

Глава 3

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Определение. Неспецифический язвенный колит — это воспалительное заболевание неизвестной этиологии, поражающее слизистую оболочку прямой и толстой кишки с язвенно-деструктивными изменениями, имеющее хроническое рецидивирующее течение, нередко сопровождающееся развитием опасных для жизни осложнений. Термин «язвенный колит» был впервые введен в литературу в 1859 г. *S. Wilks* и *W. Moxon*. В 1859 г. в *Medical times and Gasette* появился отчет под названием «Патологическое состояние кишок Мисс Бенкс», где при вскрытии описывается типичный острый язвенный колит давностью около 3 нед. 16 лет спустя, в 1875 году, в лекциях по патологической анатомии *S. Wilks* и *W. Moxon* дают классическое описание НЯК. Следует подчеркнуть, что язвенные поражения СОТК не всегда служат основанием для постановки диагноза «язвенный колит».

Эпидемиология. Несмотря на то что пик заболеваний приходится на возраст 15–40 лет, заболеть могут лица любой возрастной группы. В связи с этим следует подчеркнуть, что начало заболевания в возрасте до 15 лет отмечается только у 10–15% людей, а манифестация НЯК после 40 лет встречается крайне редко. Регионы, характеризующиеся высокой частотой язвенного колита, включают США, Великобританию, Северную Европу, Австралию. Так, заболеваемость НЯК в Западной Европе и США составляет 3,5–6,5 больных на 100 000 населения. Язвенный колит встречается значительно чаще в северных регионах стран Европы и Северной Америки, чем в южных. Каждый год регистрируется 7–22 новых случаев заболевания на 100 000 населения.

В Канаде наблюдается самая высокая заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника. Ими страдает приблизительно 0,5% всего населения страны. ВЗК диагностируются у 2 млн американцев при отсутствии особых различий между частотой заболеваемости мужчин и женщин. Низкая заболеваемость ВЗК отмечается в Азии, Японии, Южной Америке. При этом между больными язвенным колитом и лицами контрольной группы не удается выявить существенных различий, касающихся социально-экономического положения. Заслуживает внимания тот факт, что заболеваемость ВЗК выше у близких родственников больных. Так, заболеваемость язвенным колитом при наличии близких родственников с данной патологией увеличивается на 10–15%. При наличии язвенного колита у обоих родителей риск манифестации заболевания у ребенка к 20-летнему возрасту составляет 82% (табл. 8).

По современным представлениям, семейное положение больных ВЗК не имеет существенных различий со здоровыми и лицами контрольной группы.

Наблюдающееся в последние годы увеличение частоты язвенного колита в основном связано с лучшей диагностикой малосимптомных форм заболевания, характеризующихся изолированным поражением прямой кишки. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что при рутинных наблюдениях частота невыявления хронических ВЗК приближается к 30%.

Соотношение числа случаев НЯК и болезни Крона составляет в среднем 1:10–1:5.

Этиологии и патогенез ВЗК. НЯК по-прежнему остается идиопатическим заболеванием. Причины его возникновения неизвестны. Существует множество теорий, объясняющих происхождение болезни:

Таблица 8

Семейные «накопления» больных с воспалительными заболеваниями кишечника
(Бочков Н.П., 1999)

Болезнь у пробанда	Болезнь у родственников			
	Неспецифический язвенный колит	Болезнь Крона	Смешанная	Суммарно
Неспецифический язвенный колит	13,8	2,2	1,5	17,5
Болезнь Крона	7,4	12,4	3,5	23,3
Суммарно	10,6	7,2	2,5	20,3

инфекционная, ферментативная, аллергическая, иммунная, нейрогенная, генетическая и др. Традиционно наибольший интерес вызывает инфекционная теория, поскольку морфологическая характеристика патологического процесса дает основание предположить, что в его возникновении участвует какой-то возбудитель.

Долгое время язвенный колит рассматривался как своеобразное *инфекционное заболевание*. Поиск специфического инфекционного агента продолжается на протяжении всего периода изучения ВЗК. Так, еще J.A. Barger (1924) впервые высказал гипотезу об инфекционной природе язвенного колита. Среди вероятных возбудителей НЯК рассматривались бациллы туберкулеза, шигеллы, кишечная амеба, бактерии рода *Pseudomonas* с дефектной кишечной стенкой, *Clostridium difficile*. Поэтому на протяжении многих десятилетий НЯК относили к группе инфекционных колитов, нередко ассоциированных с дисбактерией. Однако попытки выделить этот возбудитель из содержимого толстой кишки оказались безуспешными. Вместе с тем заслуживают внимание данные о связи непатогенной микрофлоры толстой кишки с патогенезом язвенного колита. Защитная иммунная реакция против инвазивных кишечных микробов-возбудителей является физиологически обязательной. В противоположность сказанному представители комменсальной бактериальной флоры при определенных условиях могут стать патогенными. Так, D.A. Burke, A.T. Axon (1988) обнаружили у больных язвенным колитом особые штаммы *E. coli*, совершающие адгезию к СОТК. Остается однако дискуссионным вопрос, что предшествует развитию язвенного колита: то ли нарушение кишечного барьера, то ли воспалительные изменения СОТК способствуют нарушению биоценоза в данном отделе пищеварительного тракта?

Немало исследований было посвящено поиску этиологического фактора вирусной природы — реовирусов, ротавирусов, цитомегаловирусов. При этом отмечалось, что при НЯК чаще определяется цитомегаловирус. Однако попытки убедительно доказать вирусную природу ВЗК не увенчались успехом, поскольку главным аргументом в пользу инфекции как этиологического фактора были и остаются постулаты Коха. Поэтому до настоящего времени продолжают проводиться работы по изучению роли микробов и вирусов в формировании НЯК. Это объясняется сосуществованием макроорганизма с огромным количеством микробов толстой кишки, которое нельзя не учитывать в этиопатогенезе любого заболевания, связанного с поражением данного отдела пищеварительной трубки. При НЯК почти всегда

выявляется синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, который коррелирует с тяжестью воспалительного процесса в нем.

