



Г. А. Анохіна

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, Київ

## Синдром підвищеної кишкової проникності: акцент на мікробіоту

Наведено дані літератури щодо синдрому підвищеної кишкової проникності, ролі порушень кишкової мікробіоти в розвитку підвищеної кишкової проникності та впливу на розвиток захворювань кишечника, печінки, серцево-судинної і нервової системи, метаболічних порушень, особливостей дієтичної корекції та застосування пробіотиків.

**Ключові слова:** підвищена кишкова проникність, мікробіота, пробіотики, «Лінекс®».

Слизовий шар кишечника — ефективний бар'єр на шляху чужорідних речовин, які надходять з їжею, та продуктів життєдіяльності мікробіоти. До складу кишкового бар'єра входить зовнішній шар слизу, поверхневий епітелій кишкової стінки, клітини вродженої і адаптивної імунної системи. Перший шар (зовнішній) представлений шаром слизу, що вкриває епітеліальні клітини та містить муцин, який виробляє слизова оболонка, антибактеріальні продукти (лактоферин, дефенсин, лізоцим, бактеріоцини тощо), котрі продукують кишкова мікробіота та спеціальні клітини слизової оболонки — клітини Панета і М-клітини. Другим компонентом кишкового бар'єра є поверхневий епітелій кишкової стінки. Ентероцити з'єднані за допомогою сполучних комплексів, які складаються зі щільних контактів, десмосом і щілинних контактів, котрі утворюють бар'єр, який регулює транспорт молекул. Антигени з великим діаметром не можуть проникнути крізь мембрану щіткової облямівки. Їх абсорбція здійснюється крізь міжклітинні канали, а також за допомогою ендцитозу. Третій компонент бар'єра представлений клітинами імунної системи [3, 24, 57, 61, 67, 83, 94, 96, 106].

Експериментальні та клінічні роботи показали, що кишкова мікробіота впливає на функціонування всіх компонентів кишкового бар'єра, зокрема склад муцину, відкриття та закриття міжклітинних щілин. Мікробіота кишечника сприяє нормальній функції кишкового бар'єра за раху-

нок зміцнення міжклітинних з'єднань, збільшення синтезу муцину, посилення процесів регенерації епітелію. Зміни кишкового мікробіому супроводжуються підвищеним синтезом зонуліну — білка, який відкриває міжклітинні з'єднання, що спричиняє надходження макромолекул, на котрі реагує імунна система, на яку багатий кишечник. В результаті імунних реакцій утворюються антитіла, які спричиняють запалення в різних органах і тканинах [3, 7, 9, 22, 69, 76, 90].

**Першим органом**, який страждає при підвищеній кишкочовій проникності (ПКП), є кишечник. Для хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК) характерна висока частота порушень кишкової мікробіоти, непереносності деяких продуктів харчування, зниження активності ферменту глутамінсинтетази, що призводить до зменшення в кишечнику глутаміну, який є основним джерелом енергії для швидкого поділу клітин слизової оболонки кишечника. Виснаження пулу глутаміну спричиняє збільшення проникності епітеліального шару та порушення психоемоційного стану. При всіх ураженнях кишечника збільшується кількість деяких видів умовно-патогенних та патогенних бактерій, котрі харчуються олігосахаридами муцинів, що порушує цілісність слизового бар'єра, підвищує доступ до епітеліальних клітин для небажаних бактерій, які пошкоджують їх, спричиняє запальну реакцію [7, 24, 57, 61, 67, 80, 83, 94].

У хворих, які страждають на запальні захворювання кишечника (ЗЗК), відзначено зменшення вмісту в кишечнику *Firmicutes* і *Bacteroi-*

*des*, які є основними продуцентами коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), необхідних для слизового бар'єра, щільних контактів, енергозабезпечення колоноцитів та регуляції імунної відповіді [2, 57, 61, 67, 96, 106].

