

А.А. Мартынчук

Применение самоэлиминирующихся антагонистов патогенной бактериальной флоры в комплексной терапии пищевой непереносимости

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.5(77):78-82; doi10.15574/SP.2016.77.78

*Побочные реакции на пищу у взрослых и детей (пищевая непереносимость) являются на сегодня актуальной проблемой, поскольку современная диета состоит преимущественно из преобразованных и ненатуральных продуктов. В статье детально рассмотрены причины и механизмы формирования различных видов пищевой непереносимости. В числе причин патологической реакции на пищу рассматривается дисбиоз кишечника, в лечении которого у взрослых и детей сегодня с успехом применяются самоэлиминирующиеся антагонисты патогенной бактериальной флоры. Яркий представитель данной группы препаратов – «Биоспорин», содержащий спорообразующие бактерии *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*.*

Ключевые слова: пищевая непереносимость, дисбиоз кишечника, самоэлиминирующиеся антагонисты патогенной бактериальной флоры, Биоспорин.

Эти бактерии вырабатывают дипиколиновую кислоту, которая обуславливает изменения рН кишечника в кислую сторону и тем самым создает неблагоприятные условия для патогенной микрофлоры.

В связи с необходимостью повысить эффективность терапевтического воздействия в отношении самых разнообразных нозологических форм мы все чаще обращаемся к такому известному, но незаслуженно игнорируемому фактору, как пища. И в этом отношении отдельного внимания заслуживают неблагоприятные реакции, как на цельные продукты, так и отдельные их компоненты. Еще относительно недавно подобный тип реакций в медицинском сообществе списывался на пищевую аллергию, но оказалось, что не все так однозначно, и теперь все чаще говорят о другом, более распространенном виде побочных реакций на еду, которое имеет собирательное название «пищевая непереносимость» (ПН). Данные по распространенности ПН весьма противоречивы. Так, по результатам квартирного опроса, проведенного в Великобритании, около 20% респондентов отмечали наличие пищевой непереносимо-

сти. Однако при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования распространенность истинных реакций на пищу оказалась менее 2% [5]. В другом исследовании, проведенном в Германии, одна треть респондентов посредством почтовых опросов ответила, что имеет реакции на пищу, но последующее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование выявило истинную распространенность побочных пищевых реакций на уровне 3,6%, из которых более 2/3 были IgE-опосредованными [6]. Женщины чаще имели как симптомы, о которых заявляли самостоятельно, так и подтвержденные в двойном слепом исследовании побочные пищевые реакции [7]. На этом фоне резко выделяется распространенность отдельных форм ПН. Так, около 20% жителей Северной Европы и США и большая часть мировой популяции имеют мальабсорбцию лактозы, но при этом большинство из них клинически здоровы [29]. Симптомы, напоминающие таковые при синдроме раздраженного кишечника (СРК) – боль в животе колющего характера, метеоризм, флатуленция и осмотическая диарея, возникают лишь в случае употребления чрезмерного количества

