

С.К. Бишоф, Институт нутрициональной медицины, Университет Хоэнхайм, г. Штутгарт, Германия

Кишечное здоровье — новая цель в медицине?

В последнее время термины «кишечное здоровье» и «здоровый кишечник» становятся все более популярными, о чем свидетельствует их частое употребление в научной медицинской литературе. В отличие от медицинских представлений западного мира, где вопросы, касающиеся кишечника, считаются определенным табу, в восточной медицине здоровье этого органа является центральной темой, признающей живот местом расположения души. «Почетная середина» (onaka) и «центр духовных и физических сил» (haga) — так в Японии описывается самый большой человеческий орган — кишечник, который для большинства европейцев обычно представляет только часть пищеварительной системы, которая просто должна нормально функционировать. Однако «здоровый кишечник» представляет собой значительно более емкое понятие, чем просто отсутствие жалоб со стороны данного органа. Поэтому на сегодняшний день и в западном мире кишечное здоровье все чаще признается желаемой целью и важным физиологическим условием, необходимым для достижения общего здоровья. Во многом это связано с тем, что все возрастающее количество людей не удовлетворены функцией своего кишечника, на что указывает высокая распространенность функциональных и органических гастроинтестинальных (ГИ) заболеваний в западных странах.

Определение понятия «кишечное здоровье»

Если говорить с научной точки зрения, то все еще не ясно, что же понимать под термином «кишечное здоровье», как оно может быть определено и измерено. В научной литературе отсутствуют четкие определения понятия «кишечное здоровье», несмотря на то что оно часто применяется в сфере медицины и ветеринарии.

Если следовать ВОЗ, предложившей еще в 1948 году рассматривать здоровье как отсутствие заболеваний, то кишечное здоровье может быть определено как состояние физического и психического благополучия при отсутствии жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые требуют консультации врача, при отсутствии признаков или риска заболеваний кишечника и при отсутствии подтвержденного заболевания кишечника. Данное определение охватывает точку зрения как потенциально страдающего индивидуума, который ожидает наступления бессимптомного состояния, по крайней мере, не требующего консультации с врачом, так и точку зрения врача, который должен иметь в виду потенциальный риск заболеваний кишечника, особенно злокачественных, даже при отсутствии жалоб со стороны пациента. Тем не менее это определение основано на исключениях и на более или менее субъективных критериях.

На основании результатов обсуждения научного комитета, работающего

над вопросами здорового кишечника, были выделены пять основных критериев, которые в настоящее время могут послужить основой для положительного и более предметного определения такого понятия, как «кишечное здоровье» (табл. 1).

Актуальность вопроса о кишечном здоровье подчеркивается тем фактом, что список кишечных жалоб, предполагающих консультацию с врачом, достаточно длинный, а эти жалобы широко распространены среди населения в целом. Они включают симптомы, связанные с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника (СРК), а также такие симптомы, как метеоризм, отрыжка, изжога, тошнота, рвота, запор, диарея, пищевая непереносимость, недержание кала, боли в животе, снижение аппетита, потеря веса и наличие крови в стуле. В большинстве случаев данные симптомы являются отражением более или менее безобидных заболеваний, которые влияют на качество жизни, но не на смертность. Тем не менее такие симптомы, как анорексия, непреднамеренная потеря веса, дисфагия, продолжительная рвота, сильные боли в животе или диарея, мелена и кровавый стул, должны интерпретироваться как сигналы тревоги, требующие внимательного рассмотрения и дообследования. Особенно важно, если такие симптомы возникают у лиц с семейным анамнезом колоректального рака (КРР) и других злокачественных опухолей или у лиц

старше 50 лет, которым не выполнялась плановая колоноскопия. Этим людям при помощи соответствующих методов необходимо исключать злокачественные опухоли ЖКТ, а также другие хронические ГИ-заболевания, в частности кишечные инфекции, иммунные заболевания ЖКТ, ВЗК и антибиотикассоциированную диарею.

