

Синдром раздраженного кишечника с диареей и модуляция микробиоты: современные представления и возможности терапии пробиотиками

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой заболевание, которое имеет гетерогенный клинический фенотип с различными комбинациями симптомов, включая боль в животе, вздутие живота и изменяющуюся частоту дефекации (диарея и запор). Симптомы могут вызывать беспокойство у пациентов и часто приводят к значительному ухудшению качества жизни, снижению производительности труда и дополнительному использованию ресурсов здравоохранения.

Патогенез СРК является многофакторным. Ранее в качестве возможных причин развития заболевания были предложены и изучены висцеральная гиперчувствительность, дисмобильность, психосоциальные факторы и факторы окружающей среды. Нарушения регуляции на уровне оси мозг – кишечник вызывают изменения в моторике кишечника и висцеральном восприятии, что считается классически доказанным патогенетическим фактором развития боли в животе при СРК.

Сегодня доказана роль toll-подобных рецепторов (TLR), а именно значительно повышенная экспрессия TLR 2 и 4 типов при разных видах СРК, что ранее рассматривалось как признак, характерный исключительно для воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Эти рецепторы играют ключевую роль во врожденном иммунитете, распознавая структуры микроорганизмов и активируя клеточный иммунный ответ, повышая экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL)-1 и -8.

В последнее время обращают внимание такие способствующие развитию СРК факторы, как снижение способности к отхождению кишечных газов, измененная центральная обработка афферентных сигналов и воспаление кишечника, которое подтверждается незначительными морфологическими изменениями слизистой оболочки кишечника у этих пациентов, цитокиновый дисбаланс и наличие различных воспалительных клеток (инфильтрация тучными клетками собственной пластинки слизистой оболочки, Т-лимфоциты, увеличение уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и -8), непереносимость пищи, изменение энтероэндокринных путей и передачи сигналов, а также кишечный дисбактериоз [18].

В дополнение к этим факторам, бактериальная инфекция, нарушение регуляции иммунной функции кишечника и слабое хроническое воспаление слизистой оболочки были предложены в качестве предполагаемых патогенетических механизмов, в которых *измененная кишечная микробиота* может играть важную составляющую патогенеза заболевания, влияя на активацию и вовлечение новой оси микробиота – кишечник – мозг (microbiota – gut – brain axis), для объяснения развития СРК.

Качественные и количественные изменения микробиоты препятствуют нормальному функционированию кишечника, выступая причинами нарушений его двигательной активности, чувствительности и нейроиммунных взаимосвязей, включая нарушение экспрессии рецепторов слизистой оболочки и изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Предполагаемые механизмы, объясняющие роль микробиоты в развитии СРК, включают:

- измененный состав или метаболическую активность микробиоты;
- активацию воспаления слизистой оболочки, участие микробиоты при постинфекционном СРК;
- повышенную проницаемость кишечника и нарушение барьерной функции слизистой оболочки;
- взаимосвязь микробиоты и синдрома избыточного бактериального роста при СРК;
- сенсорно-моторные нарушения, спровоцированные микробиотой;
- нарушение оси микробиота – кишечник – мозг.

В недавних исследованиях показано, что у некоторых пациентов с СРК, особенно с преобладанием диареи (СРК-Д), наблюдаются признаки постоянного незначительного воспаления слизистой оболочки и изменения микробиоты кишечника [21]. У пациентов с СРК были выявлены повышенная дегрануляция тучных клеток (ТК) с усиленным спонтанным высвобождением широкого спектра нейротрансмиттеров и других провоспалительных молекул. Эти медиаторы включают гистамин, гепарин, хондроитин сульфат, химазу, карбоксипептидазу, триптазу, фактор активации тромбоцитов, простагландин (PGD2), лейкотриен (LTC4), IL-1b, -3-6, -8-10, -13, -16, -18, -25, фактор некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), стволовые клеточные факторы, макрофагальный хемотаксический пептид (MCP)-1, -3 и -4, регулируемый активацией нормального Т-клеточного экспрессируемого и секретируемого белка (RANTES), а также эотаксин [11]. Близость ТК к кишечным нервам предполагает, что медиаторы ТК обладают повышенным потенциалом для активации кишечных

нейронов. Эти изменения были описаны в терминальной подвздошной кишке и проксимальном и дистальном отделах толстой кишки пациентов с СРК [4, 5]. Провоспалительные медиаторы могут стимулировать желудочно-кишечные нервные окончания, влияя на восприятие боли, усиливать кишечную моторику и провоцировать ключевые симптомы СРК (боль в животе, изменения кишечной моторики, вздутие).

