

УДК 616-093/-098;616.34;616.248

Взаимосвязь дисбактериоза и аллергических заболеваний

А. П. Парахонский

Охарактеризовано современное состояние проблемы микробиоценоза кишечника с позиций доказательной медицины и взаимосвязи дисбактериоза и аллергических заболеваний. Показана важная роль взаимодействия микрофлоры и иммунной системы. Проведена попытка оценить влияние дисбактериоза и паразитозов кишечника на течение аллергических заболеваний. Описаны механизмы модуляции аллергического воспаления с помощью пробиотиков.

Ключевые слова: *дисбактериоз, паразитоз, аллергические заболевания, пробиотики.*

Intercommunication of disbakteriosis and allergic diseases

A. P. Parakhonsky

Abstract: The modern state of amicrobiocenosis intestines problem from the point of evidence – based medicine and interrelation of dysbacteriosis and allergic diseases is characterized. The important role of physiological micro flora and immune system interaction is shown. The attempt to estimate the influence of dysbacteriosis and intestine parasites on allergic diseases is made; mechanisms of modulation with the help probiotics on an allergic inflammation are described.

Key words: *dysbacteriosis, parazitosis, allergic diseases, probiotics.*

Введение

Со времени открытия микроорганизмов постоянно возникал вопрос о роли и механизмах воздействия микрофлоры на организм человека. Воззрения на микрофлору менялись в зависимости от уровня ее познания.

Благодаря работам И. И. Мечникова и Л. Пастера стало понятным, что нормальная микрофлора пищеварительного канала играет важную роль в поддержании здоровья организма хозяина, принимая участие в различных метаболических процессах, а также в формировании и поддержании функционирования иммунной системы и, тем самым, в обеспечении противoinфекционной защиты.

Цель данной публикации — характеристика современного состояния проблемы микробиоценоза кишечника с позиций доказательной медицины и анализ взаимосвязи дисбактериоза и аллергических заболеваний.

Основные эффекты физиологической микрофлоры.

1. Колонизационная резистентность: колонизация эпителиальной зоны; межмикробный антагонизм (снижение жизнеподдерживающего субстрата и/или конкуренция за него; конкуренция за рецепторные места прикрепления — конкурентное исключение — блокада рецепторов адгезинами микрофлоры); генерация условий, ограничивающих выживание: поддержание кислой среды (рН); бактериостатический эффект летучих жирных кислот; стабилизация Redox потенциала; активация иммунной функции: синтез иммуноглобулинов, интерферона; продукция антимикробных субстанций (бактериоцины).
2. Детоксикация: инактивация энтерокиназы, щелочной фосфатазы.
3. Ферментативная функция: гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов.
4. Пищеварительная функция — повышение физиологической активности желез пищеварительного канала.
5. Антианемическая функция — улучшение всасывания железа.
6. Антирахитическая функция — улучшение всасывания кальция, кальциферолов — витамина D).

Характеристика современного состояния проблемы микробиоценоза кишечника. Важная роль взаимодействия физиологической микрофлоры и иммунной системы состоит в формировании и последующем поддержании иммунной системы слизистых оболочек, участии в переключении Т-хелперов иммунной системы с Th2 на Th1 типы, создании и поддержании толерантности к пищевым и микробным антигенам, управлении провоспалительными механизмами. Относительная толерантность иммунной системы слизистых к микробиоте обеспечивает «физиологический» характер перманентного воспаления.

Дисбактериоз — это состояние, характеризующееся нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры и возникновением качественных и количественных изменений в микробном пейзаже кишечника. Дисбактериоз (не только кишечника) рассматривается как изменение микробиоценозов различных биотопов человеческого организма, выражающееся в нарушении инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробных видов биотопов, в том числе в появлении нерезидентных для данного биотопа видов (контаминация, транслокация), изменения их метаболической активности, что является следствием и/или одним из патогенетических механизмов многих патологических состояний.

Несмотря на успехи, достигнутые в конце XX века, среди большинства практикующих врачей бытует устаревшее представление о дисбактериозе, что приводит к его гиперболизации и недооценке основной патологии, приведшей к нарушениям микрофлоры. Но дисбактериоз — не столько клиническое понятие, сколько микробиологический (лабораторный) термин, и по своей сути является следствием воздействия неблагоприятных факторов, в том числе различных заболеваний. Можно констатировать, что у 100 % больных, как с патологией желудочно-кишечного тракта, так и при патологии других органов и систем диагностируются изменения со стороны микрофлоры и ее активности.

Преходящие нарушения микробиоценоза под влиянием различных факторов, в первую очередь антибиотикотерапии, рассматриваются с позиции дисбактериальных реакций и требуют в большей степени проведения профилактических мероприятий.

