

Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции

Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова, О. С. Шифрин,
А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет»
им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and treatment options

Ye. A. Poluektova, S. Yu. Kuchumova, O. S. Shifrin, A. A. Sheptulin, V. T. Ivashkin

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution
of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»
Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation*

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных изучению изменений качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и возможностям его коррекции с применением пре-, про-, и симбиотических препаратов.

Основные положения. В последние годы появляется все больше сведений, свидетельствующих о нарушении качественного и количественного состава кишечной микрофлоры в сочетании с воспалительными изменениями низкой степени активности слизистой оболочки толстой кишки у больных с СРК, что позволило пересмотреть стандартные представления о патогенезе данного функционального расстройства. Препараты, восстанавливающие баланс кишечной микрофлоры, эффективны для купирования симптомов рассматриваемого заболевания.

Заключение. Анализ информации, касающейся нарушения качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у больных с СРК, механиз-

The aim of review. To analyse of publications on qualitative and quantitative changes in pattern of intestinal microflora in patients with *irritable bowel syndrome* (IBS) and options of its treatment by pre-, pro-, and symbiotic drugs.

Key points. In the last years more and more data appear on changes in qualitative and quantitative spectrum of intestinal microflora in combination to low degree inflammation of colonic mucosa at IBS that allowed to reconsider standard concepts on pathogenesis of this functional disorder. Agents restoring intestinal microflora balance are effective for symptom relief of this disease.

Conclusion. The analysis of the information concerning disorder of qualitative and quantitative structure of intestinal microflora at IBS, mechanisms of action of pre-, pro- and synbiotics, allows to expand essentially treatment options of this disease.

Key words: irritable bowel syndrome, pathogenesis, imbalance of intestinal microflora, probiotics, prebiotics, synbiotics.

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Yelena A — MD, leading research associate of Scientific Research Department of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

мов действия пре-, про- и синбиотиков, позволяет существенно расширить возможности лечения данного заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, нарушение баланса кишечной микрофлоры, пробиотики, пребиотики, синбиотики.

В последние годы существенно возрос интерес к изучению кишечной микрофлоры и ее влиянию на организм человека. Благодаря появлению принципиально новых направлений в изучении микробных популяций, в том числе молекулярно-генетических методов исследования, были пересмотрены стандартные представления о патогенезе как воспалительных, так и функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), к которым относится, в частности, *синдром раздраженного кишечника* (СРК) [18, 42].

СРК определяется как комплекс функциональных нарушений, включающий в себя боли в животе, которые уменьшаются после акта дефекации, сопровождаются изменением частоты и консистенции стула и отмечаются не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев (Римские критерии III) [29].

Согласно современным представлениям, СРК рассматривается как биопсихосоциальное заболевание [16]. В его формировании принимают участие психологические, социальные и биологические факторы, совокупное влияние которых приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, нарушению моторики кишки и замедлению прохождения газов по кишке, что манифестирует симптомами заболевания (боль в животе, метеоризм, нарушения стула).

В последние годы на основании проведенных исследований накоплено большое количество информации относительно биологических изменений, вносящих свой вклад в формирование симптомов СРК. Например, доказано повышение проницаемости кишечной стенки за счет нарушения синтеза белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами; изменение экспрессии сигнальных рецепторов, осуществляющих взаимодействие организма хозяина с бактериальными клетками; нарушение цитокинового профиля в сторону повышения экспрессии провоспалительных цитокинов; наличие неспецифического воспаления в стенке кишки, а также изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [5–7, 29, 30, 38].

Изменение кишечного микробиома в настоящее время считается одним из ключевых факторов, который в сочетании с имеющимися биологиче-

скими изменениями в кишечной стенке приводит к формированию симптомов заболевания, в связи с чем изучению микрофлоры ЖКТ посвящается достаточно много исследований [40, 43, 49].

Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у здоровых лиц

Данные о составе кишечной микрофлоры и взаимоотношениях «кишечная микрофлора—организм человека» в большинстве исследований были получены при помощи метода секвенирования ДНК микробных клеток. На основании анализа результатов было определено, что общая биомасса живущих в организме микроорганизмов составляет от 1,5 до 3 кг, причем состав их меняется в зависимости от рациона питания, возраста субъекта и приема различных лекарственных средств (например, ингибиторов протонной помпы, антибактериальных препаратов) [15, 22, 25].