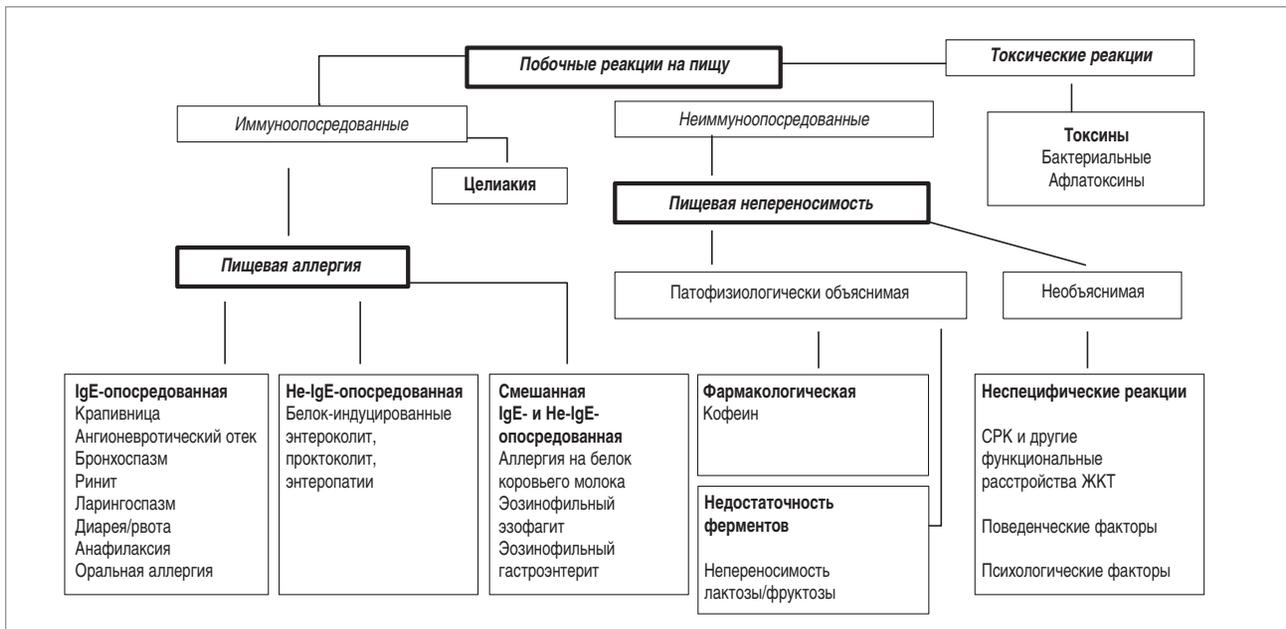


Рис. 1. Классификация побочных реакций на пищевые продукты (J.L. Turnbull et al., 2014) [29]

лактозы и являются следствием попадания неабсорбированной лактозы в толстую кишку [18].

Поскольку ПН представляет собой весьма неоднородную группу, представления о ней постоянно меняются. И до сих пор продолжаются дебаты как о проблеме в целом, так и в отношении отдельных ее форм. К примеру, несмотря на накопленный весьма обширный объем знаний, в медицинской среде еще нет окончательного мнения по вопросу реальности существования чувствительности к глютену без целиакии (ЧГБЦ), возникновения кишечных и внекишечных проявлений, связанных с реакцией на употребление содержащих глютен продуктов людьми без целиакии или с аллергией на злаки [1]. В целом же современный взгляд на проблему наиболее удачно, на наш взгляд, отражает классификация побочных реакций на пищу и ее компоненты, представленная на рис. 1.

Более детально остановимся на механизмах формирования различных видов ПН. Среди всех не иммуноопосредованных реакций на пищевые продукты наиболее распространенной является непереносимость углеводов. Это является следствием возрастающего количества потребления углеводов в пищевом рационе. Национальные данные по обследованию населения в США показали, что в течение последних нескольких десятилетий потребление отдельных углеводов, в основном в виде добавленных сахаров, увеличилось почти на 900% [9]. Симптомы непереносимости углеводов в первую очередь связаны с дефицитом ферментов, транспортеров или перегрузкой транс-

портной системы, расположенной на щеточной каемке эпителия тонкого кишечника (рис. 2). Углеводы, которые не усваиваются в желудочно-кишечном тракте, приводят к выходу жидкости в просвет посредством осмотической силы, вызывая осмотическую диарею. Кроме того, углеводы, которые не всосались, ферментируются микрофлорой кишечника с образованием газа. Все эти механизмы отвечают за формирование клинических симптомов, таких как вздутие, боль в области живота без четкой локализации, метеоризм, тошнота, повышение перистальтики кишечника и диарея [2,10–14]. Внекишечные симптомы, такие как головная боль, головокружение, ухудшение памяти и вялость, были описаны у менее 20% пациентов с непереносимостью углеводов [15,16]. Эти системные симптомы могут быть результатом действия токсичных метаболитов, образовавшихся в результате ферментации сахаров бактериями ободочной кишки.