Микробиота является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов [2], обмениваясь генетическим материалом с клетками хозяина. Реализуются внутриклеточные взаимодействия путем эндцитоза, фагоцитоза и др. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [2].

Анализ взаимосвязи микробной и иммунной патологии. Системная стимуляция иммунитета — одна из важнейших функций микробиоты. Известно, что у безмикробных лабораторных животных иммунитет не только по-

давлен, но и происходит инволюция иммунокомпетентных органов [2, 7]. Таким образом, взаимоотношения хозяин-микробиота носят сложный характер, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях.

Дисбактериозу кишечника, как фактору, способствующему развитию сенсибилизации организма к условно-патогенной флоре кишечника и отягощающему клиническое течение аллергических заболеваний, уделяют большое внимание. В результате нарушения муцинообразования и т. п. просветные микробные агенты и/или продукты их жизнедеятельности получают доступ к слизистой оболочке через нарушенный слизистый барьер, где они активируют кишечные воспалительные клетки, которые секретируют цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, протеазы, оксид азота и токсические кислородные радикалы, закрепляя воспалительный ответ. При этом нарушенное регулирование местного и системного звеньев иммунной системы приводит к активации самоподдерживающегося воспалительного каскада.

Этот каскад может вовлекать провоспалительные и противовоспалительные медиаторы. Увеличение всасывания бактериальных агентов, нарушение симбионтных отношений между микрофлорой и организмом оказывают стимулирующий эффект на иммунную систему, поддерживают и усиливают воспаление. Частота дисбактериоза различной степени выраженности при его активном выявлении у больных с atopическим синдромом достигает 76—98 % [3]. В настоящее время считается общепризнанным, что у больных аллергическими заболеваниями изменяются функции Т-хелперов в виде преимущественной активации Th2 по сравнению с Th1-лимфоцитами [6, 8].

Известна роль иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры, которая обусловлена ее влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов в Пейеровых бляшках. Индуцируемая нормальной микрофлорой субпопуляция Th3-лимфоцитов продуцирует фактор некроза опухоли — TNF- β (препятствующий развитию атопии) и противовоспалительный цитокин — IL-10, который переключает дифференцировку с Th2 на Th1 — иммунный ответ [9, 10]. При развитии дисбактериоза это соотношение сдвигается в обратную сторону. Установлено, что в формировании патологического процесса при гельминтозах большую роль играют аллергические реакции немедленного и замедленного типов. Паразитарные антигены несут эпитопы, индуцирующие продукцию IgE, IgG4, пролиферацию и дифференцировку эозинофилов, продукцию CD4⁺-клетками IL-4, IL-5, IL-3, TNF- α ,

стимулирующих активность Th2-популяции лимфоцитов [5]. Таким образом, при наличии паразитозов и в результате нарушений микрофлоры кишечника создаются условия для утяжеления течения аллергических заболеваний.

Задача работы — выявление наличия сочетанной аллергической и кишечной патологии, а также анализ зависимости между формированием нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта и клиническими аллергическими состояниями при хронических формах заболеваний.

Материалы и методы

Диагноз дисбактериоза у пациентов выставлен на основании данных бактериологических исследований. Учтены количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника: сочетанные нарушения аэробной (энтеробактерии) и анаэробной (бифидо-, лактобактерии, бактероиды и др.) микрофлоры и снижение антагонистической активности нормальной микрофлоры; изменение содержания кишечной палочки, увеличение титра условно-патогенных бактерий (*Proteus*, *Citrobacter*, *Candida* и др.). Диагноз бронхиальной астмы установлен специалистами-аллергологами медицинского центра «Здоровье» на основании анамнеза, клинического и лабораторного обследования. Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, определение основных клинических симптомов и биохимических параметров крови и мочи.

Методы теоретического исследования: междисциплинарный анализ и синтез гастроэнтерологической и иммунопатологической литературы по теме исследования; изучение программно-методических медицинских документов в области образования; обобщение, сравнение, абстрагирование, прогнозирование, моделирование систем и процессов; проектный анализ и синтез; комплексная оценка качественных клинических и лабораторных показателей пациентов. Методы экспериментального исследования: прямое и косвенное наблюдение, анализ микробиологических и иммунологических лабораторных показателей пациентов, методы экстраполяции, экспертных оценок, моделирования, анкетирование, тестирование, анализ качества жизни пациентов. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета «Статистика 7.0». При клинко-статистическом анализе взаимосвязи различных симптомов заболеваний и лабораторных показателей был использован корреляционный анализ.