Хвороба Крона (ХК) і неспецифічний виразковий коліт (НВК) безпосередньо пов'язані зі зменшенням різноманітності мікробіоти [92, 93]. Подібно до того, що спостерігається при гострих інфекціях слизової оболонки, при ЗЗК має місце розростання протеобактерій, найчастіше — сімейства *Enterobacteriaceae*, здатних до адгезії за рахунок наявності у них виростів ниткоподібної форми, розташованих на полюсах бактеріальної клітини, що полегшує проникнення мікроорганізмів у слизові оболонки. Інтегрини цих бактерій володіють властивістю взаємодіяти з матриксними білками та «приклеюватися» до клітин-мішеней господаря, пошкоджуючи їх. Порушення імунної системи при ЗЗК формуються внаслідок збільшення опортуністичних бактерій, що стимулює запалення та зменшення ферментуючих бактерій, які виробляють метаболіти, важливі для імунорегуляції [24, 57, 58, 72, 84].

Виявлено значні зміни в складі мікробіоти у пацієнтів з високим генетичним ризиком розвитку ХК, які полягали у зменшенні популяції *Roseburia*, котрі відповідають за перетворення коротколанцюгових жирних кислот, зокрема ацетату, на бутират [92]. Дослідження показали, що можна передбачити індекс майбутньої активності ХК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index Calculator (PCDAI)) за кількістю мікроорганізмів, асоційованих з ХК (*Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium* та *Haemophilus*) [92, 93]. Установлено обернено пропорційну залежність між кількістю бактерій роду *Enterobacteriaceae* та індексом тяжкості захворювання в перспективі, а також прямо пропорційну кореляцію між кількістю *Fusobacterium*, *Haemophilus*, індексом PCDAI та прогнозом перебігу захворювання. На основі аналізу геному бактерій у пацієнтів з ХК, S. Huttenhower зі співавт. згрупували локуси генів бактерій, асоційованих із ЗЗК, в групі за участю в патогенезі захворювання. У мікробіоти виявлено гени, які регулюють розвиток інтестинального бар'єра, антимікробну активність, автофагію, функцію келихоподібних клітин, утворення активних форм кисню тощо [22, 67, 69, 76, 90]. При дослідженні кишкової мікробіоти у пацієнтів з НВК встановлено збільшення чисельності бактерій з роду *Bacteroides* і зменшення популяції *Roseburia* з типу *Firmicutes*. Наявність ПКП у хворих на ЗЗК унаслідок підсиленої інвазії антигенами слизової оболонки кишечника спричи-

няє активацію імунної системи і запускає ураження, зокрема автоімунне, не лише кишечника, а й інших органів [48, 53, 54, 67, 76, 99].

Одним із перших органів, на який припадає вантаж різноманітних порушень, зумовлених ПКП, є печінка, в яку надходить велика кількість різноманітних речовин, починаючи від нижніх вен стравоходу і до верхніх гемороїдальних вен. ПКП завжди супроводжується збільшенням надходження в печінку токсичних метаболітів, зокрема ендogenous етанолу, який утворюється в результаті підвищеного бродіння [8, 15–17, 38]. Особливе значення цей механізм ураження печінки має для дітей. У роботі L. Zhu зі співавт. по 16S рРНК-секвенуванню у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) виявлено підвищення чисельності *Escherichia coli*, що супроводжувалось збільшенням концентрації етанолу в крові. Авторами встановлено, що 1 г *E. coli* продукує 0,8 г етанолу [16].

Рандомізоване контрольоване дослідження з участю 20 оградних дітей з НАЖБП показало, що прийом протягом 8 тиж пробіотиків, які містять *Lactobacillus*, значно знижує активність аланінамінотрансферази (з нормалізацією в 80 % випадків) [27]. Підвищене утворення ендogenous етанолу спричиняє набряк та гіперемію слизової оболонки кишечника, що збільшує його надходження в печінку. Підвищення вмісту бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС) у крові, яка відтікає від кишки, призводить до активації Toll-подібних рецепторів-4 (TLR-4) і підвищення синтезу фактора некрозу пухлин (ФНП), який запускає запалення тканини печінки [38, 59]. Дослідження у пацієнтів з НАЖБП виявили кореляцію між вираженістю ПКП та активністю стеатогепатиту [16, 17, 28]. Можна зробити висновок, що наявність кишкового дисбіозу у хворих на НАЖХП ставить під сумнів, що ми маємо справу з неалкогольним ураженням печінки, ймовірно, до метаболітних порушень приєднується небажаний вплив ендogenous етанолу.