В полости рта доминирующее положение среди бактерий (до 60%) занимают стрептококки, также встречаются бактероиды, актиномицеты, фузобактерии и вейлонеллы, количество анаэробных бактерий в ней в 10 раз больше, чем аэробных [44]. Желудок и проксимальный отдел тонкой кишки, учитывая антимикробное действие соляной кислоты, содержат относительно небольшое количество бактерий (10^3 и 10^5 КОЕ/мл соответственно). В дистальном отделе подвздошной кишки находится переходная зона между микрофлорой тощей кишки, заселенной в основном факультативными анаэробами, и микрофлорой толстой кишки, колонизация которой бактериями может достигать 10^9 КОЕ/мл. В просвете толстой кишки в норме содержится большое количество микроорганизмов, представленных в главном образом бактериями (10^{14} – 10^{15} КОЕ в 1 г кишечного содержимого) [40], являющимися преимущественно облигатными анаэробами, такими как *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium*. Соотношение анаэробных и аэробных бактерий составляет 100–1000:1, что объясняется медленным транзитом содержимого и низким уровнем кислорода в этом сегменте кишки [44].

В 2012 г. были опубликованы первые результаты проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP), согласно которым

микробиота человека содержит более 10 000 различных видов микроорганизмов [22].

Расшифровка генома бактерий, населяющих ЖКТ, проводится также в рамках научной программы MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) Европейского консорциума. В проекте принимают участие представители 8 стран. У 124 испытуемых, среди которых оказались как здоровые добровольцы, так и пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника и ожирением, в общей сложности расшифровано уже более 3,3 миллиона генов микроорганизмов, что почти в 200 раз превышает геном человека [42].

В исследовании J. Тар и соавт. (2009), в которое были включены 17 здоровых добровольцев, в составе микробиоты кишечника было обнаружено 3180 микроорганизмов. Бактерии относились преимущественно к двум основным типам: *Firmicutes* (79,4%) и *Bacteroidetes* (16,9%); значительно меньшую часть составляли *Actinobacteria* (2,5%), *Proteobacteria* (1%) и *Verrumicrobia* (0,1%). Большинство представителей кишечной микрофлоры были индивидуальны для каждого из обследуемых, однако 2,1% из них (66 видов) обнаруживалось у 50% лиц, причем культивируемыми оказались только 24 вида [52].

М. J. Claesson и соавт. (2011) обследовали 161 добровольца в возрасте старше 65 лет (исследуемая группа) и 9 здоровых добровольцев 28–46 лет (группа контроля). Проводилось сравнение микробных сообществ в образцах кала методом секвенирования ДНК. У лиц старше 65 лет в 57% случаев преобладающим типом бактерий оказались *Bacteroidetes*, в контрольной группе — *Firmicutes* (51%) [9].

C. de Filippo и соавт. (2010) исследовали рацион европейских детей, богатый животными жирами, белками, легкоусваиваемыми углеводами, и рацион африканских детей, включавший в основном пищевые волокна и растительные углеводы. Авторы выявили зависимость кишечной микрофлоры от характера питания. В группах отмечалось достоверное различие в содержании *Firmicutes* и *Bacteroidetes*: первый тип преобладал у европейских, второй — у африканских детей [15].

В работе М. Arumugam и соавт. (2011), изучавших образцы кала 33 добровольцев из стран Европы (Дании, Франции, Испании, Италии) и США, было доказано, что независимо от пола, возраста, страны проживания, индекса массы тела все образцы можно было разделить на 3 группы (энтеротипа): с преобладанием *Bacteroidetes*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Выявление того или иного энтеротипа с характерным для него способом метаболизма в дальнейшем может помочь в профилактике ряда заболеваний, а также в подборе индивидуальных диетических рекомендаций [5].

Качественный и количественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у больных с СРК

В последние годы в литературе широко обсуждается проблема качественного и количественного изменения состава микрофлоры тонкой кишки у пациентов, страдающих СРК. Неоднократно высказывалось предположение о связи *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) и СРК. СИБР представляет собой патологическую бактериальную колонизацию тонкой кишки до 10^{11} /мл со сдвигом бактериального спектра в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов, сопровождающуюся дефицитом витаминов, мальабсорбцией жиров и нарушением трофического статуса [1].