Как уже говорилось ранее, еще одним распространенным, хотя и спорным, вариантом ПН является чувствительность к глютену без целиакии (ЧГБЦ). В последние годы стало формироваться понимание возможных механизмов реализации подобного состояния. В первую очередь они касаются действия ингибиторов трипсина и амилазы, содержащихся в пшенице (ИТА). Ингибиторы трипсина и амилазы являются белками растительного происхождения, которые ингибируют ферменты мучных червей и войлочников, содержащихся в пшенице. Также ИТА принимают участие в обменных

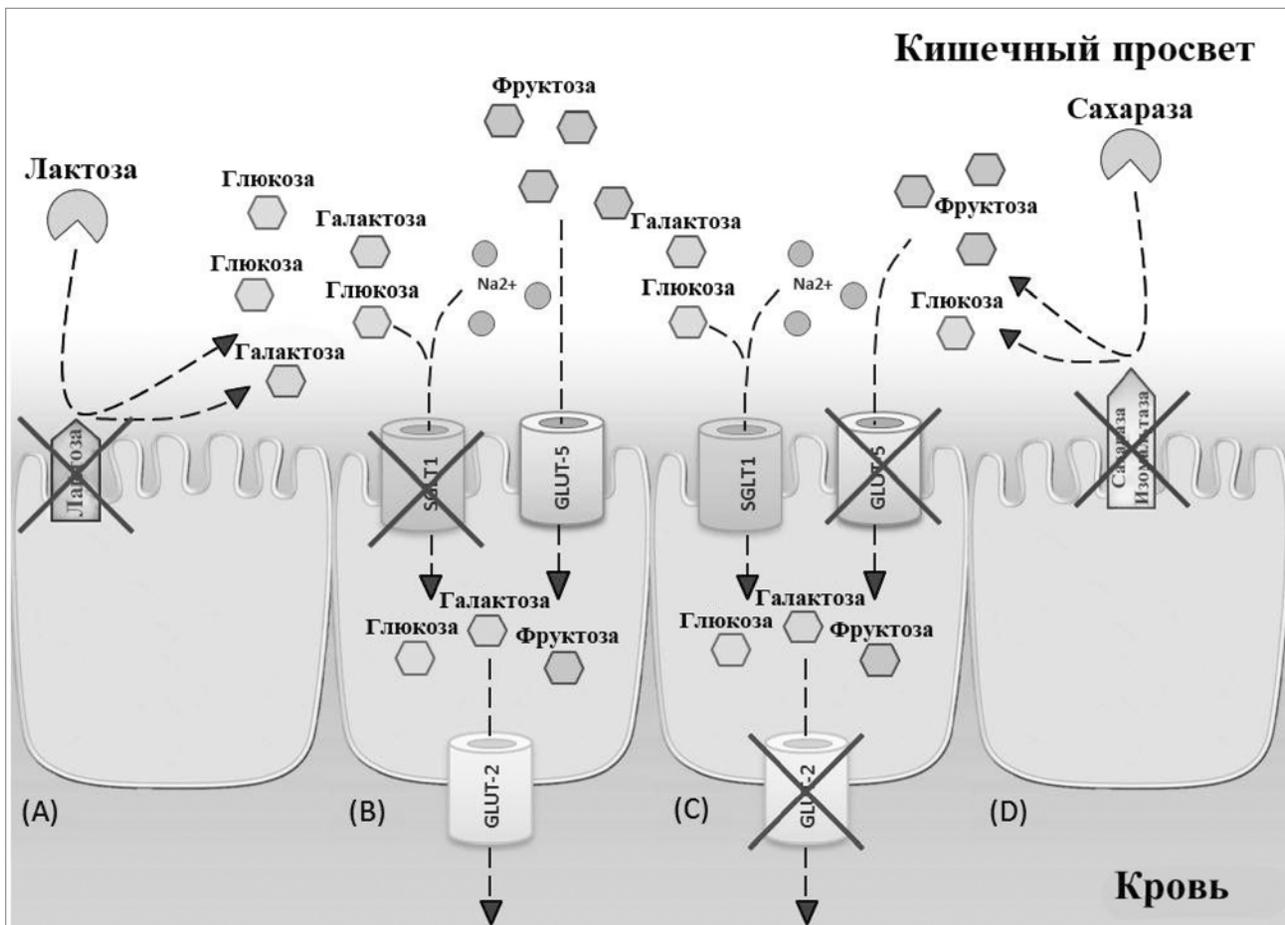


Рис. 2. Механизмы формирования основных вариантов непереносимости углеводов: а) непереносимость лактозы из-за дефицита фермента лактазы; в) глюкозо-галактозная мальабсорбция вследствие генетического дефекта в SGLT1; с) мальабсорбция фруктозы в связи с дозозависимой перегрузкой транспортеров; d) мальабсорбция сахароз вследствие генетического дефекта в сахароз-изомальтазной деятельности