Підсилена протеолітична ферментація при кишковому дисбіозі зумовлює утворення потенційно токсичних субстанцій, таких як аміак, аміни, фенол та індол, які збільшують навантаження на печінку з їх детоксикації. Добре відомий токсичний вплив бактеріальних метаболітів на печінку при цирозі печінки аж до розвитку порто-системної енцефалопатії [16, 37, 59]. При дисбіозі спостерігається підвищення гадходження в печінку через кров ворітної вени вільних жовчних кислот, які утворюються в результаті підсиленої їх декон'югації патогенними мікроорганізмами [15, 38].

Первинний склерозуючий холангіт та первинний біліарний цироз печінки, розвиток яких зумовлений Т-лімфоцитарною аутоімунною реакцією проти холангіоцитів, також асоційований з ПКП на тлі кишкового дисбіозу. За допомогою 16S рРНК-секвенування виявлено відносно зниження чисельності некультивованих бактерій з класу *Clostridiales* II, а також загальне зниження чисельності та різноманітності мікробіоти [38, 59].

### Вплив підвищеної кишкової проникності на системне запалення

Пошкодження захисного кишкового бар'єра та надходження із кишечника антигенів спричиняє реакцію імунних структур, які представлені клітинами вродженої і набутої імунної системи – Т-і В-лімфоцитами, еозинофілами, макрофагами, опасистими та дендритними клітинами [2, 3, 53, 54, 67]. Кишечник є першим органом, імунна система якого реагує на чужорідні антигени утворенням антитіл, які можуть спричинити запальні та аутоімунні реакції у віддалених органах і тканинах – суглобах, шкірі, щитоподібній залозі, інсулярному апараті підшлункової залози, мозку тощо. Так, синдром ПКП є причиною мігрені, дегенеративних захворювань мозку, аутоімунного тиреоїдиту, ураження печінки, артритів, цукрового діабету 1 типу тощо. ПКП призводить до тривалої запальної відповіді у пацієнтів з атеросклерозом, ожирінням, а бактеріальні ендотоксини, які виділяються, активують Toll-подібні рецептори, які розпізнають ЛПС бактерій, що призводить до активації імунної відповіді та розвитку інсулінорезистентності (ІР) [1, 10, 11, 15, 30, 34].

У плані розвитку метаболічного синдрому (МС) та кардіоваскулярних ускладнень кишкова мікробіота впливає на кілька важливих процесів: спричиняє запальну реакцію стінки судин та ендотеліальну дисфункцію, порушення метаболізму, ендокринні впливи, синтез речовин, які є незалежними чинниками ризику кардіоваскулярних ускладнень. Мікробіота включає переважання різних харчових інгредієнтів і синтез нових речовин, які впливають на метаболізм макроорганізму в цілому. Кишкова мікробіота із рослинних полісахаридів синтезує КЛЖК – ацетат, бутират і пропіонат, які використовуються як джерела енергії іншими органами та тканинами [7, 9, 11, 22, 69, 76, 90].

Кишкова мікробіота впливає на обидві ланки енергетичного балансу організму: отримання енергії з їжі та створення запасів енергії. При обстеженні пацієнтів з ожирінням виявлено, що їх кишкова мікробіота відрізняється від мікробіоти осіб без ожиріння. У пацієнтів з ожирінням час-

то відзначають переважання *Firmicutes* над *Bacteroidetes* [11, 12, 33, 34]. Синтезовані бактеріями гормони є селективними системами рецепторів хазяїна та спричиняють різноманітні біологічні реакції. Вони взаємодіють з ендокринною системою господаря, змінюючи класичні гормональні реакції на кортизол, грелін, лептин, глюкагоноподібний пептид 1 і пептид YY [25, 39, 73].

Серед біологічно активних речовин, які мають безпосереднє відношення до кардіоваскулярної патології, виділяють триметиламін, який утворюється в кишечнику із червоного м'яса, холіну, бетаїну, карнітину, в печінці перетворюється на триметиламін-N-оксид (ТМАО). Підвищення вмісту в крові ТМАО вважають незалежним чинником розвитку кардіоваскулярної патології. Спостереження протягом 3 років 4007 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), серед яких була група осіб із підвищеним рівнем ТМАО, виявило підвищення смертності, частоти інфаркту міокарда або мозкового інсульту. Жоден із традиційних чинників ризику розвитку атеросклерозу або ІХС не зменшує значущість ТМАО як предиктора кардіоваскулярного ризику. Це стосується всіх груп у популяції, навіть тих, які традиційно зараховують до групи низького ризику (особи віком до 65 років, тих, хто не палить, з рівнем ліпопротеїнів низької густини < 70 мг/дл, нормальним рівнем у плазмі крові інших ліпідних фракцій і артеріального тиску. Навіть у пацієнтів з легкою формою ІХС (ступінь коронарного стенозу < 50% за даними ангіографічного дослідження), високий рівень ТМАО подвоював ризик розвитку інфаркту міокарда, мозкового інсульту або смертності [1, 5, 6, 47, 68, 77, 102, 105].

