммами, так и у сельскохозяйственных животных. Фражилизин имеет значение и в патогенезе внекишечных проявлений инфекции, вызванной данным видом бактериоидов [14].

В некоторых зарубежных клинических центрах анаэробные бактерии выделяются из крови 8–10% септических больных. В этих случаях преобладают *B. fragilis*. Использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения бактериемии, вызванной *B. fragilis*, позволяет улучшить этиологическую расшифровку септических состояний. Установлено, что энтеротоксин определяет вирулентность *B. fragilis*. Характеризуя в целом вид *B. fragilis*, мы можем отметить, что его представители из всей группы условно-патогенных анаэробов способны вызвать образование абсцессов, действуя как единственный патогенный агент. Так, по данным отечественных исследователей, в 67% случаев *B. fragilis* были "виновны" в развитии острого гнойного холангита, в 50% случаев их обнаруживали при холангиогенных и перивезикальных абсцессах печени [6]. Имеются данные о роли бактериоидов группы *fragilis* в процессе камнеобразования в желчных путях. Их выделяли из гноя при абсцессах мозга, легкого, придаточных пазух носа, инфицированных хирургических ран. Описаны случаи неонатальной пневмонии у детей с синдромом дыхательных расстройств (СДР), вызванной бактериоидами.

Снижение редокс-потенциала в тканях служит главным фактором в развитии анаэробной инфекции. Инфекционный процесс возникает чаще всего при определенных состояниях макроорганизма — сахарном диабете, иммуносупрессии, периферической сосудистой недостаточности, травматическом повреждении мягких тканей (Crush-синдром), длительном применении антибиотиков широкого спектра действия. Анаэробная инфекция появляется в тех участках, куда бактерии попадают из мест естественного обитания, то есть из кишечника. Это в значительной мере определяет эпидемиологию процесса, связывая его развитие с заносом возбудителя из кишечника самого пациента.

Лактобациллы — грамположительные непоробразующие палочки, анаэробы, относятся к роду *Lactobacillus* *bejerinck* 1901. Этот род включает 44 бактерии, обладающие сахаролитической активностью и продуцирующие в качестве конечного продукта лактат [1]. Лактобациллы активно

участвуют в КР, их бактериоцины активны в кислых средах [7], оказывают иммуностимулирующее действие. Выделены также вещества, не относящиеся к бактериоцинам: у *L. acidophilus*, которые подавляют как *in vivo*, так и *in vitro* такие патогенные бактерии, как *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *S. thyphimurium*, *Sh. flexneri*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*. Наибольший антагонистический эффект выявлен у *L. acidophilus*, *L. plantarum*. По данным А.А. Ленцнера [5], высокая антагонистическая активность лактобацилл связана с выраженной адгезивностью их к клеткам кишечного эпителия, что блокирует соответствующие рецепторы для патогенных бактерий (*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*) в условиях смешанных популяций. Установлена антагонистическая активность лактобацилл в отношении *H. pylori*. Имеются сообщения об успешном клиническом применении культуры *L. reuteri* в лечении ротавирусного гастроэнтерита. Лактобактерии входят в состав такого пробиотика нового поколения, как аципол, который был апробирован при лечении больных с острыми кишечными инфекциями [3].

Препараты на основе лактобактерий традиционно используются в клинике при лечении побочных реакций со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших антибиотики внутрь. Из кишечника здоровых людей, имеющих длительный контакт с антибиотиками, выделялись полирезистентные штаммы лактобацилл. Эти исследования показали, что у полирезистентных штаммов лактобактерий сцеплены 3 группы маркеров: маркеры антибиотикорезистентности, утилизации углеводов и антагонистической активности [8].

Доказана роль лактобактерий в связывании и разрушении токсичных веществ, образующихся под влиянием бактериальной флоры кишечника (гетероциклические амины Ггг-Р-2, PhIP, IQ и MeIQx, обладающие мутагенным и канцерогенным действиями [9].

Лактобациллы способны вызывать у иммунокомпрометированных лиц бактериемию: описаны случаи у больных СПИДом, лейкозом, сахарным диабетом, раком. У больных лейкозом с нейтропенией выделялись из крови виды лактобацилл с патогенными свойствами, некоторые из них обусловили пневмонию и эндокардит у этих пациентов. Описаны случаи эндокардита, спровоцированного *L. acidophilus*, *L. casei*. При этом указывается на факт высокой устойчивости лактобацилл к широкому спектру антибиотиков [15]. Полирезистентность штамма *L. Rhamnosus* к действию антибиотиков была показана при наблюдении за пациентом с перитонитом, который находился на перитонеальном диализе. Лактобациллы способны вызвать абсцессы и эмпиему селезенки у лиц без иммунодефицита. Предполагается, что они могут быть ответственны за раз-

витис инфекции мочевыводящих путей у некоторых пациентов с дизурией и выраженной бактериурией.

Таким образом, многолетние наблюдения за самой представительной группой микроорганизмов-симбионтов — анаэробной микрофлорой — показали, что спектр их влияния на организм человека очень широк и не ограничивается только традиционно трактуемым «положительным» эффектом на его функции. С ростом числа состояний, в той или иной мере приводящих к развитию иммунодефицита, значимость этих микроорганизмов в развитии патологических процессов станет большей. Пока отечественные штаммы не «ощущают» прессинга анаэробной инфекции, возможно, из-за несовершенства лабораторной расшифровки, отсутствия четких критериев клинической диагностики и т.п. Поэтому большинство патологических процессов в подобного рода ситуациях трактуется как традиционно внутрибольничные, в то время как за развитие заболевания нередко может быть ответственна собственная флора больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохина И.Н., Иванова Г.Ф. // Журн. микробиол. — 1995. — № 2.
2. Бондаренко В.М., Петровская В.Г. // Вестн. РАМН. — 1997. — № 3.
3. Воротыничева Н.В. // Педиатрия. — 1995. — № 4. — С. 76–78.
4. Коршунов В.М., Гудиева З.А. и др. // Журн. микробиол. — 1999. — № 4.
5. Ленцнер В.С., Ленцнер Х.П. // Антибиот. и мед. биотехнол. — 1983. — № 3.
6. Панов В.А., Кочеровцев В.И. и др. // Клин. хир. — 1991. — № 9.
7. Покровский В.И., Гордиенко С.Н., Литвинов В.И. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей. — М., 1994.
8. Тюрин М.В., Шендеров Б.А. // Журн. микробиол. — 1991. — № 6. — С. 8.
9. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. — Л., 1991.
10. Cummings J.H., Macfarlane G.T. // JPN, Parenter. Nutr. — 1997. — Vol. 21. — P. 365–365.
11. Jakushenko M.N., Tkhasapsoeva Zh.M., Bondurenko V.M. // Zh. mikrobiol. — 1997. — Vol. 6. — P. 18–20.
12. Kulkarni N., Reddy B.S. // J. appl. bacteriol. — 1994. — Vol. 77. — P. 185–192.
13. Nakazawa T., Kaneko K. et al. // Brain. Dev. — 1996. — Vol. 18. — P. 160–162.
14. Obiso R.J., Jr. Azghani A.O., Wilkins T.D. // Infect. immun. — 1997. — Vol. 65. — P. 1431–1439.
15. Vost H.B., Hoffman W.W. // S.D.J. Med. — 1998. — Vol. 51. — P. 153–156.

Поступила 10.03.00.