Проведена попытка оценить влияние дисбактериоза и паразитозов кишечника на течение аллергических заболеваний. Определены особенности течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний у больных с паразитозом и/или дисбактериозом кишечника. Проведено сравнение течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний у больных с дисбактериозом и/или паразитозом кишечника с течением бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний у больных без дисбактериоза или паразитозов. Оценено влияние непосредственных и отдаленных результатов лечения дисбактериоза и/или паразитозов кишечника на течение бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, а также влияние наличия и степени выраженности паразитоза и дисбактериоза кишечника на течение бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Выявлено влияние результатов лечения этих состояний на течение бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Современные принципы лечебной коррекции дисбиотических сдвигов и восстановления эубиоза включают широкий арсенал мероприятий. Идея употребления в пищу живых молочнокислых бактерий, оказывающих благоприятный эффект на организм человека, принадлежит И. И. Мечникову (1908), который впервые обосновал концепцию «пробиотиков». В настоящее время под термином «пробиотики» подразумевают живые микроорганизмы, которые, будучи введены в организм в достаточном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина.

Основные эффекты пробиотиков [1, 3].

1. Нормализация барьерной функции эпителия.
2. Улучшение микроэкологии кишечника (повышение колонизационной резистентности).
3. Регуляция цитокинового баланса и ангиогенеза (подавление ФНО α и связанного с ним апоптоза колоноцитов; стимуляция интерлейкинов ИЛ-10, TGF β).
4. Повышение синтеза sIgA.
5. Стимуляция факторов врожденного иммунитета.

Применение пациентами пробиотических продуктов, содержащих *Lactobacillus casei* IMUNITASS (DEFENSIS): модулирует врожденный клеточно-опосредованный иммунный ответ во время интенсивных физических нагрузок и психологического стресса; снижает число случаев заболевания диареей у детей; сокращает продолжительность инфекций у людей; подавляет активацию тучных клеток, активированную IgE [1, 4].

В настоящее время установлено несколько путей, посредством которых пробиотики модулируют аллергическое воспаление.

1. Изменение иммуногенности аллергенов путем протеолиза. Протеазы пробиотиков разрушают казеин коровьего молока, при этом изменяются иммуногенные свойства белка. Казеин усиливает продукцию IL-4 и γ -интерферона у детей, сенсibilизированных к коровьему молоку, тогда как казеин расщепленный *Lactobacillus* снижает продукцию IL-4 и не влияет на высвобождение γ -интерферона. Данная находка свидетельствует о возможности пробиотиков к ингибированию синтеза IgE и активации эозинофилов.
2. Снижение секреции воспалительных медиаторов в кишечнике, например, при использовании *Lactobacillus rhamnosus* GG, снижает уровень фактора некроза опухоли- α в кале у больных, страдающих атопическим дерматитом и аллергией к коровьему молоку.
3. Снижение повышенной интестинальной проницаемости.
4. Направление антигена к Пейеровым бляшкам, где интерферон способствует их захвату, и в которых генерируются IgA-продуцирующие клетки. Лактобактерии, повышающие синтез интерферона, способствуют этому процессу.

Необходимо отметить, что постнатальное созревание в слизистой IgA-системы обычно значительно быстрее происходит в развивающихся странах по сравнению с индустриальными странами. Вероятно, это связано с недостаточной микробной стимуляцией в последних. В то же время, повышение системного и секреторного IgA показано при оральном введении лактобацилл. Прием *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus bulgaricus* понижает повышенную фагоцитарную активность у детей с пищевой аллергией, тогда как у неаллергиков, пробиотики усиливают фагоцитарную активность. То есть пробиотики модулируют активность фагоцитоза у аллергиков отличным образом по сравнению с неаллергиками.

Это означает, что иммуномодулирующий эффект пробиотиков может зависеть от исходного иммунологического статуса больного. К сожалению, достоверных клинических исследований, учитывающих эту позицию, нет. Как нет и контролируемых исследований, устанавливающих дифференцированные показания к использованию тех или иных штаммов пробиотиков у детей с атопическими заболеваниями. Определенные штаммы гастроинтестинальной флоры могут высвободить низкомолекулярные пептиды, которые модулируют иммунный ответ. Так пробиотики супрессируют пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов Т-клетками.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований позволили определить особенности влияния дисбактериоза кишечника и паразитозов (лямблиоза и гельминтозов) на течение бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, которые необходимо учитывать при клинической оценке больного и выборе оптимального лечения. Выявлены статистически значимые корреляции между характеристиками иммунной системы у больных с аллергической патологией и состоянием микробиоценоза кишечника у этих пациентов.

Отрицательное влияние дисбактериоза и паразитозов кишечника на течение бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита обуславливает необходимость обследования данной категории больных на наличие паразитозов и дисбактериоза кишечника, и в случае их выявления – проведение лечения, направленного на устранение этих патологических состояний.