### Підвищена кишкова проникність та захворювання нервової системи

Харчовою поведінкою людини керують нейрорептиди, велика кількість яких синтезується в кишечнику. Гормони та нейромедіатори, котрі виділяються з кишечника, спрямовують сигнали в мозок безпосередньо або через вегетативні нейрони. Виявлено, що на надходження триптофану, який є джерелом для синтезу серотоніну, впливає мікробіота. При дисбіозі може відбуватись інтенсивне використання триптофану протеолітичними мікроорганізмами, що призводить до дефіциту триптофану в крові та зменшення його надходження крізь гематоенцефалічний бар'єр. Зменшення вмісту триптофану в мозку спричиняє розвиток депресії та безсоння. Відомо, що серотонін є джерелом для синтезу мелатоніну – нічного нейромедіатора. В кишечнику

синтезується близько 85 % серотоніну в організмі людини. Кишечник використовує до 95 % глутаміну — важливого збудливого нейромедіатора центральної нервової системи, який є джерелом синтезу  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) — основного гальмівного нейромедіатора, який створює відчуття спокою та комфорту. ГАМК, синтезований у кишечнику, входить до загальноного пулу ГАМК [21, 36, 37, 39, 73, 95].

На обмін глутаміну та ГАМК значний вплив чинить кишкова мікробіота. Показано, що біфідобактерії змінюють експресію мРНК рецепторів ГАМК та знижують рівень одного із важливих гормонів стресу — кортизолу в сироватці крові. Пробиотики забезпечують нейропротекторну роль, запобігаючи синаптичній дисфункції, спричиненій стресом, між нейронами [49, 95, 100].

Дослідження показують, що дебют хвороби Паркінсона (ХП) у деяких пацієнтів починається з гастроінтестинальних симптомів, найчастіше — із запору за багато років до появи неврологічної моторної симптоматики [54]. Секвенування 16S рРНК генів фекальної мікрофлори у хворих із ХП виявило зменшення представництва *Prevotellaceae* і збільшення — *Lactobacillaceae*, *Bradyrhizobiaceae* і *Clostridiales*. Аналіз відносної кількості цих сімейств з урахуванням ступеня вираженості констипації за шкалою Векснера сприяв виявленню біомаркерів з чутливістю 66,7 % і специфічністю 90,3 %. При функціональній оцінці мікробіому дослідники роблять акцент на збільшенні відносного представництва генів метаболізму ксенобіотиків, особливо пестицидів і гербіцидів. Відомо, що зазначені ксенобіотики при потрапленні в організм збільшують ризик розвитку ХП і запускають загибель дофамінергічних клітин у тварин [54, 64, 74, 97].

Збільшення в кишечнику популяції *Cyanobacteria* ініціює нейродегенеративні процеси нервової системи. Зазначені бактерії здатні продукувати амілоїд, який може проникати крізь кишкову стінку, що призводить до накопичення амілоїду А $\beta$  та лежить в основі патогенезу хвороби Альцгеймера [39, 56, 63, 65].

На підставі результатів 7 досліджень припускають, що продукти метаболізму бактерій при ПКП можуть відігравати роль біомаркерів у ранній діагностиці аутизму, що має значення для раннього терапевтичного втручання і вибору лікування [51, 52]. Діти, народжені шляхом кесаревого розтину, мають в кишечнику збільшену кількість *C. difficile* і знижену — *Bifidobacteria* і *Bacteroides* порівняно з вагінально народженими пацієнтами. Продукти життєдіяльності *C. difficile*-інфекції асоційовані з випадками ши-

зофренії та аутизму [46]. Концентрація продукту метаболізму роду *Clostridium* з кишечника була збільшена в сечі у пацієнтів з гострим психотичним нападом шизофренії [46]. Визначення концентрації IgM та IgA до ЛПС грамнегативних бактерій у 112 пацієнтів з депресією виявило їх підвищення, що свідчить про значення бактеріальної транслокації крізь стінку кишки в патогенезі депресії [100].