В исследованиях М. Pimentel и соавт. (2002, 2003) наличие СИБР было выявлено у 84% больных с СРК и у 20% здоровых добровольцев из группы контроля [38, 39]. Е. D. Shah и соавт. (2010) сделали вывод, что в целом изменение показателей водородных дыхательных тестов у пациентов с СРК обнаруживается чаще, чем у лиц, не предъявляющих гастроэнтерологических жалоб (ОШ=4,46, 95% ДИ=1,69–11,80) [45].

Однако, по мнению Е. М. Quigley (2011), СИБР не является основным фактором патогенеза СРК, и положительные результаты при проведении дыхательных тестов объясняются, вероятнее всего, не его наличием, а ускорением транзита содержимого по тонкой кишке у данной категории больных [10].

В таблице представлены изменения качественного состава кишечной микрофлоры у больных с СРК, выявленные при проведении клинических исследований.

Найденные изменения оказались разнонаправленными, что связано с применением различных диагностических методик, а также с особенностями питания пациентов или сопутствующим приемом лекарственных препаратов, например антибиотиков (см. таблицу). Следует отметить также, что в большинстве перечисленных исследований изучалась преимущественно внутрипросветная (фекальная) микрофлора. Попытка сравнить между собой внутрипросветную и пристеночную микрофлору у пациентов с СРК была предпринята С. Codling и соавт. (2010), однако каких-либо существенных различий между образцами кала и биоптатами из толстой кишки в группе пациентов и здоровых добровольцев обнаружено не было [11].

Очевидно, что изменения состава кишечной микрофлоры не могут быть одинаковыми при всех вариантах СРК, но, к сожалению, анализ результатов в зависимости от клинического варианта заболевания в большинстве современных исследований чаще всего не проводится. Тем не менее, по

Изменения кишечной микрофлоры при СРК

Авторы	Вариант СРК	Метод исследования	Результат
Si J.M. (2004)	СРК (n=25) Контроль (n=19)	Культуральный	↓ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>
Malinen E. (2005)	СРК (n=27) Контроль (n=22)	кПЦР	↓ <i>Lactobacillus</i> (СРК-Д) ↑ <i>Veillonella</i> (СРК-З)
Mättö J. (2005)	СРК (n=26) Контроль (n=25)	Культуральный ПЦР-ДГГЭ	↑ <i>Coliform bacteria</i> ↑ аэробы: анаэробы
Kassinen A. (2007)	СРК (n=24) Контроль (n=23)	16S рРНК кПЦР	↓ <i>Collinsella aerofaciens</i> ↓ <i>Cl. cocleatum</i> ↓ <i>Coprococcus eutactus</i>
Kerckhoffs A. (2009)	СРК (n=41) Контроль (n=26)	Флуоресцентная гибридизация кПЦР	↓ <i>Bifidobacterium</i>
Krogus-Kurikka L.P. (2009)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=23)	ГЦ-профиль 16S рРНК	↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>
Tana C. (2010)	СРК (n=26) Контроль (n=26)	Культуральный кПЦР	↑ <i>Veillonella</i> ↑ <i>Lactobacillus</i>
Carroll I. (2010)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=10)	Культуральный кПЦР	↓ аэробных бактерий ↑ <i>Lactobacillus</i>
Ponnusamy K. (2011)	СРК (n=11) Контроль (n=8)	Культуральный ПЦР-ДГГЭ	↑ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Lactobacillus</i>
Rajilic-Stojanovic M. (2011)	СРК (n=62) Контроль (n=42)	16S рРНК кПЦР	↑ <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i>
Parkes G.C. (2012)	СРК (n=47) Контроль (n=26)	FISH Конфокальная микроскопия	↑ <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>

данным отдельных исследований, было выявлено уменьшение количества лактобактерий при *дистальной форме СРК* (СРК-Д) и увеличение количества вейлонелл при *СРК с преобладанием запоров* (СРК-З) [28, 51]. Уменьшение количества бифидобактерий у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами отмечалось в большинстве проведенных исследований независимо от варианта заболевания [24, 43, 46].