В ходе клинической интерпретации симптомов и анализа жалоб при СРК внимание акцентируется на обязательном наличии абдоминальной боли, так как отсутствие боли исключает СРК (согласно Римским критериям IV). СРК является диагнозом исключения, поскольку его симптомы часто могут маскировать другие заболевания кишечника (ВЗК, целиакию, нарушение толерантности к лактозе и фруктозе, микроскопический колит), поэтому, с учетом отсутствия специфических диагностических тестов, необходимо назначение информативного минимума обследования [2].

В настоящее время не существует стандартного алгоритма лечения СРК-Д. Варианты лечения сосредоточены на уменьшении выраженности симптомов и часто включают образ жизни и диетические модификации. Поэтому в качестве стратегии симптоматического лечения при СРК было предложено модулировать кишечную микробиоту путем изменения рациона питания (применение пробиотических продуктов) и использовать пробиотики (мультипробиотики), кишечные антибиотики и противовоспалительные средства. Предлагаемая диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) довольно ограничена, не сбалансирована, и часто пациенту трудно соблюдать ее длительное время; следовательно, пациенты, придерживающиеся этой диеты, должны делать это под руководством опытного диетолога. Имеются данные, что эта диета может отрицательно влиять на микробиом кишечника [12].

Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микробиоты принадлежит пробиотикам, применение которых в комплексной терапии при СРК регламентировано Римскими критериями IV. Пробиотики могут напрямую влиять на колонизирующие микробы через множество механизмов, включая продукцию ингибирующих соединений (бактериоцины, короткоцепочечные жирные кислоты и др.), вырабатывая субстраты, которые могут способствовать росту колонизирующих микробов (секретируемые экзополисахариды, витамины, жирные кислоты, сахара из непереваренных углеводов и др.), а также путем стимулирования иммунных реакций против определенных микробов. Косвенно пробиотики могут воздействовать на колонизирующие микробы путем подавления прикрепления за счет стимулированного производства муцина, усиления барьерного эффекта кишечника и подавления воспаления, способствуя тем самым развитию полезной микробиоты, которая связана с более здоровой физиологией кишечника.

Хотя значение целенаправленных изменений в популяциях кишечных бактерий является предметом дискуссий, повышенные уровни *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в кишечнике коррелируют с многочисленными конечными точками здоровья.

В литературе обсуждается влияние пробиотиков на экспрессию генов центральной и энтеральной нервной системы. Доказано влияние лактобактерий и бифидобактерий на регуляцию экспрессии генов, участвующих в ноцицепции, а именно гены, кодирующие триптофангидроксилазу (TPH1), С-С-рецептор хемокина 2 (CCR2), эндотелиальную синтазу оксида азота (NOS3), нейротрофную тирозинкиназу 1 типа (NTRK1), рецептор В1 брадикинина (BDKRB1), гены, отвечающие за активность катионного канала с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPV4), в том числе ванилоидным [23]. Это указывает на то, что механизм действия пробиотиков гораздо сложнее, чем считалось ранее [1, 3, 26, 27].

Лацидоэнтер (ООО «Ворвартс Фарма») – комбинированный пробиотик, каждая капсула с желатиновой оболочкой содержит *Saccharomyces boulardii* – 0,25 г (более 6 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP 115 – 0,017 г (5 млрд), цинк – 10 мг. Благодаря сочетанному действию двух пробиотических штаммов и цинка, Лацидоэнтер проявляет антидиарейное, антимикробное и противовоспалительное действие, способствует нормализации баланса микробиоты кишечника и регуляции местного иммунитета.



Т.Д. Звягинцева

Saccharomyces boulardii и *Lactobacillus plantarum* устойчивы к воздействию соляной кислоты в желудке, желчных кислот и большинству антибиотиков. Попадая в кишечник, они проявляют защитный эффект в отношении нормальной микробиоты кишечника путем конкурентного воздействия на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и способствуют укреплению иммунитета.

В метаанализе, обобщившем 31 рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (5029 пациентов), пробиотик *Saccharomyces boulardii* продемонстрировал эффективность и безопасность, статистически достоверно превышающую плацебо в 84% оцениваемых случаев [6]. Было показано, что *Saccharomyces boulardii*, используемые при СРК, способствуют значительному улучшению показателей у пациентов с СРК-Д (n=12) по сравнению с исходными после 30 дней лечения (P=0,003). Метаанализ отдельных данных 579 пациентов с СРК, включенных в два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, которые принимали *Saccharomyces cerevisiae*, показал, что боль/дискомфорт в животе и вздутие живота значительно уменьшились после использования пробиотиков в течение 2 мес по сравнению с плацебо (P=0,01 для обоих сравнений) [9].