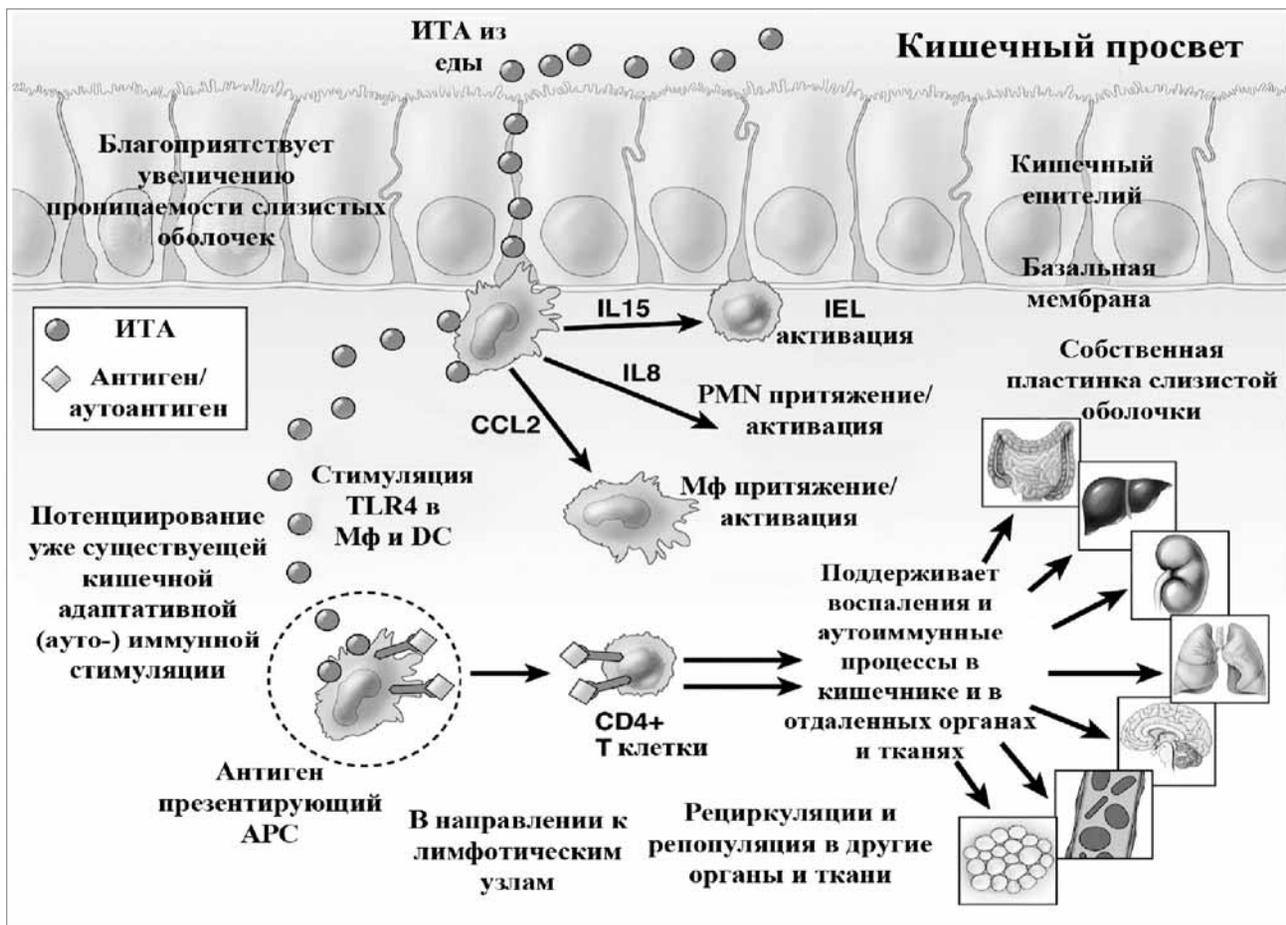


Рис. 3. Механизм индукции иммунореактивности ИТА

процессах при созревании семян и варьируют среди культурных сортов. Эти изменения влияют на экспрессию белка, его доступность и экстрагируемость [15,16]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что ИТА индуцируют иммунную реакцию с участием моноцитов, макрофагов, и дендритных клеток с активацией комплекса TLR4. У мышей, которых кормили продуктами, содержащими ИТА, было отмечено повышение высвобождения кишечных и системных цитокинов, ИЛ8, ФНО-а и ССЛ-2 в течение 2–12 часов. Изучение образцов биопсий у пациентов с целиакией показало, что ИТА увеличивают глютен-специфичную Т-клеточную реакцию [49].

Таким образом, ИТА могут быть индукторами врожденного иммунитета у пациентов с целиакией или ЧГБЦ. Важно отметить, что ИТА присутствуют в глютене и устойчивы к протеолизу, к примеру, желудочным соком и кишечными протеазами пепсином и трипсином, сохраняя при этом способность к активированию TLR4 во время попадания в ротовую полость и прохождения по кишечному тракту. Их устойчивость к протеазам может быть обусловлена вторичной компактной структурой, поддерживаемой внутрицепочечными дисульфидными связями [50]

Концентрация ИТА составляет примерно от 2 до 4% от общего белка в пшенице (с концентрацией глютена от 80–90%) [52]. Таким образом, взрослый человек, потребляющий в среднем 250 г пшеничной муки в день, будет съедать 0,5–1,0 г ИТА.

Следует отметить, что современная гексаплоидная пшеница содержит ИТА, активность которых может быть гораздо выше, чем в других видах пшеницы, что примерно