Физиологическое значение кишечной микрофлоры

Значение кишечной микрофлоры, характеризующейся сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и многоступенчатыми метаболическими процессами, огромно, а ее функции выходят далеко за пределы ЖКТ (подробнее о функциях, выполняемых кишечной микрофлорой см. статью «Физиологическое значение кишечной микрофлоры» в Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2011, Т. 21, № 5) [2].

Патогенетическое значение кишечной микрофлоры

Геном человека содержит 450–500 генов микро-РНК, которые играют важную роль в изменении

экспрессии генов (реализации наследственной информации) в норме и патологии [4]. Микро-РНК представляют собой небольшие (21–22 нуклеотида в длину) некодирующие двуцепочечные РНК, которые регулируют экспрессию генов за счет связывания с 3'-нетранслируемыми областями (3'-UTR) *матричной РНК* (мРНК). Такое связывание неоднородно за счет неполной их комплементарности мРНК, что позволяет одной микро-РНК потенциально регулировать сотни транслируемых белков [50]. Микро-РНК образуются в цитоплазме из находящихся в ядре предшественников различной длины (в десятки и сотни нуклеотидов), которые содержатся в основном в интронах (белок-некодирующих участках РНК) или экзонах (белок-кодирующих участках РНК) [21]. Модуляция генов за счет микро-РНК происходит при помощи механизма *РНК-интерференции* — подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции или деградации мРНК.

Роль кишечной микрофлоры в процессе РНК-интерференции только начинает изучаться. Одно из первых исследований, посвященных данной проблеме, о влиянии микро-РНК на регуляцию экспрессии генов макроорганизма выполнено G. Dalmasso и соавт. (2011) [14]. ЖКТ мышей,

содержащихся в стерильных условиях, был колонизирован микрофлорой, полученной от особей с непатогенной (нормальной) микрофлорой. Было установлено, что 9 микро-РНК в различной степени экспрессировались у колонизированных мышей в сравнении со стерильными преимущественно в толстой и в меньшей степени в подвздошной кишке, что, вероятно, отражает бактериальную нагрузку, которая постепенно повышается по ходу ЖКТ от желудка к тонкой кишке и достигает максимума в толстой кишке. Дальнейший компьютерный анализ показал, что потенциальной мишенью для микро-РНК (*mmu-miR-665*) в толстой кишке служит ген *Abcc3*, принадлежащий к семейству АТФ-зависимых транспортных белков, ассоциированных с мультилекарственной резистентностью. Регуляция функции гена изменяется при колонизации стерильных мышей нормальной микрофлорой: микро-РНК (*mmu-miR-665*) активирует экспрессию *Abcc3* у стерильных мышей, а нормальная микрофлора снижает активацию гена *Abcc3* за счет уменьшения экспрессии *mmu-miR-665*. Таким образом, микро-РНК может участвовать в реализации влияния микробиоты на экспрессию генов организма-хозяина [14].

В работе N. Singh и соавт. (2012) было изучено влияние эндогенной микрофлоры на экспрессию микро-РНК в слепой кишке у стерильных мышей и мышей с нормальной микрофлорой. Предположительно микро-РНК оказывают влияние на 34 гена-мишени, кодирующих белки, отвечающие за регуляцию барьерной функции кишечника — экспрессию белков плотных контактов, гликозилтрансфераз, участвующих в синтезе компонентов бактериальной клеточной стенки (например, муреина), мукопротеинов (ответственных за образование муцина); иммунную регуляцию (белки МНС I и II типа). У мышей с нормальной микрофлорой экспрессия изучаемых генов оказалась выше, чем у стерильных животных [48].

Е. М. Comelli и соавт. (2008) исследовали влияние нормальной кишечной микрофлоры на барьерную функцию слизи [13]. Известно, что в ЖКТ человека экспрессируется 12 генов *мукопротеинов* (*MUC*), ответственных за синтез муцина, из которых преобладают первые четыре. Муцин секретируется совместно с *трефоиловым фактором* (*trefoil factor*, *TFF*), определяющим вязкие свойства слизи. У человека идентифицировано 3 треоиловых фактора: *TFF-1*, *TFF-2* и *TFF-3*, преобладающим из которых является *TFF-3*, вырабатываемый бокаловидными клетками тонкой и толстой кишки. На основании проведенного исследования было выявлено, что у мышей с нормальной микрофлорой по сравнению со стерильными животными экспрессия генов муцина (*MUC1*, *MUC4*) и *TFF-3* была снижена в подвздошной и толстой кишке. У стерильных животных отмечалось увеличение экспрессии *TFF-3*

в толстой кишке. Синтез слизи у таких мышей может усиливаться в качестве защитного механизма для того, чтобы компенсировать отсутствие собственной микрофлоры. Предполагается, что микрофлора ЖКТ, в зависимости от преобладания тех или иных типов микроорганизмов, может по-разному влиять на экспрессию генов, ответственных за синтез муцина [13].