S. boulardii влияют на транзит микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте, являясь пробиотическим агентом. Во время кишечного транзита *S. boulardii* взаимодействуют с резидентной микробиотой слизистой оболочки кишечника. Более того, в экспериментальных исследованиях показано, что *S. boulardii* защищают кишечник от патогенных микроорганизмов, способствуя модулированию иммунного ответа хозяина, уменьшению воспаления и секреции, угнетению бактериальных токсинов и усилению трофических факторов, таких как щеточные мембранные ферменты и переносчики питательных веществ [6, 7].

В контролируемых клинических испытаниях показано, что пероральное введение *S. boulardii* может быть полезным в лечении или предотвращении желудочно-кишечных заболеваний, таких как антибиотикассоциированная диарея, рецидивирующие заболевания, связанные с *Clostridium difficile*, диарея путешественников, острая диарея у детей, диарея, связанная с избыточным питанием, диарея, связанная со СПИДом, заболеваниями кишечника, такими как болезнь Крона, язвенный колит и СРК [7].

С.-Н. Choi и соавт. (2011) сообщают о результатах рандомизированного двойного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, в котором *S. boulardii* использовали 67 пациентов с СРК в течение 4 недель. Качество жизни (IBS-QOL) оценивали по опроснику в начале и конце лечения, связанные с СРК симптомы, частоту дефекации и консистенцию кала регистрировали ежедневно и оценивали каждую неделю. Авторы заключили, что общее улучшение IBS-QOL по 8 составляющим было выше в группе *S. boulardii*, чем в группе плацебо (15,4 против 7,0%; P<0,05) [9].

Штамм *Lactobacillus plantarum* также был клинически испытан при СРК. Было показано, что он способствует уменьшению симптомов СРК. Так, в 4-недельном клиническом исследовании при участии 60 пациентов с СРК, принимавших пробиотик, отмечалось уменьшение метеоризма и боли, нормализовалась перистальтика кишечника [19].

В исследовании I.A. Huijoe (2019) было показано, что лица с СРК имели более высокое соотношение медь-цинк (1,7 и 1,8), это свидетельствует о дефиците цинка у этих пациентов. Известно, что цинк играет значимую патофизиологическую

роль при СРК в связи с его участием в иммунной системе, оси кишечника и целостности слизистого барьера. Дефицит этого элемента может ассоциироваться с психическими расстройствами при СРК, поэтому добавление цинка в лечение при СРК может способствовать смягчению основных симптомов заболевания.

Добавление высококачественного пробиотика может помочь уменьшить симптомы СРК следующими способами:

- пробиотические бактерии значительно увеличивают количество полезных бактерий в кишечнике, поэтому вдоль слизистой оболочки остается меньше места для колонизации вредными микроорганизмами, которые часто вызывают избыточную выработку газа и дискомфорт;
- пробиотические бактерии обладают колонизационным потенциалом, т.е. сохраняются в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (должны быть устойчивыми к низкой кислотности, желчной кислоте, микробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- пробиотические бактерии имеют стабильную клиническую эффективность;
- полезная микрофлора помогает расщеплять продукты, которые могут усугубить СРК;
- здоровая микрофлора может способствовать модулированию энтеральной нервной системы, и, следовательно, уменьшению воздействия стресса как ключевого фактора патогенеза СРК [6].

В рекомендациях Национального института здравоохранения и клинического совершенствования (NICE) Великобритании содержатся основанные на фактических данных руководящие принципы, которые используют многие специалисты в области здравоохранения, среди них в частности — использование пробиотиков в течение не менее 4 недель для лечения симптомов, связанных с СРК [29].

Собственное исследование

Цель исследования: оценить клиническую эффективность пробиотика Лацидоэнтер у пациентов с СРК-Д.

Для решения поставленной задачи на основании Римских критериев IV в исследование были включены 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин) с СРК-Д в возрасте от 20 до 55 лет. Мужчины составили 53,3%, средний возраст пациентов — 32,4±4,2 года. Пациенты с нормальным питанием составили 68,29%, средний индекс массы тела — 24,9±2,3 кг/м². Среди участников исследования перекрестные синдромы СРК и функциональной диспепсии наблюдались у 7 (23,3%) пациентов (преобладали мужчины в возрасте до 34 лет), СРК и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — у 8 (26,6%) пациентов, что совпадает с данными литературы о росте сочетанных перекрестных синдромов у больных с функциональными гастроинтестинальными расстройствами и отражено в Римских критериях IV [1, 2].