в два раза превышает активность старых гексаплоидных видов.

Анализируя другие причины и механизмы формирования пищевой непереносимости, мы видим, что после того, как пища проходит через кишечную стенку, она попадает в портальный кровоток, затем проходит печень. Токсические компоненты преобразуются в ней в два этапа: трансформация и затем конъюгация с другими молекулами, что делает возможным выведение токсинов из организма. Вещества, которые прошли первый этап, называются промежуточными токсинами, и они могут быть более опасными для организма, чем оригинальный токсин. Если второй этап не может поддержать первый должным образом, то некоторые из промежуточных токсинов попадают в основной кровоток. Здесь их атакуют клетки иммунной системы, что приводит к эффектам, опосредованным свободными радикалами. Три основных фактора, способствующих этому процессу:

1. **Генетическая предрасположенность к реакции на определенное вещество, содержащееся в пище.** Генетическая детерминация отчасти может быть обусловлена регионом обитания человека. В сравнении с европейцами, у японцев меньше алкогольдегидрогеназы. Таким образом, лица, генетические корни которых из Японии, пьянеют быстрее и остаются в состоянии интоксикации дольше, чем их европейские антиподы, у которых тот же вес и рост, и которые выпили такое же количество алкоголя. Подобным образом значительная часть человечества с возрастом утрачивает возможность переносить лактозу. Выходцы из Америки, Африки и Азии в большей мере, чем северные европейцы, предрасположены к лактазной недостаточности