При обследовании 19 пациентов с СРК и 10 здоровых добровольцев Q. Zhou и соавт. (2010) обнаружили у 42% больных по сравнению с группой контроля увеличение кишечной проницаемости и уменьшение экспрессии глутамин-синтетазы, регулирующей *miR-29a* [56]. Глутамин-синтетаза катализирует превращение аммиака и глутамата в глутамин, который служит основным источником энергии для быстроделящихся клеток слизистой оболочки кишечника. Его истощение приводит к атрофии эпителия и последующему увеличению проницаемости эпителиального слоя.

Кишечная микрофлора, наряду с продукцией слизи и наличием плотных контактов между энтероцитами, составляет один из защитных барьеров на пути проникновения патогенных микроорганизмов в подслизистый слой, а нарушение ее качественного и количественного состава может приводить также к повышению кишечной проницаемости у больных с СРК. Сдвиг баланса микрофлоры в сторону увеличения популяций патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, обладающих дополнительными факторами адгезии (к которым относятся, например, пили I типа), способствующими проникновению бактерий через нарушенный эпителиальный пласт, приводит к активации макрофагов, что, в свою очередь, сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-10* и др.) и последующим развитием воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки [26].

В последние годы начинает активно изучаться роль отдельных микроорганизмов в осуществлении тех или иных физиологических процессов, протекающих в организме человека. Доказано, например, что бифидобактерии синтезируют витамины группы В (*B₁*, *B₂*, *B₆*), фолиевую кислоту, лизоцим (протеолитический фермент, разрушающий гликопротеины клеточной стенки грамположительных бактерий), продуцируют органические кислоты путем расщепления глюкозы, лактозы, сахарозы — в частности, уксусную и молочную кислоту, которые подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов за счет снижения pH в толстой кишке [44]. При этом у детей грудного возраста преобладают *B. infantis* и *B. breve*, у детей более старшего возраста — *B. longum*, у взрослых и пожилых людей — *B. adolescentis*; вид *B. bifidum* встречается у людей всех возрастных групп.

На основании исследований лактобактерий удалось установить, что представители семейства

лактобактерий синтезируют такие факторы защиты против патогенных микроорганизмов, как лизоцим, бактериоцины (реутерин, лантарицин, лактоцидин, лактолин и др.). В процессе метаболизма из лактозы и других углеводов лактобактерии производят молочную кислоту, способствующую снижению pH в просвете кишки, что создает оптимальные условия для роста и размножения представителей нормальной микрофлоры и угнетает рост условно-патогенных микроорганизмов [44]. В толстой кишке лактобактерии представлены преимущественно видами *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum* и *L. rhamnosus*. Вид *L. rhamnosus* — один из наиболее изученных микроорганизмов, препятствующий росту патогенной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Clostridium perfringens*) с хорошей устойчивостью к воздействию желчи, желудочного сока и секрета поджелудочной железы [27, 53].

Доказательная база эффективности пре-, про- и синбиотиков у больных с СРК

В настоящее время большое внимание уделяется созданию препаратов, способных влиять на микробиоту человека. С целью поддержания стабильности ее состава и нормализации качественного и количественного баланса микроорганизмов применяются пре-, про- и синбиотики.

Пребиотики — это пищевые вещества, состоящие в основном из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, не поддающихся гидролизу пищеварительными ферментами, способствующие стимуляции роста определенной группы кишечных микроорганизмов [3]. Наиболее распространенными пребиотиками служат олигосахариды — лактулоза, фруктозо-олигосахарид (FOS), галактозо-олигосахарид (GOS) и полисахарид инулин.