Преобладание мужчин с СРК-Д в нашем исследовании согласуется с данными литературы, в соответствии с которыми мужчины чаще имеют СРК-Д, а женщины — СРК с запором, что связано с гормональными отличиями (половые гормоны могут влиять на функцию желудочно-кишечного тракта и тяжесть симптомов СРК) [28].

Проведенные исследования включали посев кала на дисбактериоз и клинический анализ кала, тест на толерантность к лактозе, а также исследование кала на наличие паразитов, СР-белок, кальпротектин, анализ антител на целиакию (определение антител к тканевой трансглутаминазе). Колоноскопию с биопсией проводили 6 пациентам для исключения микроскопического колита в возрасте старше 50 лет и у родственников которых был диагностирован рак кишечника (4 пациента), а также лицам с повышением уровня кальпротектина в 1,8 раза (p<0,005).

Скрининговая колоноскопия показана пациентам с СРК в возрасте 50 лет и старше при отсутствии симптомов тревоги, а также при наличии симптомов тревоги, семейном анамнезе колоректального рака и персистенции диареи на фоне эмпирической терапии. Биопсия образцов из разных сегментов толстой кишки должна проводиться пациентам с хронической диареей для диагностики микроскопического колита (Т.Д. Звягинцева, 2018).

Оценка симптомов заболевания в начале и после лечения проводилась с помощью 4-балльной шкалы Ликерта, включающей частоту дефекации, форму и консистенцию кала (Бристольская шкала), боль в животе и вздутие живота.

Критерии включения:

- возраст менее 55 лет;
- наличие СРК-Д (преобладание диареи в соответствии с Римскими критериями IV), >25% мягкого/водянистого кала (формы кала 6-7 по Бристольской шкале) и <25% твердого/жесткого кала (формы кала 1-2 по Бристольской шкале).

Критерии исключения:

- лечение пробиотиками в течение последних 3 мес;
- лечение антибиотиками в течение 2 мес, предшествующих исследованию;
- отсутствие альтернативных диагнозов (целиакия, ВЗК, дивертикулез) и «красных флажков» (семейный анамнез колоректального рака или полипоза, ВЗК и целиакии; кровь в кале при отсутствии документально подтвержденного кровотечения вследствие геморроя или анальной трещины;

немотивированная потеря массы тела; постоянная тяжелая диарея; ночная кишечная симптоматика; лихорадка; анемия; повышение скорости оседания эритроцитов; пальпируемое образование в животе);

- предшествующая операция на органах желудочно-кишечного тракта;

- резкое изменение привычек питания накануне и в процессе исследования (редукционные диеты, вегетарианство).

Все пациенты с СРК-Д принимали пробиотик Лацидоэнтер по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении 2 недель нахождения в гастроэнтерологическом стационаре, при необходимости — для купирования выраженного болевого синдрома — селективные миотропные спазмолитики, при избыточном газообразовании — антифлатуленты. 75% пациентов продолжили прием препарата в той же или поддерживающей дозе (1 капсула) на протяжении 1 мес на амбулаторном этапе.

До лечения пациенты предъявляли жалобы на умеренную боль по ходу кишечника (20 (66,6%) пациентов), выраженную боль спастического характера (10 (33,3%) пациентов), неустойчивые жидкие выделения с дефекацией более 5 раз в сутки (11 (36,6%) больных), 2-3 раза в сутки (19 (63,3%) пациентов). При опросе пациентов выяснялось, что диарея во времени ассоциировалась с абдоминальной болью, что постулируется в Римских критериях IV [2, 3].

Основными факторами, провоцирующими у пациентов указанные симптомы, были стрессовые события (70%), пищевые погрешности (50%), вредные привычки (37%), психоэмоциональное напряжение (40%), нарушение сна (33%).

До лечения 10 пациентов оценивали свое состояние как средней степени тяжести, 3 — как тяжелое, остальные 17 — умеренной тяжести.

Вздутие, урчание в животе, частое отхождение газов отмечалось у 14 (46,6%) пациентов, которые сообщали о связи боли и вздутия с пищевыми погрешностями, и 88,6% пациентов ограничивали свою диету с целью предотвращения этих симптомов. У 10 (33,3%) больных отмечалась пищевая непереносимость бобовых, крестоцветных, винограда, редиса и др.