Таким образом, нормальный состав кишечной микрофлоры может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Как только в организме происходят патологические изменения, меняются состав и свойства кишечной микрофлоры, нарушаются ее локальные и системные функции. Нарушение микробиоценоза кишечника является следствием органической или функциональной патологии не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и других органов и систем [1, 3, 4]. У больных бронхиальной астмой при наличии гельминтоза кишечника утяжеляется течение заболевания, что проявляется ухудшением контроля над астмой и учащением ночных симптомов заболевания. У больных при наличии дисбактериоза утяжеляется течение заболевания, что проявляется ухудшением контроля над астмой, активацией ночных проявлений, более низкой самооценкой контроля, ухудшением показателей функции внешнего дыхания.

После лечения дисбактериоза и паразитозов кишечника при оценке результатов через 6 и 12 месяцев у больных бронхиальной астмой, имевших эту патологию, улучшился контроль над заболеванием, а также показатели функции внешнего дыхания, что позволило у части больных уменьшить объем получаемой базисной терапии. Лечение лямблиоза у больных бронхиальной астмой не влияло на течение заболевания. У больных аллергиче-

ским ринитом и атопическим дерматитом при наличии нарушений биоценоза кишечника отмечена большая выраженность симптомов заболевания.

После проведенного лечения при оценке отдаленных результатов через 6 и 12 месяцев у больных аллергическим ринитом, имевших нарушение биоценоза кишечника, отмечено улучшение течения заболевания, что проявлялось уменьшением симптомов ринита (заложенности носа и зудов крыльев носа), и (за 12 месяцев наблюдения) более редкой потребностью у этих больных в повторных курсах терапии.

У больных атопическим дерматитом при наличии нарушений биоценоза кишечника после проведения комплексного лечения при оценке отдаленных результатов лечения было отмечено улучшение показателей иммунного гомеостаза, уменьшение числа обострений, увеличение продолжительности ремиссий. У больных хронической крапивницей при наличии дисбактериоза и/или паразитоза кишечника не выявлено значимых различий в течении заболевания и его динамике на фоне коррекции паразитозов и дисбактериоза по сравнению с больными без нарушений биоценоза кишечника.

Заключение

Дисбиоз — обязательный спутник любых стрессовых воздействий на организм. Одним из важнейших условий сохранения здоровья является сохранение физиологической микрофлоры кишечника, оказавшейся наиболее уязвимым компонентом организма. Для предотвращения усугубляющего влияния дисбактериоза кишечника и паразитозов на течение аллергических заболеваний необходимо включать в план обследования больных бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями обследование на наличие и дисбактериоза, и паразитов кишечника. При выявлении данных патологий необходимо проведение коррекции дисбактериоза и антипаразитарной терапии с использованием общепринятых схем, эффективность которых подтверждена в процессе наблюдения.

Сегодня, в XXI столетии, полезно взглянуть на минувшую историю теоретической и практической медицины с тем, чтобы наметить возможные направления ее дальнейшего развития. Одним из подходов к решению этой задачи является рассмотрение взаимоотношений анализа и синтеза, то есть того, насколько гармонично все это время сочеталось накопление новых фактов с их обобщением. Это является одним из важных условий плодотворного развития теории медицины и ее влияния на практическую дея-

тельность врача. Мы ждем от медицинской науки решительного шага вперед в направлении строго научно обоснованной и высокоэффективной профилактики и терапии.

Список литературы

1. Ардатская М. Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2006. – № 2. – С. 4–18.
2. Бабин В. Н., Минушкин О. Н., Дубинин А. В и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микробиота // *Рос. журн. гастроэнтер., гепат., колопрокт.* – 1998. № 6. – С. 76-82.
3. Билев А. Е., Жестков А. В., Осипов Ю. А. Дисбактериоз кишечника (диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика): Монография. – Самара: ООО «Офорт», 2005. – 160 с.
4. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
5. Озерецковская Н. Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // *Мед. паразит.* – 2000. – № 3. – С. 3 – 7.
6. Фрейдлин И. С., Тоголян А. А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001. – (Т. 3; Т. 4; Т. 5). – 390 с.
7. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., 1998. – 378 с.
8. Colavita A. M., Reinach A. J. Peters S.P. Contributing factors to the pathobiology of asthma / The Th1/ Th2 Paradigm // *Clin.Chest.Med.* 2000. – Vol.21 – № 2. – P. 134–138.
9. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. // Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. – Vol. 30. – № 11. - P. 1604–1610.
10. Perdígón G., Fuller R., Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system // *Curr. Iss. Intest. Microbiol.* – 2001. – Vol. 2. – № 1. – P. 27–42.