Приводятся данные об эффективности у больных с СРК смеси транс-галактоолигосахаридов (производных молочного сахара). Их применение в плацебоконтролируемом исследовании у 44 пациентов с диарейным и с констипационным вариантами СРК способствовало уменьшению абдоминальной боли и метеоризма, нормализации частоты и консистенции стула [47]. Длительному применению пребиотиков препятствует то, что, подвергаясь ферментации нормальной кишечной микрофлорой, они часто вызывают вздутие живота.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры [3]. При этом капсула, содержащая микробные клетки, должна обеспечивать беспрепятственное их прохождение по ЖКТ. В пробиотическом препарате должно содержаться не менее миллиарда (1×10^9) бактериальных клеток [49].

Согласно рекомендациям экспертов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA; Food and Drug Administration), признаны безопасными и разрешены к применению в составе пробиотиков следующие микроорганизмы: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces cerevisiae*, резистентные к действию желчи, желудочного сока и секрета поджелудочной железы, обладающие антагонистическим действием по отношению к патогенным микроорганизмам и способные колонизировать ЖКТ [54].

На основании рекомендаций экспертов Йельского университета по применению пробиотических препаратов для лечения СРК эффективными являются следующие штаммы: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus plantarum* и смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) [17].

В мета-анализе N. Hoveyda и соавт. (2009) было проанализировано 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных эффективности применения пробиотиков в лечении больных с СРК. Длительность терапии варьировала от 4 до 26 нед, а дозы и применяемые препараты значительно различались. Уменьшение абдоминальной боли и метеоризма после нескольких недель лечения было обнаружено в 7 исследованиях (показатель NNT при этом колебался от 9 до 21). Наиболее эффективными пробиотиками для купирования боли и метеоризма по данным мета-анализа оказались *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum*, вздутия живота — смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) и *Streptococcus faecium*. В обзоре было сделано заключение о целесообразности проведения при лечении СРК прерывистых, но длительных (до полугода) курсов лечения пробиотиками [20].

В другом мета-анализе 19 исследований, включавших 1650 пациентов с СРК (Moayyedi P. и соавт., 2010), пробиотики статистически достоверно улучшали течение заболевания, уменьшали выраженность боли в животе и метеоризма. Показатель NNT составил 4 [32]. Полученные данные свидетельствовали об эффективности при СРК комбинаций пробиотиков, содержащих представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и были подтверждены в одном из последних систематических обзоров по данной проблеме (Hosseini A., 2012) [19].

G. Clarke и соавт. (2012) проанализировали данные 42 исследований, посвященных приме-

нию лактобактерий у пациентов с СРК, в 34 из которых сообщалось о их способности уменьшать клинические симптомы заболевания [10].

В России с учетом требований FDA относительно безопасности применения и Совета экспертов Йельского университета относительно эффективности применения синтезирован препарат Флорасан Д, который представляет собой оптимально подобранную комбинацию пробиотических микроорганизмов (*Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ) и широко используется в схемах лечения пациентов с СРК.

Количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, постоянно увеличивается, однако опубликованные данные весьма противоречивы и доказательная оценка их затруднена как в связи с разнообразием препаратов, так и из-за имеющих значительных различий в дозировке и длительности применения. В целом, в большинстве систематических обзоров и мета-анализов дается заключение о достаточно высокой эффективности применения данной группы препаратов у пациентов с СРК.

Синбиотики — комбинация про- и пребиотических препаратов. В исследовании Т. Steer и соавт. (2000) отмечалось, что комбинация *Bifidobacterium spp.* и пребиотика инулина существенно увеличивает количество бифидобактерий в толстой кишке. Кроме того, пребиотики способствуют более безопасному прохождению пробиотиков через верхние отделы ЖКТ [49]. Тем не менее, несмотря на привлекательную концепцию объединения пре- и пробиотических препаратов, данных по применению синбиотиков при СРК на данный момент недостаточно [8, 12].

Возможные пути влияния пре-, про- и синбиотиков на механизмы развития и клинические проявления СРК

Предполагаемыми механизмами действия пробиотиков являются их влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры, снижение внутриполостного pH в кишке, поддержание барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ, модулирование местного и/или системного иммунного ответа, что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации желудочно-кишечного тракта макроорганизма патогенными микроорганизмами [17, 30, 33, 34].