В составе измененной кишечной микрофлоры имеются микроорганизмы, обладающие способностью вырабатывать токсические продукты, «ферменты агрессии», повреждающие эпителиальный покров кишечника. При этом необходимо отметить, что условно-патогенные бактерии нередко способствуют развитию суперинфекции, микробной аллергии и аутоиммунных процессов в организме.

Любое нарушение микробного биоценоза оказывает важное влияние на течение патологического процесса в толстой кишке. С другой стороны, само наличие при НЯК хронического воспаления, его высокой корреляции с канцерогенезом создает базу для дальнейшего поиска возможного этиологического инфекционного фактора. Это тем более важно, что ВОЗ декларирует тезис о прямой причинной связи 84% раковых заболеваний с теми или иными вирусами, бактериями, простейшими.

Предположение о *генетической природе* ВЗК дискутируется многими. Семейные случаи НЯК и БК регистрируются с частотой 6–30%. В пользу генетической природы заболеваний свидетельствуют работы, посвященные изменениям в системе HLA-гистосовместимости. В частности, риск развития НЯК связывают с антигеном HLA-B27 и HLA-B35, а БК — с антигеном HLA-A2. Гены, обуславливающие подверженность язвенному колиту, очевидно, лежат за пределами зоны лейкоцитарных антигенов человека и связаны с локусами III, VII и XII хромосом. При молекулярном генотипировании получены данные, что ген, который кодирует кишечные муцины, также связан с патогенезом язвенного колита. Однако даже сторонники генетической природы ВЗК указывают, что для возникновения заболевания недостаточно только одной наследственной предрасположенности. Генетические аспекты НЯК трудно анализировать из-за исходно многокомпонентного характера. Ближайшие соотношения частот распространения ВЗК в разных регионах и у разных национальностей (у евреев в 2,0–3,9 раз выше, чем у лиц другой национальности) с высокой степенью вероятности определяют роль наследственных факторов в возникновении НЯК. Данные генеалогического анализа свидетельствуют о специфичности наследственной предрасположенности к ВЗК.

В настоящее время выявлено более 15 предположительных ген-кандидатов из двух групп (иммунологические и иммунорегуляторные), обеспечивающих наследственную реализацию программы возникновения НЯК и БК. Заслуживает внимания точка зрения на на-

следственную предрасположенность к ВЗК, которая детерминируется двумя или более генами, имеющими отношение к реализации иммунологических и воспалительных реакций. Общность ВЗК подтверждается тем, что ученые Кильского университета, изучившие активность около 30 000 генов клеток слизистой кишечника при язвенном колите и болезни Крона, обнаружили однотипные изменения в 122 одинаковых генах.

Таким образом, НЯК может быть следствием воздействия специфических агентов инфекционной природы, активизирующих иммунологические детерминанты хозяина, чья восприимчивость, вероятно, обусловлена генетически, или заболевание является новым для современного человека, и его причины следует искать в изменившихся факторах внешней среды.

Некоторые исследователи предполагают, что основным патогенетическим звеном развития ВЗК выступает *энергетическая недостаточность кишечного эпителия*.

Не утратила своего значения и *аллергическая теория* происхождения ВЗК. Однако в качестве аллергена сегодня выступает не только молоко с наличием специфической сенсибилизации к ряду его белков, но и другие пищевые продукты и собственно кишечная микрофлора.

Толстая кишка, подобно другим органам пищеварения, находится под мощным регуляторным воздействием ЦНС; не случайно ее называют «резонатором эмоций». Поэтому начиная с 30-х годов XX века в вопросах этиологии ВЗК господствовала *теория ведущей роли психогенных факторов*, впоследствии к этой теории обратились вновь, поскольку у 5–10% пациентов прослеживалась отчетливая связь манифестации болезни с психоэмоциональным стрессом. Однако роль стресса в возникновении НЯК носит дискуссионный характер.

Большинство исследователей склоняется к точке зрения о том, что стресс может выступать только в качестве общего *аутопатогенного фактора*, не имеющего прямого отношения к возникновению заболевания. Вместе с тем следует подчеркнуть, что все ВЗК имеют в своем генезе психосоматический компонент. Нередко у больных язвенным колитом в анамнезе находят острые психические травмы, хронические психотравмирующие ситуации или затяжные конфликты бытового и производственного характера. При длительном рецидивирующем течении НЯК у подавляющего большинства больных обострение заболевания обусловлено психической травмой. Однако остается нерешенным вопрос о первичности или вторичности возникающих изменений в психической сфере у пациентов с НЯК.

В возникновении и прогрессировании ВЗК существенное значение имеют и *гормональные факторы регуляции* — соматотропный гормон гипофиза и мелатонин эпифиза.

В начале 80-х годов XX века появились сенсационные сообщения в связи курения с возникновением ВЗК. Частота случаев НЯК среди некурящих или прекративших курение значительно выше, чем среди курильщиков. Существует мнение, что табак способствует продукции гликозаминогликанов в кишечной слизи, что улучшает ее защитные свойства и препятствует развитию язвенного колита. У курильщиков с НЯК, прекративших курение, тяжесть заболевания усиливается, что сопровождается повышением активности патологического процесса, нуждаемости в госпитализации и в назначении базисной терапии. Риск развития заболевания у курильщиков составляет приблизительно 40% по сравнению с некурящими.