Выявленные жалобы у пациентов с СРК-Д совпадают с обширными данными литературы о том, что диета модулирует функцию кишечной микробиоты, и это, в свою очередь, может быть связано с симптомами СРК, такими как вздутие, ускоренный пассаж пищи по кишечнику. Кроме того, одним из потенциальных механизмов важной роли, которую диета может играть при СРК, являются эндокринные клетки, локализованные в просвете желудочно-кишечного тракта. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта реагируют на стимулы как от пищевых компонентов (например, углеводов, белков), так и от бактериальных продуктов, выделяя гормоны и влияя на плотность клеток кишечника [20].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что некоторые пробиотики способны значительно уменьшить боль в животе, вздутие живота и метеоризм, в то же время увеличивая у пациентов с СРК показатели, связанные со здоровьем, по опроснику качества жизни [27].

Составляющие качества жизни у всех обследуемых пациентов были снижены за счет эмоционального, физического и социального компонентов.

У обследованных пациентов было оценено состояние фекальной микрофлоры до и после терапии пробиотиком Лацидоэнтер.

До лечения у большинства — 19 (63%) — пациентов отмечался дисбактериоз II степени с уменьшением количества нормальной кишечной палочки, лакто- и бифидобактерий <10⁵/мл и <10⁶/мл соответственно, увеличением количества представителей условно-патогенной флоры (*Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Candida albicans*).

В конце 2-недельного стационарного приема пробиотика Лацидоэнтер отмечалось значимое уменьшение абдоминальной боли: боль не отмечалась у 16 (53,3%) пациентов, уменьшилась у 14 (46,6%) пациентов. Изменения степени тяжести абдоминальной боли являются надежным показателем результатов лечения, оцененных как позитивные.

Количество дефекаций в день сократилось до 2-3 у 11 пациентов, у которых частота испражнения до лечения превышала 5 раз в сутки (p<0,005), и до 1-2 раз у остальных 19 (63,3%) пациентов. Незначительное выделение слизи, наблюдаемое у 7 пациентов до лечения, исчезло полностью у 5 (71,4%), у 2 пациентов незначительное выделение слизи с калом отмечалось эпизодически при пищевой нагрузке.

Вздутие живота заметно уменьшилось у всех 14 пациентов, избыточное газообразование пациенты периодически отмечали при изменении диеты и нарушении сна, что совпадает с данными других авторов [1, 21].

После использования пробиотика Лацидоэнтер пациенты не отмечали симптомов тяжелого течения заболевания. 40% пациентов не имели никаких симптомов, 18 участников исследования отмечали легкий дискомфорт в животе и незначительно разреженный кал 1-2 раза в сутки, который по Бристольской шкале у 8 (26,6%) больных соответствовал 4 типу (в форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий). У пациентов улучшились показатели микробного профиля кала, прежде всего за счет снижения содержания условно-патогенных микроорганизмов (*Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, дрожжеподобные грибы). Отмечалось повышение концентрации лактобактерий >10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл и бифидобактерий >10⁶ КОЕ/мл, что соответствовало I степени дисбиоза кишечника у 14 из 19 пациентов с изначально II степенью, и >10⁷ КОЕ/мл у 11 пациентов, что приблизилось к норме. Полученные результаты согласуются с данными многих авторов о терапевтической эффективности пробиотиков в лечении пациентов с СРК [1, 3, 7, 11, 17, 18].

В конце лечения выявлено статистически значимое улучшение качества жизни: уменьшилась тревожность в связи с заболеванием и эмоциональная лабильность, нормализовался сон, улучшилась социальная адаптация у 70% пациентов (p<0,05).

Таким образом, после двухнедельной терапии у пациентов, принимавших Лацидоэнтер, наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности симптомов СРК-Д по сравнению с исходной, а именно: уменьшение и исчезновение абдоминально-болевого синдрома, снижение частоты дефекации и нормализация характера испражнений, устранение метеоризма, улучшение качества жизни.

Использование пробиотика Лацидоэнтер способствовало уменьшению количества условно-патогенных микроорганизмов и увеличению количества бифидо- и лактобактерий, что подтверждает пробиотическую эффективность препарата.

Список литературы находится в редакции.



ЛАЦИДОЭНТЕР®

SMART - рішення при діарейі різного походження

- ☐ **Saccharomyces boulardii**
- ☐ **Lactobacillus plantarum**
- ☐ **Цинк**

ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна, 03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, буд. 4; тел./факс: (044) 594-95-05 www.pbsvd.com