Пробиотики способствуют сохранению кишечного гомеостаза путем поддержания определенного уровня кислотности в просвете толстой кишки за счет образования в процессе метаболизма летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной), подавления бактериаль-

ной адгезии патогенных микроорганизмов за счет конкуренции за питательные вещества и синтеза таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины [26, 28].

Например, введение в рацион кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis, subsp. lactis* в эксперименте на мышах приводило к снижению уровня pH в слепой кишке и изменению профиля КЖК, что способствовало созданию среды, непригодной для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [55].

Согласно данным отдельных исследований, у больных с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение кишечной проницаемости, а применение пробиотиков (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* (компонент препарата Флорасан Д) и *Lactobacillus plantarum*) способствует ее укреплению за счет способности адгезироваться (прилипать) к кишечному эпителию, увеличивая секрецию слизи и укрепляя цитоскелет эпителиоцитов [34, 56].

Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных видов пробиотиков: по данным М. Juntunen и соавт. (2001), она максимальна у *Lactobacillus GG* — 34% и достаточно высока у *Bifidobacterium bifidum* (компонент препарата Флорасан Д) — 31% [23].

Пробиотики оказывают различное действие на состояние иммунной системы в зависимости от использования конкретного вида или штамма. Например, при применении штамма *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-8), а при использовании штамма *L. reuteri* 4659 — его уменьшение [36]. Л. О'Mahony и соавт. (2005) отмечали уменьшение соотношения экспрессии противовоспалительных и провоспалительных (ИЛ-10/ИЛ-12) цитокинов в периферической крови у больных с СРК. На фоне 8-недельного приема пробиотика *Bifidobacterium infantis* (компонент препарата Флорасан Д) это соотношение нормализовалось параллельно с уменьшением выраженности клинических симптомов [35].

Положительное влияние пребиотиков обусловлено стимуляцией роста определенной группы микроорганизмов, в частности бифидобактерий, являющихся облигатной (основной) микрофлорой кишечника человека, а также выработкой короткоцепочечных жирных кислот, например масляной кислоты, которая служит источником энергии и регулятором клеточного роста и дифференцировки колоноцитов [40, 49].

Синбиотики сочетают в себе эффекты пре- и пробиотиков и, вероятно, объединяют механизмы действия данных субстанций, однако число клинических исследований, посвященных изучению влияния этих препаратов на патогенез и клиническую картину СРК, пока недостаточно.

Выводы

1. Количественный и качественный состав микрофлоры у больных с СРК отличается от такового у здоровых лиц.

2. Изменение микробиома в сочетании с генетически обусловленными биологическими изменениями (повышение проницаемости кишечной стенки за счет нарушения синтеза белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами; изменение экспрессии сигнальных рецепторов, осуществляющих взаимодействие организма

хозяина с бактериальными клетками; нарушение цитокинового профиля в сторону повышения уровня провоспалительных цитокинов) ведут к персистированию воспалительных изменений в кишечной стенке, что в конечном итоге приводит к формированию симптомов заболевания.