В противоположность сказанному у курящих пациентов с БК повышен риск ее развития приблизительно в 1,33 раза, а у пациентов с БК, бросивших курить более года назад, наблюдалось более мягкое течение заболевания, сравнимое с таковым у лиц, которые никогда не курили. Это дает основание предполагать участие никотина в реализации нескольких звеньев как патогенеза, так и саногенеза. Протективный эффект никотина связывается с его способностью значительно снижать концентрацию провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 β , интерлейкина-8 в СОТК, а также подавлять функцию Т-хелперов, количество которых значительно повышается при НЯК.

Высказывается мнение, что плохие санитарные условия снижают риск возникновения ВЗК.

Установлено, что имеется строгая обратная зависимость между *аппендэктомией* и развитием НЯК. Предполагается, что развитие данного заболевания происходит еще более редко, если аппендэктомия выполнена в детстве. Считается, что генетическая предрасположенность к НЯК предохраняет от развития аппендицита.

Некоторые авторы связывают возникновение НЯК и БК у женщин с регулярным приемом *контрацептивов*. Обострение ВЗК наступает чаще в период менструации.

Имеются работы, определяющие манифестацию язвенного колита *патогенными факторами внешней среды*. В качестве одной из причин возникновения ВЗК рассматривается пищевой режим современного человека. Отмечено, что к возникновению ВЗК приводит чрезмерное употребление рафинированных углеводов на фоне дефицита пищевых волокон. Высказывается мнение, что некоторые жиры, в частности маргарин, вызывают развитие НЯК и БК.

Некоторые исследователи отмечают зависимость развития ВЗК от особенностей кормления в младенческом возрасте. Так, у больных БК период грудного вскармливания был значительно короче, чем у здоровых лиц контрольной группы. Данные клинических наблюдений о непереносимости больными НЯК молока и других продуктов послужили основанием для аллергической концепции возникновения заболевания. Постепенно, по мере накопления новых клинических данных, акценты в изучении причин сместились с факторов внешней среды на свойства самого организма больного.

Длительность течения, сезонность обострений, внекишечные проявления (артриты, увеиты, иридоциклиты, гепатиты, холангиты), положительный эффект гормонотерапии позволили выдвинуть гипотезу об участии иммунных механизмов в развитии патологического процесса. Результаты многочисленных иммунологических исследований столь противоречивы, что не позволяют создать стройную концепцию нарушений иммунного статуса в генезе данного заболевания. Отмечено, что иммунологические изменения при язвенном колите затрагивают как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета; они аналогичны таковым при диффузных болезнях соединительной ткани, а само заболевание при тяжелом течении приобретает черты системности.

Предположение об аутоиммунном характере НЯК в последние годы подтверждается благодаря полученным сведениям, что комменсальная флора и продукты ее жизнедеятельности служат в качестве аутоантигенов и заболевание манифестирует в результате утраты толерантности к веществам нормальной кишечной флоры. К наиболее воспроизводимым доказательствам неэпителиального аутоиммунитета при язвенном колите относятся: высокая частота обнаружения pANCA при язвенном колите (около 70%), сопоставимом при наличии склерозирующего холангита. Синтез человеческих моноклональных антител к антигену pANCA дал возможность выявить перекрестно реагирующие антигены, среди которых необходимо указать на цитоплазматический антиген тучных клеток в слизистой толстой кишки, глазной антиген цилиарного тела и клеток ганглиев сетчатки. Следовательно, белки нормальной флоры толстой кишки являются мишенями генетически обусловленной иммунной реакции со стороны организма-хозяина, страдающего язвенным колитом.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения роль иммунологических факторов в патогенезе ВЗК. Выявленные изменения со стороны гуморального иммунитета и обнаружение толстокишечных антител позволили отнести НЯК и БК к аутоиммунным заболеваниям.

Однако поскольку аутоантитела к тканям толстой кишки обнаруживаются при многих желудочно-кишечных заболеваниях и выявляются даже у здоровых, высказывается предположение о более существенной роли сенсibilизированных лимфоцитов в развитии ВЗК.

У больных НЯК имеет место нарушение соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов и снижение супрессорной активности. Одной из причин дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов может быть наличие в сыворотке крови больных антилимфоцитарных антител, аффинных к Т-супрессорам. В то же время не исключена и генетическая детерминированность дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов и комплемента, поскольку их нарушения не коррелируют с тяжестью, активностью, распространенностью поражения и сохраняются после колэктомии.

Заслуживают внимание данные об участии антител к *Saccharomyces cerevisiae* (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies [ASCA]) и антинейтрофильных эндоплазматических антител М с перинуклеарным окрашиванием (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear staining [pANCA]) в иммунопатогенезе ВЗК.

Иммунные комплексы и их роль в патогенезе НЯК и БК остаются предметом дискуссии. Высказывается мнение, что, будучи фиксированными на поверхности эпителиальных клеток, в присутствии системы комплемента, они оказывают цитотоксическое действие.

Местная иммунологическая реакция при НЯК и БК характеризуется образованием воспалительного инфильтрата, в котором преобладают лимфоциты, плазматические клетки. Повреждения СОТК, возникающие под влиянием различных факторов несомненно участвуют в хронизации воспалительного процесса.

Развивающиеся иммунологические реакции, даже если они носят вторичный характер, приводят к активации циклооксигеназных и липооксигеназных процессов с образованием простагландинов и лейкотриенов, тромбоксана А, интерлейкинов. Эти метаболиты арахидоновой кислоты (лейкотриен В₄ и простагландин Е₂) становятся посредниками воспалительных реакций в кишечнике. Стимулируя хемотаксис нейтрофилов, они вызывают освобождение вазоактивных медиаторов, усугубляющих повреждение и поддерживающих воспаление за счет микроциркуляторных расстройств.