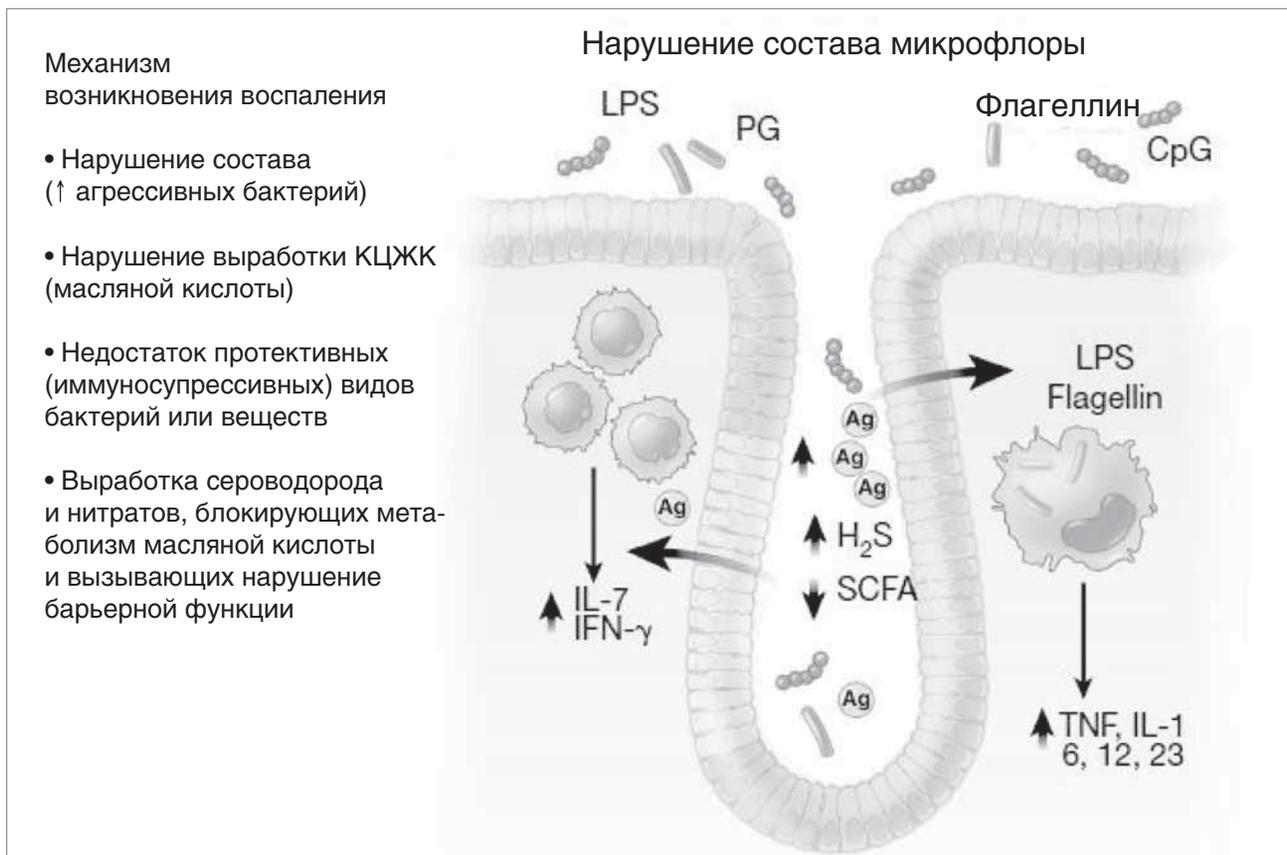


Рис. 4. Механизмы, за счет которых дисбиоз (нарушение состава или функции микрофлоры) может приводить к развитию хронического воспаления и синдрома повышенной проницаемости кишечника

сти. В январе 2002 года Dr. Leena Peltonen, генетик из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, с сотрудниками выделили ген, который является причиной непереносимости лактозы, которую имеют 30–50 миллионов американцев, преимущественно выходцы из Африки и Азии. Dr. Peltonen говорит: «Мы считаем, что вариант, который мы идентифицировали у пациентов, является оригинальной формой гена, которая мутировала в случае переносимости молока, когда в древности люди стали заниматься молочным скотоводством. В холодном климате, где зимой невозможно собирать зерновые, генная мутация позволила взрослым усваивать молоко и способствовала их выживанию. Выжившие люди передали этот ген своим потомкам. 10–12 тысяч лет назад человечество начало вести молочное хозяйство (коровы, козы), с этого времени стали происходить мутации, делающие людей толерантными к лактозе».