3. Применение пробиотических препаратов, разработанных с учетом современных данных относительно эффективности и безопасности входящих в их состав микроорганизмов, патогенетически обосновано у данной категории больных.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2002. С. 58-63.
- Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Syndrome of diarrhea. M.: GEOTAR-Media; 2002. P. 58-63.
- Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5); 5-9.
- Kuchumova S.Yu., Poluyektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological role of intestinal microflora. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(5):5-9.
- Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация. Практические рекомендации; Май 2008.
- Probiotics and prebiotics. The world gastroenterological association. Practical guidelines; May 2008.
- Рязанский С.С., Гвоздев В.А. Короткие РНК и канцерогенез. Биохимия 2008; 73(5); 640-55.
- Ryazansky S.S., Gvozdev V.A. Short RNA and carcinogenesis. Biochemistry 2008; 73 (5); 640-55.
- Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome Nature 2011; 473 (7346):174-80.
- Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaële N, et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. PLoS One 2012; 7(8).
- Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. Am J Gastroenterol 2011; 106 (12):2165-73.
- Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC. Prescript-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: a methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. Clin Ther 2005; 27:755-61.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108 (suppl. 1):45:86-91.
- Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome – focus on lactic acid bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(4):403-13.
- Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2010; 55:392-7.
- Colecchia A, Vestito A, La Rocca A, et al. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. Minerva Gastroenterol Dietol 2006; 52:349-58.
- Comelli EM, Simmering R, Faure M, et al. Multifaceted transcriptional regulation of the murine intestinal mucus layer by endogenous microbiota. Genomics 2008; 91:70-7.
- Dalmasso G, Nguyen HT, Yan Y, et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. PLoS One 2011; 6(4).
- De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107(33):146-9.
- Drossman DA. Rome III: the new criteria. Chin J Dig Dis 2006; 7(4):181-5.
- Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, Dieleman LA, Ringel Y, Guandalini S, Kelly CP, Brandt LJ. Recommendations for probiotic use – 2011 update. J Clin Gastroenterol 2011; 45:168-71.
- Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. Front Physiol 2011; 1:168.
- Hosseini A, Nikfar S, Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. Expert Opin Biol Ther 2012; 10:23-34.
- Hoveyda N, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009; 9(15).
- Hsu PW, Huang HD, Hsu SD, Lin LZ, Tsou AP, Tseng CP, Stadler PF, Washietl S, Hofacker IL. miRNAmap: genomic maps of microRNA genes and their target genes in mammalian genomes. Nucleic Acids Res 2006; 34:135-9.
- Huttenhower C, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012; 486(7402):207-14.
- Juntunen M, et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(suppl. 2):293-6.
- Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, et al. Lower bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. World J Gastroenterol 2009; 15(28):87-92.
- Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. PLoS ONE 2008; 3:3064.
- Khan MW, Kale AA, Bere P, Vajjala S, Goumaris E, Pakanati KC. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 6(1):81-94.
- Kontula P, Nollet L, Saarela M, et al. The effect of lactulose on the survival of Lactobacillus rhamnosus in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME) and *in vivo*. Microbial Ecology Health Dis In Press 1999.
- Lee BJ, Bak YT. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17:252-66.
- Longstreth GF, Thompson WG, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006; 130:1490-1.

30. *Malinen E, Rinttilä T, Kajander K*, et al. Analysis of the microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:373-82.
31. *Merenstein D, Murphy M*, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(7):669-77.
32. *Moayyedi P, Ford A*, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59(3):325-32.
33. *Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC*. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300-10.
34. *Ohland C, MacNaughton K*. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2010; 298(6):807-19.
35. *O'Mahony L, Mccarthy J*, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128(3):541-51.
36. *Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F*. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:454-9.
37. *Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN*, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:31-9.
38. *Pimentel M, Chow EJ, Lin HC*. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3503-6.
39. *Pimentel M, Chow EJ, Lin HC*. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2):412-9.
40. *Prakash S*, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5:71-86.
41. *Pujol P*, et al. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise. *Training Rehab* 2000; 9:209-23.
42. *Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M*, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium. *Nature* 2010; 464(7285):59-65.
43. *Rajilić-Stojanović M*, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1792-801.
44. *Rambaud J-C*, et al. *Gut Microflora. Digestive physiology and pathology*. John Libbey Eurotext. Paris; 2006.
45. *Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M*. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2441-9.
46. *Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ*. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10(12):1802-5.
47. *Silk DB, Davis A, Vulevic J*, et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:508-18.
48. *Singh N*, et al. The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota. *Int J Biol Sci* 2012; 8(2):171-86.
49. *Steer T, Carpenter H, Tuohy K, Gibson GR*. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. *Nutr Res Rev* 2000; 13(2):229-54.
50. *Taganov KD, Boldin MP, Baltimore D*. MicroRNAs and immunity: tiny players in a big field. *Immunity* 2007; 26(2):133-7.
51. *Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S*. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(5):512-9.
52. *Tap J, Mondot S*, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009; 11(10):2574-84.
53. *Tynkkynen S, Satokari R, Saarela M*, et al. Comparison of ribotyping, randomly amplified polymorphic DNA analysis and pulsed-field gel electrophoresis in typing of *Lactobacillus rhamnosus* and *L. casei* strains. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65:3908-14.
54. *Vanderhoof JA, Young R*. Probiotics in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; 1 (suppl. 2):67-72.
55. *Veiga P*, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(42):18132-7.
56. *Zhou Q*, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59(6):775-84.