Важная роль в развитии ВЗК принадлежит цитокинам (интерлейкин-1 — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-12). Цитокины индуцируют гиперэкспрессию клеточных молекул адгезии, нарушение системы микроциркуляции. Основным механизмом ишемических повреждений при ВЗК связан с продукцией эндотелиального

Глава 4

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Определение болезни Крона. Болезнь Крона — заболевание, проявляющееся неспецифическим воспалением слизистой оболочки пищеварительного тракта с образованием гранулем, трещин, язв или трансмуральным его повреждением, носящим сегментарный или диффузный характер. Болезнь Крона в 1932 году впервые описал американский хирург *V.B. Crohn*, которую впоследствии назвали его именем.

Этиология и патогенез БК во многом имеет общие гипотетические причины и патогенетические звенья с НЯК. Наиболее ранняя теория возникновения заболевания связывается с инфекцией. Еще в 1932 г. при первом описании терминального илеита *V.B. Crohn* и соавт. предположили, что причиной болезни может быть инфекционный агент. Появились сообщения о возможной роли паратуберкулезной инфекции в возникновении БК. В частности, штамм Линда — один из штаммов паратуберкулеза — вызывает у приматов гранулематозную болезнь Джонса, сходную с болезнью Крона у людей. Вместе с тем гомогенат или свободные от бактерий фильтраты, полученные у больных с воспалительными заболеваниями кишечника из слизистой оболочки пораженного органа, способны вызывать после их введения животных гранулематозное воспаление. Это дает основание считать бактериальный агент неосновным фактором в развитии ВЗК и, в частности, БК.

При БК обнаруживали миксовирусы. Считалось, что вирус, вызывающий данное заболевание, пандемичен, как вирус герпеса; в организме он лишь ожидает состояния активации.

Семейная предрасположенность больше характерна для БК, чем для НЯК. В 1996 г. *Дж.П. Хугот* с соавт. обнаружили участки генома на 16-й хромосоме, названного IBD1, определяющего предрасположенность к БК.

R. Seibold и соавт. (2001) полагают, что антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) относятся к специфическим маркерам БК. Так, ASCA-антитела были обнаружены у 68% пациентов с данной патологией. В контрольной группе и у лиц с язвенным колитом они не выявлялись. Поскольку эти антитела обнаруживались у 25% близких родственников первой линии, их продукция должна быть обусловлена генетическими факторами.

Рассматривается роль и времени года в возникновении и рецидивировании БК. Так, манифестация БК достоверно чаще возникает в весенне-летнее время. В противоположность сказанному при НЯК данная закономерность не характерна.

Патоморфология болезни Крона. В типичных случаях БК макроскопические признаки позволяют безошибочно поставить диагноз до микроскопического обследования. При осмотре слизистая кишки носит мозаичный характер: участки нормальной слизистой чередуются с патологически измененной. В участках поражения определяются глубокие язвы с ровными краями. Язвы ориентированы вдоль и поперек оси кишки. Встречаются участки сегментарного поражения кишки с сужением просвета протяженностью от 1 до 15 см («чемоданная ручка»). Типичные признаки БК — анальные и перианальные язвы. Наличие глубоких щелевидных язв, проникающих сквозь мышечный слой, может быть причиной развития свищей, ведущих в соседние органы, спаянные с кишкой вследствие строзита. Наличие последнего способствует формированию обширных спаек, приводящих к конгломерату из петель кишки. Поражение тонкой кишки, в отличие от НЯК, является отличительной особенностью БК. Чаще всего процесс затрагивает терминальный отдел подвздошной кишки и слепую.

Микроскопические изменения при БК характеризуются трансмуральным характером воспаления при сохранении архитектоники крипт и неравномерной плотностью инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки кишечника. При сравнительно сохраненной слизистой оболочке и неравномерно выраженном инфильтрате определяется плотная инфильтрация подслизистого слоя. В серозной оболочке инфильтрат усиливается и может распространяться на жировую ткань брыжейки.

Типичный признак БК — гранулемы, они располагаются изолированно и не образуют крупных конгломератов. Их структуру составляют эпителиальные и гигантские клетки типа Пирогова–Лангханса, окруженные поясом из лимфоцитов. Клетки не имеют четких границ и вокруг них не образуется фиброзный осадок. При этом необходимо подчеркнуть, что наличие гранул при БК верифицируется не чаще, чем в 14–19% случаев. В связи с этим морфологическая постановка диагноза БК достигается в 23–30% случаев. Чаще обнаруживаются признаки неспецифического воспаления, что нередко приводит к запоздалой диагностике.

Пищевод при БК поражается крайне редко и обычно в сочетании с желудком. При поражении двенадцатиперстной кишки в воспалительный процесс уже вовлечен желудок. В тонком кишечнике чаще всего поражается терминальный отдел подвздошной кишки.

Классификация Болезни Крона

Код МКБ-10:

K50. Болезнь Крона.

K50.0. Болезнь Крона тонкой кишки.

K50.1. Болезнь Крона толстой кишки.

K50.8. Другие разновидности Болезни Крона.

K50.9. Болезнь Крона неуточненная.

С клинических позиций БК классифицируют:

- ◆ по локализации;
- ◆ протяженности;
- ◆ особенностям патологического процесса.

В настоящее время выделяют три формы БК (табл. 25):

- ◆ воспалительную;
- ◆ обтурационную;
- ◆ свищевую.