При лікуванні хворих на ПКП необхідно максимально виключити чинники, які спричиняють порушення кишкового бар'єра, насамперед целіакію, дисахарозну ферментопатію, зменшити в раціоні продукти, багаті на глютен, трансжири, фруктани, грубу клітковину, молоко, казеїн та непереносні продукти. Обов'язковим компонентом лікування синдрому ПКП є корекція кишкової мікробіоти шляхом призначення пробіотиків [35, 38, 43—45]. Використання пробіотиків ґрунтується на даних досліджень про те, що застосування препаратів, які містять «корисні» мікроорганізми, пригнічує патогенні штами бактерій, поліпшує стан муцинового захисного кишкового бар'єра, позитивно впливає на імунну систему, зменшує проникність кишечника, ендотоксемію [18, 30, 70, 87, 88, 98]. До відомих пробіотиків, які відповідають усім зазначеним вимогам, належать «Лінекс<sup>®</sup>» та «Лінекс Форте<sup>®</sup>». Капсули «Лінекс Форте<sup>®</sup>» містять *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) та *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12). В 1 капсулі препарату міститься 2 млрд ліофілізованих бактерій (по 1 млрд кожного штаму). Обидві молочнокислі бактерії є складовими нормальної кишкової мікрофлори людини. Стійкість *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* до соляної кислоти та жовчі зумовлює високий ступінь виживання цих штамів при проходженні крізь шлунок і дванадцятипалу кишку. Зазначені штами молочнокислих бактерій є основними представниками мікробіоти людини, які збільшують популяцію корисних мікроорганізмів та нормалізують склад мікробіому кишечника [29, 35, 38, 43—45, 70, 71]. Ці штами пройшли фенотипову і генотипову ідентифікацію (мають «паспорт» штаму). Перевагою препарату «Лінекс Форте<sup>®</sup>» є його висока безпечність. Штами бактерій LA-5 і BB-12 мають статус GRAS (загальноновизнані безпечні препарати).

Аналіз літератури показав, що порушення кишкової мікробіоти призводить до розвитку ПКП, що негативно впливає на весь організм людини, шляхом дії великої кількості антигенів, біологічно активних сполук, метаболітів, які спричиняють низку імунних порушень, ендотоксемію, хронічне системне імунне запалення,

ураження всіх органів і систем, запускають автоімунні процеси, впливають на психоемоційний стан. З огляду на важливі функції мікрофлори організму, безсумнівним є необхідність підтримання її нормального складу з перших

хвилин життя людини, а також раціональне лікування її порушень шляхом поповнення депо найчисленнішої групи корисних для людини представників мікробіоти, якими є лакто- та біфідумбактерії.

*Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я 4-50-ЛИН-ОТС-0818  
Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Сандоз Україна».*

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу.

**Г. А. Анохіна**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

## Синдром підвищеної кишечної проникності: акцент на мікробіоту

Приведены данные литературы о синдроме повышенной кишечной проницаемости, роли нарушений кишечной микробиоты в развитии повышенной кишечной проницаемости и влияние на развитие заболеваний кишечника, печени, сердечно-сосудистой и нервной системы, метаболических нарушениях, особенностях диетической коррекции и применении пробиотиков.

**Ключевые слова:** повышенная кишечная проницаемость, микробиота, пробиотики, «Линекс®».

**G. A. Anokhina**

P. L. Shupik National Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## The syndrome of increased intestinal permeability: a focus on microbiota

The literature data have been presented regarding the syndrome of increased intestinal permeability, the role of intestinal dysbiosis in the development of the increased intestinal permeability and its effects on the development of intestinal, hepatic, cardiovascular diseases, metabolic and nervous disorders, as well as peculiarities of dietary correction and the use of probiotics.

**Key words:** increased intestinal permeability, microbiota, probiotics, *Linex*.




---

### Контактна інформація

Анохіна Галина Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри  
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

*Стаття надійшла до редакції 3 серпня 2018 р.*