2. Замедление или недостаточность механизмов детоксикации приводит к неполноценной элиминации токсинов, которые затем взаимодействуют с иммунными клетками. В некоторых случаях отдельные механизмы детоксикации могут быть перегружены в связи с избыточным поступлением токсинов. Это может случиться, если имеется дефицит какого-либо детоксикационного фермента. Нехватка его затрудняет детоксикацию точно так же, как дефицит пищеварительного фермента делает затруднительным или невозможным переваривание определенного вещества, например недостаточность лактазы приводит к неухоению лактозы (молочного сахара). Многим детоксикационным ферментам требуются кофакторы — микронутриенты, такие как витамины и минералы. Однако сельскохозяйственная практика приводит к истощению

природных запасов минералов в почве. А если их нет в земле, то их не будет и в пище.

Таким образом, современная диета состоит преимущественно из преобразованных и ненатуральных продуктов, способствующих пищевой непереносимости двумя путями: в организм поступает больше ненатуральных и чужеродных веществ, и пища не обеспечивает адекватного уровня нутриентов, необходимого для нормальной детоксикационной функции печени. Иногда большая доза чужеродных химических веществ настолько перегружает детоксикационные механизмы, что формируется чувствительность к новым продуктам, которые содержат близкие по химическому составу компоненты. Первичное вещество, вызвавшее чувствительность, называется индуктором. Последующая реактивность организма на химически родственное вещество называется распространением (spreading).

3. Чрезмерная проницаемость кишечной стенки (синдром негерметичного кишечника), которая может быть вызвана множеством факторов, включая раздражение, дисбиоз (возможно, вызванный употреблением антибиотиков), аллергические реакции, прямо поражающие кишечник, и дефицит определенного типа защитного комплекса антител, называемых IgA. На фоне стресса надпочечники продуцируют больше кортизола, избыток которого может вызвать как гиперпроницаемость кишечной стенки, так и дефицит секреторного IgA. Таким образом, стресс, при котором увеличивается уровень кортизола, может содействовать развитию пищевой чувствительности. Стресс также ослабляет иммунную систему другими путями. Независимо от причины, через кишечный барьер могут проникать более крупные части-

цы пищи, в отношении которых процесс пищеварения не полностью завершен, благодаря чему они в большей мере активируют иммунную систему, чем полноценно переработанные продукты.

Сегодня активно обсуждается роль дисбиоза кишечника в качестве как самостоятельного, так и потенцирующего фактора формирования синдрома негерметичного кишечника. Дисбиоз может вызывать воспаление кишечника и его повышенную проницаемость за счет различных механизмов (рис. 4).

Нарушение продукции масляной кислоты и других короткоцепочечных жирных кислот приводит к глубоким изменениям функции эпителия и барьерных свойств слизистой оболочки.

Анаэробные бактерии могут вырабатывать окись азота и сероводород из азота и серы пищи соответственно [32]. Оба этих вещества способны блокировать β -окисление масляной кислоты и нарушать синтез липидов и белков эпителиоцитами толстой кишки, что может приводить к повреждению слизистой оболочки и нарушению ее проницаемости. Это повреждение слизистой оболочки затем может приводить к транслокации бактерий и активации иммунных клеток собственной оболочки, в особенности атипичных натуральных киллерных (НК) Т-клеток, вырабатывающих IL-13, которые, предположительно, опосредуют развитие воспаления [33]. Кишечные бактерии также могут вырабатывать активные формы кислорода, способные вызывать повреждение тканей, в особенности у лиц с нарушением деградации метаболитов кислорода. Наконец, аномальные реакции эндосомального стресса, вызванные полиморфизмом гена ХВР1, могут также индуцировать повреждение эпителия [34].