Индекс активности БК (ИАБК) разработан для проведения клинических испытаний. Его расчет производится на основании клинических и лабораторных признаков заболевания. ИАБК > 450 указывает на тяжелое течение заболевания; больше 150, но меньше 450 — на обострение, а меньше 150 — на ремиссию (табл. 26).

ИАБК равен сумме баллов, умноженных на их коэффициенты.

Примерная формулировка диагноза БК:

◆ БК воспалительная, локализованный вариант течения, фаза обострения (ИАБК = 240).

Особенности клинической картины БК. У большинства пациентов наблюдаются три основных симптома: диарея, боль в животе

Таблица 25

Клинические варианты течения БК в зависимости от локализации и протяженности поражения

(Travis S.P.L., 2002)

Локализация	Протяженность	Клинический вариант
Целиакая (33%)	Локализованная (< 100 см)	Стенозирование
Тонкая кишка (30%)	Распространенная (> 100 см)	Воспаление
Толстая кишка (29%)		Образование свищей
Прочие (8%)		

Таблица 26

Расчет индекса активности болезни Крона

№	Показатель	Количество баллов	Коэффициент
1	Количество дефекаций жидким или мягким стулом в течение 7 сут	0–70	2
2	Выраженность болей в животе в течение 7 сут	0–21	6
3	Самочувствие в течение 7 сут	0–28	6
4	Количество внекишечных проявлений	0–3	30
5	Применение опиатов при диарее	0–1	4
6	Объемные образования в брюшной полости	0–5	10
7	Выраженность кровопотери: мужчины: 47 — Ht; женщины: 42 — Ht	—	6
8	Степень снижения массы тела	—	1

и снижение массы тела. Боли появляются сразу после приема пищи, локализованы в правом нижнем квадранте живота, где при пальпации в ряде случаев может определяться воспалительный инфильтрат. Приступообразные боли в животе при отсутствии признаков системного заболевания или локальной болезненности и напряжения брюшной стенки могут быть признаком фиброзной структуры кишечника.

Для обострения заболевания характерны лихорадка, анорексия, общая слабость. Понос и внекишечные проявления при БК чаще возникают при поражении толстой кишки. Снижение массы тела без диареи или болей в животе может быть единственным признаком распространенного воспаления тонкой кишки. При этом следует подчеркнуть, что синдром мальабсорбции при БК развивается крайне редко.

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА

Количественные и качественные нарушения нормальной микрофлоры традиционно относят к понятию «дисбактериоз». В последнее время широко используется термин «дисбиоз кишечника», образованный из латинских слов *dis* — затруднение, нарушение, расстройство и *bios* — жизнь. Дисбиоз — это нарушение функционирования и механизмов взаимодействия организма человека, его микрофлоры и окружающей среды. Дисбактериоз кишечника всегда вторичен и представляет собой клинико-лабораторный синдром, который развивается в целом ряде заболеваний и клинических ситуаций и характеризуется изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры определенного биотопа, транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, а также метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами.

Термин «дисбактериоз» был введен в клиническую практику в 1916 г. немецким врачом А. Ниссле для обозначения явлений брожения и гнилостной диспепсии. Существуют различные интерпретации этого термина.

Определение дисбактериоза. В литературе рассматривается ряд определений дисбактериоза. Дисбактериоз — это изменение количественного и/или качественного состава бактериальной флоры, обусловленное динамическими нарушениями микроэкологии кишечника в результате расстройства адаптационных, защитных и компенсаторных механизмов.

Микробиологически дисбиоз выражается в снижении количества облигатной флоры в кишечнике (бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки).

За рубежом чаще используют термин «синдром избыточного бактериального роста» в тонкой кишке (СИБР). Его определение носит более конкретный характер, и постановка диагноза базируется на обнаружении более 10^5 микроорганизмов в одном миллилитре аспирата из тощей кишки и/или появление флоры, характерной для толстой кишки.

В последние годы проблема дисбактериоза вызывает немало дискуссий у специалистов различного профиля — клиницистов и бактериологов. Необходимо отдавать себе отчет в том, что, по мнению многих, такой нозологической единицы не существует, хотя в отечественных публикациях часто встречаются термины «дисбактериоз» или «дисбиоз кишечника». Дисбактериоз описывают даже в качестве самостоятельного заболевания, однако в существующих международных классификациях болезней он отсутствует. Некоторые авторы подчеркивают, что дисбактериоз или дисбиоз — не заболевание, а отклонение от нормы одного из параметров гомеостаза, который зачастую не требует обязательного лечения. Он всегда вторичен и причинно обусловлен. Данная проблема зрения имеет важное практическое значение, так как исключает принадлежность дисбактериоза к самостоятельным болезням человека. В то же время сама возможность наличия такого патологического состояния, как дисбактериоз, никем не отрицается, так как в основе его развития лежат многообразные изменения в качественном и количественном составе микрофлоры пищеварительного тракта.

Эпидемиология дисбактериоза кишечника. По данным РАМН, более 90% населения России в той или иной мере страдает дисбактериозом. По данным зарубежных исследователей, все жители планеты на протяжении жизни имеют те или иные отклонения от нормобиоценоза.

Роль нормальной микрофлоры кишечника в поддержании гомеостаза. Нормальная микрофлора — эволюционно сложившаяся биологическая система симбиотических микроорганизмов, населяющих открытые полости человека и поддерживающие метаболическое, биохимическое и иммунологическое равновесие, необходимое для здоровья человека. Микробиота кишечника взрослого содержит 10^{10} – 10^{11} трлн микробов общей массой от 1 до 2,5 кг. На жизнедеятельность кишечной микрофлоры расходуется до 10% поступившей энергии и 20% объема принятой человеком пищи. В толстой кишке содер-

жится около 1,5 кг различных микроорганизмов. В 1 г содержимого слепой кишки обнаруживают около 2 млрд микробных клеток (представители 17 семейств, 45 родов, 500 видов). Плотность заселения микроорганизмами увеличивается к дистальному отделу тонкой кишки, резко возрастает в толстой кишке, достигая максимальных значений на уровне ободочной кишки. Толстая кишка человека в наибольшей степени колонизирована микроорганизмами. Количество бактерий в фекалиях может достигать 5×10^{12} КОЕ/г содержимого (количество образующих колонии микроорганизмов — колониеобразующих единиц — на 1 г фекалий). В прямой кишке плотность обсеменения составляет до 400 млрд бактерий на 1 г содержимого.

Доминирующей группой, характерной для эубиоза здоровых взрослых людей, являются анаэробные бактерии, на долю которых приходится до 90–98% от общего количества микроорганизмов кишечника. Анаэробными являются микробы, способные существовать без свободного кислорода.

В отличие от них жизнедеятельность аэробной флоры возможна только при наличии свободного кислорода. Аэробные и условно анаэробные бактерии, представленные кишечными палочками, стрептококками, энтерококками, составляют в сумме не более 5–10% от всей заселяющей кишечника человека аутофлоры.

Соотношение между кишечными анаэробами и аэробами в норме составляет 10:1.

В табл. 45 приведен состав представителей аэробной и анаэробной микрофлоры.

Таблица 45

Состав аэробной и анаэробной микрофлоры

Анаэробная микрофлора	Аэробная микрофлора
Бифидобактерии	Кишечная палочка
Бактероиды	Стрептококки (энтерококк, гемолизующий стрептококк)
Лактобактерии	Стафилококки
Фузобактерии	Клебсиеллы
Анаэробные кокки	Кампилобактерии
Вейлонеллы	Серрации
Клостридии	Энтеробактер
	Цитробактер
	Дрожжеподобные грибы
	Протей

Классификация нормальной микрофлоры толстой кишки здорового человека. Нормальная микрофлора кишечника по количественным соотношениям представлена тремя основными группами:

- 1) основная или облигатная микрофлора, обязательная для толстой кишки. Это преимущественно грамположительные бесспорные анаэробы — бифидобактерии и грамотрицательные бактериоиды. Составляет 90–95% микробиоценоза человека;
- 2) сопутствующая микрофлора: представлена в основном аэробами — лактобактерии, кокковые формы, кишечная палочка (*E. coli*). В сумме эти микроорганизмы не превышают 5% микробиоценоза. Лактобактерии и *E. coli* являются синергистами бифидобактерий;
- 3) остаточная микрофлора (условно-патогенная или факультативная микрофлора): к этой группе относятся стафилококки, кандиды, протей, синегнойная палочка, энтеробактерии, кампилобактерии. Удельный вес этой группы в норме не превышает 1% от общего количества микроорганизмов.

В зависимости от времени присутствия бактерий в кишечнике (постоянного или периодического) микрофлору здоровых людей подразделяют на несколько видов:

- ♦ **индигенную, или резидентную, или облигатную** (бифидобактерии, лактобактерии, кишечная палочка, бактериоиды, энтерококки);
- ♦ **факультативную, или непостоянную** (стафилококки, протей, клостридии, кампилобактер, клебсиеллы, микрококки, некоторые эшерихии);
- ♦ **случайную, или транзиторную** (синегнойная палочка, патогенные энтеробактерии).

По локализации в кишечнике микроорганизмы можно также разделить на следующие две группы, отличающиеся друг от друга по количественной и качественной характеристикам:

- ♦ **мукоидная (мукозная) микрофлора (М-микрофлора)**, к которой относят микроорганизмы (преимущественно бифидобактерии и лактобактерии), тесно ассоциированная с эпителием слизистой оболочки кишечника;
- ♦ **полостная микрофлора (П-микрофлора)**, представленная микроорганизмами, которые локализуются в просвете кишечника (бактероиды, вейлонеллы, энтеробактерии).

В зависимости от расщепляемых микрофлорой пищевых веществ бактерии разделяют на:

- ♦ *протеолитические бактерии* — бактероиды, протей, клостридии, кишечная палочка;
- ♦ *сахаролитические бактерии* — бифидо- и лактобактерии, энтерококки.

Пристеночная (мукозная) микрофлора включает с себя более 100 филогенетически обособленных групп микроорганизмов. Мукозная микрофлора (пристеночно) формирует микроколонии, образуя биопленку. Биопленка — микробное сообщество, которое как бактериальный газон выстилает поверхность слизистых. Генная структура микрофлоры тождественна генной структуре макроорганизма. В микробно-тканевом комплексе (биопленке) происходит распознавание и обмен генетическим материалом поступающих в ЖКТ микроорганизмов (в том числе в составе пробиотиков). Распознавание молекулярного образа патогенных и симбиотических микроорганизмов — ключевой момент межмикробного взаимодействия. Он определяет молекулярно-генетическую и метаболическую биосовместимость микрофлоры с пробиотиками.

При рассмотрении многогранной функции нормальной микрофлоры кишечника необходимо использовать термин «энтеральная среда». Она представляет собой сложную систему жидкостей, переваривающую пищу, ее компоненты, пищеварительные секреты, кишечную микрофлору макроорганизма и ее метаболиты. Сбалансированное существование энтеральной среды жизненно важно как для самого макроорганизма, так и симбиотной микрофлоры, присутствующей в кишечнике.

С этих позиций представляется целесообразным выделить **наиболее значимые функции нормальной микрофлоры ЖКТ**.