Все это, на наш взгляд, представляет особый интерес, поскольку является потенциально модифицируемым за счет использования, в том числе, и пробиотиков. В частности, речь идет об использовании самоэлиминирующихся антагонистов патогенной бактериальной флоры. Яркий

представитель данной группы препаратов — Биоспорин, который в своем составе содержит спорообразующие бактерии *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*. Эти бактерии вырабатывают дипиколиновую кислоту, которая обуславливает изменения рН кишечника в кислую сторону и, тем самым, создает неблагоприятные условия для патогенной микрофлоры. Секреция антибиотикоподобных веществ и бактериоцинов (полимиксины, бацитрацин, тиротрициновый комплекс, грамицидин С, субтилин, эдеин, микробацилин), эффективных по отношению более чем к 90 различным патогенным штаммам (в том числе к основным возбудителям острых кишечных инфекций (*Salmonella*, *Shigella*, энтеро-патогенных *E.coli*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Candida*), приводит к подавлению роста и размножения условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике. Помимо этого бактерии синтезируют комплексы ферментов, которые стимулируют и регулируют пищеварение и способствуют лучшему усвоению пищи, аминоксилот, а также стимулируют защитные реакции макроорганизма.

Таким образом, несмотря на то, что механизм действия подобных препаратов на молекулярном уровне еще недостаточно изучен, Биоспорин может действовать множеством способов, в том числе:

- 1) в полости кишечника путем прямого взаимодействия с комплексной экосистемой микробиома кишечника, препятствуя росту или выживанию патогенных микроорганизмов в полости кишечника. Он также может оказывать непосредственное метаболическое воздействие на кишечник, повышая его ферментативную активность;
- 2) путем взаимодействия со слизистой оболочкой кишечника и эпителием, в том числе оказывать барьерное воздействие, влиять на пищеварительные процессы, слизистую иммунную систему, а также энтерическую нервную систему;
- 3) посылая носителю сигналы за пределы кишечника к печени, системной иммунной системе и прочим органам.

Список литературы находится в редакции

Застосування самоелімінуючих антагоністів патогенної бактеріальної флори у комплексній терапії харчової непереносимості

А.А. Мартинчук

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Патологічні реакції на їжу у дорослих і дітей (харчова непереносимість) є сьогодні актуальною проблемою, тому що сучасна дієта переважно складається з перетворених і ненатуральних продуктів. У статті детально розглянуто причини і механізми формування різних видів харчової непереносимості. Серед причин патологічної реакції на їжу розглядається дисбіоз кишечника, у лікуванні якого у дорослих і дітей сьогодні успішно застосовуються самоелімінуючі антагоністи патогенної бактеріальної флори. Яскравий представник даної групи препаратів — «Биоспорин», що містить споротвірні бактерії *Bacillus subtilis* і *Bacillus licheniformis*.

Ключові слова: харчова непереносимість, дисбіоз кишечника, самоелімінуючі антагоністи патогенної бактеріальної флори, Биоспорин.

Application of antagonists of pathogenic bacterial flora during the complex treatment of food intolerance

A.A. Martynchuk

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The problem of adverse reactions to food in children and adults (food intolerance) is one of the urgent questions for today, because the modern diet consists mainly of converted and non-natural products. In the article the causes and mechanisms of formation of different kinds of food intolerance were discussed in details. One of the reasons for abnormal reaction to food considered to be intestinal dysbiosis. For today for the treatment of intestinal dysbiosis of adults and children successfully used self-eliminated antagonists of pathogenic bacterial flora. Bright representative of this group of preparations is «Biosporin», containing the spore-forming bacteria *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis*.

Key words: food intolerance, intestinal dysbiosis, self-eliminated antagonists of pathogenic bacterial flora, Biosporin.

Сведения об авторах:

Мартинчук Александр Аркадьевич — к. мед. н., ассистент каф. терапии Национального медицинского университета им. А. Богомольца. Врач-гастроэнтеролог, диетолог «Центра здорового питания» Украинского научно-исследовательского института питания.

Статья поступила в редакцию 23.05.2016 г.