1. Участие в пищеварении:
 - переваривание полисахаридов (пектин, микрополисахариды, гликопротеиды);
 - расщепление непереваренных азотсодержащих соединений, мочевины;
 - синтез некоторых незаменимых аминокислот;
 - деконъюгация желчных кислот;
 - детоксикация ксенобиотиков (лекарственных веществ, химических веществ, консервантов).
2. Синтез витаминов:
 - микрофлора — основной источник витамина К, витаминов группы В (цианкобаламин, фолиевая кислота, биотин, рибофлавин, пантотеновая кислота).

3. Защитные функции:
 - колонизационная резистентность: связывание с рецепторами и заселение слизистого слоя кишечника;
 - синтез бактерицидных веществ: летучих жирных кислот, перекиси водорода, сероводорода;
 - конкуренция с транзитной микрофлорой за питательные вещества;
 - снижение внутриполостной pH;
 - стимуляция местного иммунитета: выработка иммуноглобулинов и неспецифических факторов защиты (лизоцим, интерферон);
 - поддержание реакций клеточного иммунитета;
4. Расширение наследственной программы: обмен регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов с другими представителями микробиоценоза.
5. Обеспечение трофического гомеостаза. Нормальная микрофлора кишечника является клеточным, метаболическим, иммунологическим и генетическим компонентом жизнедеятельности человека.

Рассмотрим **функции микрофлоры** подробнее. Известно, что основной функцией нормальной микрофлоры человека является обеспечение колонизационной резистентности (КР) пищеварительного тракта. В обычных условиях поддержание КР микрофлорой осуществляется за счет продукции антибиотических веществ, конкуренции за места адгезии, подавления адгезии условно патогенных бактерий, ингибирования транслокации и ряда опосредованных механизмов.

Участие в пищеварении является важным звеном деятельности микрофлоры кишечника. Симбионты в качестве промежуточных продуктов бактериального гидролиза пищи образуют янтарную, уксусную, масляную, пропионовую, муравьиную и другие кислоты, а также ряд газов, включая водород, диоксид углерода, метан. В норме происходит практически полная активная утилизация этих токсических метаболитов самой микрофлорой. При этом бифидо-, лактобактерии и энтерококки расщепляют целлюлозу и гемицеллюлозу с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Кишечная палочка, бактероиды, клостридии и протей метаболизируют протеины до аммония, фенолов и меркаптопурина. При сбалансированном микробиоценозе эти процессы равновесны. Анаэробная микрофлора трансформирует пищевые волокна с образованием крайне важных для организма сахаров, аминокислот и минеральных веществ (табл. 46).

Таблица 4

Влияние продуцируемой микрофлорой низкомолекулярных метаболитов на функции организма

(Щекина М.И., 2009)

Метаболиты микрофлоры	Физиологические эффекты
Оксид азота	Регуляция моторной активности кишечника Регуляция нейротрансмиссии Регуляция сосудистого тонуса Антиоксидантное действие Антиапоптотическое действие
Глутамат	Влияние на процессы нейрорегуляции
Изовалериановая, изокапроновая кислоты	Индукция секреции инсулина
Ацетат	Субстрат гипогенеза
Бутират	Регуляция пролиферации и дифференцировки колоноцитов Влияние на моторику толстой кишки
Эстрогеноподобные вещества	Влияние на пролиферацию эпителия (изменение экспрессии генов)
Сигнальные молекулы	Позволяют иммунной системе человека распознавать эти микроорганизмы как «свои»

Микрофлора кишечника участвует в деконъюгации желчных кислот, 80–95% желчных кислот реабсорбируются, остальные под действием бактериальных ферментов в комплексе с холестерином превращаются в нерастворимые соединения и выделяются с каловыми массами. Выраженной холестеринснижающей активностью обладают бифидо- и лактобактерии, уменьшающие растворимость холестерина.

Нормальная микрофлора участвует в синтезе основных витаминов группы В ($V_1, V_2, V_6, V_8, V_{12}$), витаминах К, С, никотиновой, фолиевой, пантотеновой, липоевой кислот. Доминирующие позиции в этом плане занимает кишечная палочка, обеспечивающая синтез девяти витаминов.

Функционирование обширной и активированной иммунной системы кишечника зависит от наличия нормальной микрофлоры. При этом иммунная система кишечника у здоровых людей регулируется таким образом, чтобы избежать чрезмерного кишечного ответа на пищевые антигены и кишечные бактерии-комменсалы. Отличительной особенностью мукозной иммунной системы пищеварительного тракта является лимфоидная ткань, представленная пейеровыми бляшками. При активации Т- и В-клетки пейеровых бляшек мигрируют в кровь и экспрессируют $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Способность лимфоцитов мигри-

рует из кровеносных сосудов в собственную пластинку достигается при экспрессии лиганда к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину на эндотелиальных клетках сосудов кишечника. Посредством данного механизма хемокины, вырабатываемые эпителиальными клетками, регулируют миграцию лимфоцитов в ткани кишечника.

Кишечная микрофлора обеспечивает активацию специфического клеточного и гуморального иммунитета, а также стимулирует неспецифическую резистентность организма. Сложившийся микробиоценоз кишечника стимулирует продукцию IgA и секреторного IgA, участвующего в локальной защите слизистой оболочки кишечника от патогенных вирусов, бактерий, токсинов и аллергенов. Микрофлора кишечника активирует фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Нормофлора стимулирует созревание лимфоидного аппарата, потенцируя продукцию интерферона и лизоцима. Лакто- и бифидобактерии повышают фагоцитарную активность гранулоцитов крови, стимулируют продукцию цитокинов мононуклеарами, нормализуют иммунорегуляторный индекс, синтезируют ряд биологически активных веществ, разрушающих антигены.

Для нормального развития мукозного иммунного ответа необходимо наличие в кишечнике бактерий-комменсалов, при этом мукозная иммунная система распознает их постоянно, обеспечивая толерантность и контролируя воспаление (Broad A. et al., 2006). Кишечный эпителий определяет присутствие бактерий-комменсалов через паттерн-распознающие рецепторы, к которым относятся TLR-подобные (ТТР) и внутриклеточные NOD-подобные рецепторы. Паттерн-распознающие рецепторы идентифицируют структуру бактерий и вирусов и запускают провоспалительные механизмы путем активации транскрипционного ядерного транскрипционного фактора κB (NF- κB). В норме активация ТТР сопровождается усилением естественной резистентности, обеспечивающей гомеостаз ЖКТ, и дает возможность избежать проникновения патогенных бактерий и повреждения эпителия.

Нормальная микрофлора кишечника обеспечивает трофический гомеостаз, влияя на регенераторные процессы в слизистой оболочке кишечника. Так, бифидо- и лактобактерии повышают митотическую активность энтероцитов крипт. Представители нормальной кишечной флоры синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты, которые, являясь энергетическим субстратом окисления в цикле Кребса, оказывают благотворное влияние на трофику и клеточную регенерацию слизистой оболочки кишечника и других тканей организма.

Нормальная кишечная микрофлора участвует в нейтрализации экзогенных и эндогенных метаболитов (нитратов, ксенобиотиков, мутагенных стероидов, токсичных продуктов белкового обмена — индола, скатола, фенола).

Этиология дисбактериоза. К возникновению дисбактериоза приводят следующие состояния:

- 1) социальные и биологические факторы (новые условия обитания, изменения питания, влияние экологически неблагоприятных факторов, чрезмерные и длительно не купирующиеся стрессы, болезни обмена веществ, наркомания и алкоголизм);
- 2) антибиотикотерапия;
- 3) недостаток в продуктах питания пищевых волокон;
- 4) нарушения нормального продвижения кишечного содержимого, например, при стенозах, слепых петлях, множественных юнальных дивертикулах, или же при условиях, когда нарушается перистальтика кишок (например, при склеродермии);
- 5) желудочная ахлоргидрия, поскольку желудочный сок обладает бактериальными свойствами;
- 6) витаминная недостаточность;
- 7) острые и хронические инфекционные болезни;
- 8) нарушения процессов переваривания и всасывания; при данной патологии питательные вещества не расщепляются и не всасываются и поэтому становятся отличной питательной средой для развития микроорганизмов;
- 9) избыточное употребление в пищу продуктов, способствующих брожению, гниению и развитию патогенной флоры;
- 10) нарушения иммунного статуса различного генеза.

Патогенез дисбактериоза. Патогенез дисбактериоза связан со способностью бактерий к колонизации слизистых оболочек кишечника, которая определяется адгезией (закреплением) на поверхности эпителиоцитов и выживанием в новом окружении. Данный механизм присущ как нормальной, так и патогенной микрофлоре. Специфичность большинства адгезинов зачастую определяется принадлежностью к лектинам (лат. *legere* — выбирать) — белкам, которые комплексуют строго определенным углеводным радикалам, неодинаково представленным на разных типах клеток.

Адгезивные свойства бактерий постоянно изменяются, и уже через несколько пассажей *in vitro* любой штамм может потерять способность колонизировать эпителиоциты. Адгезии могут препятствовать факторы секрета слизистых оболочек. Экранируя бактериальные адге-

ны, они блокируют их взаимодействие с эпителиоцитами. Подобным эффектом обладают секреторные IgA-антитела, структурные аналоги клеточных рецепторов, свободные муцины, фибронектин, лизоцим и многие другие агенты.

Таким образом, адгезия — первый и главный патогенетический этап стабилизации инфекта, за которым следует размножение бактерий. Выраженные бактерицидные свойства желудочного сока и желчи ослабевают по мере приближения к дистальным отделам тонкого кишечника, и, пройдя баугиниевую заслонку, бактерии обретают комфортность. Следует обратить внимание клиницистов на тот факт, что слизистая оболочка толстого кишечника обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, то есть по существу, находится в состоянии хронического воспаления — неизбежного спутника нестерильного животного.

Взаимоотношения между иммунной системой и комменсалами непрочны и противоречивы, поэтому нарушение иммунного или эпителиального гомеостаза часто приводит к кишечному воспалению. В этой ситуации комменсалы выступают как провоцирующие оппортунистические патогены. В связи с этим полагают, что патологическое воспаление, как, например, при язвенном колите или болезни Крона, длится на протяжении жизни, существует благодаря тому, что организм хозяина теряет способность контролировать комменсальную микрофлору.

Патогенетическое значение дисбактериоза кишечника в развитии заболеваний кишечника можно представить, исходя из концептуальных воззрений А.Н. Маянского (2000):

- 1) патологический микробиоценоз как источник факторов, негативно влияющих на слизистую оболочку кишечника и вызывающих или поддерживающих развитие энтероколитов;
- 2) патологический микробиоценоз как источник факторов общетоксического действия;
- 3) патологический микробиоценоз как основа развития эндогенных инфекций, выходящих за зону дисбактериоза.

Первый пункт данной концепции находит подтверждение в клостридиальных поражениях толстого кишечника — от преходящей диареи до псевдомембранозного колита. Заболевание формируется на фоне использования антибиотиков и связано с ослаблением колонизационной резистентности кишечника на фоне дисбаланса в микробиоценозе.

Второй пункт ассоциируется с избыточным размножением бактерий (обычно в тонкой кишке), оказывающих отрицательное воз-