Основные механизмы, поддерживающие кишечное здоровье

ЖКТ вносит свой вклад в здоровье человека многими путями. Многочисленные данные ясно показывают, что функция кишечника далеко не ограничивается перевариванием пищи с последующим всасыванием питательных веществ и жидкости. Эксперименты на животных и данные клинических исследований показали, что кишечник взаимодействует с бактериями, которые поддерживают пищеварение при помощи их ферментативной способности, регулирует основные эпителиальные и иммунные функции, необходимые для здоровья самого органа и общего здоровья, а также при помощи *p. vagus* и гормональных факторов отправляет в головной мозг сигналы о потреблении энергии и других условиях, которые могут влиять на настроение и общее самочувствие. Подробное рассмотрение того, как кишечник оказывает влияние на здоровье в целом, приведено на рисунке 1. Особый интерес в данном контексте представляют последние данные, полученные в экспериментах на стерильных (лишенных микрофлоры) мышцах, свидетельствующие о том, что микрофлора кишечника может непосредственно влиять не только на ГИ-функции, но и на формирование поведенческих привычек и

соответствующих нейрохимических изменений в головном мозге.

В настоящее время ясно, что есть два ключевых функциональных объекта, способствующих достижению и поддержанию здоровья кишечника. Эти структуры представлены ГИ-микробиотой (кишечной микрофлорой) и ГИ-барьером. Последний является не просто механическим барьером, который можно оценить при помощи измерения проницаемости, а функциональной единицей, состоящей из эпителиальной защиты и метаболических функций, иммунной системы слизистой оболочки и ЭНС.

Гастроинтестинальная микробиота. Микробиота кишечника состоит приблизительно из 10^{14} бактерий, находящихся в основном в толстой кишке. На сегодняшний день известно множество функций ГИ-микробиоты (рис. 2). В частности, она предотвращает колонизацию потенциально патогенных микроорганизмов, обеспечивает энергетические потребности стенки кишечника при помощи непереваренной пищи (например, углеводов и других питательных веществ) и регулирует иммунную систему слизистой оболочки. Таким образом, ГИ-микробиота способствует энергетическому гомеостазу, предотвращает инфекции слизистой оболочки и, вероятно, снижает гиперчувствительность иммунной системы. Наиболее значимым фактором является ее способность к поддержанию интактного ГИ-барьера, что, вероятно, тесно связано с отсутствием инфекционных, воспалительных и аллергических заболеваний.

Любое нарушение ГИ-микробиоты, например вследствие применения антибиотиков либо несбалансированного питания, может повлиять на функциональность местных защитных сил хозяина. В то же время любое нарушение функции эпителия, иммунных клеток или ЭНС может сказываться и на разнообразии и функциональности самой микробиоты. В частности, ГИ-барьер и, следовательно, здоровье кишечника, могут непосредственно нарушаться не только вследствие местных повреждений (таких как усиление эпителиальной проницаемости в результате инфекции)

Таблица 1. Здоровье кишечника и здоровье ЖКТ	
Пять основных критериев здоровой ГИ-системы	Конкретные показатели ГИ-здоровья
Эффективное пищеварение и всасывание пищи	Нормальный нутритивный статус и эффективная абсорбция пищи, воды и минералов Регулярное опорожнение кишечника, нормальное время кишечного транзита и отсутствие болей в животе Нормальная консистенция стула и появление в редких случаях тошноты, рвоты, диареи, запора и вздутия живота
Отсутствие желудочно-кишечных заболеваний	Отсутствие пептической язвы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других воспалительных заболеваний желудка Отсутствие ферментативной недостаточности или непереносимости углеводов Отсутствие воспалительных заболеваний кишки (ВЗК), целиакии или других воспалительных состояний Отсутствие колоректального и других видов ГИ-рака
Нормальная и стабильная кишечная микрофлора	Отсутствие избыточного бактериального роста Нормальный состав и жизнеспособность кишечной микробиоты Отсутствие ГИ-инфекций или антибиотикассоциированной диареи
Эффективный иммунный статус	Эффективная барьерная функция ЖКТ, нормальная продукция слизи и отсутствие повышенной транслокации бактерий Нормальные уровни IgA, нормальное количество и активность иммунных клеток Иммунная толерантность и отсутствие аллергических реакций и повышенной чувствительности слизистой оболочки
Статус благополучия	Нормальное качество жизни Позитивные ощущения со стороны кишки Сбалансированная продукция серотонина и нормальная функция энтеральной нервной системы (ЭНС)

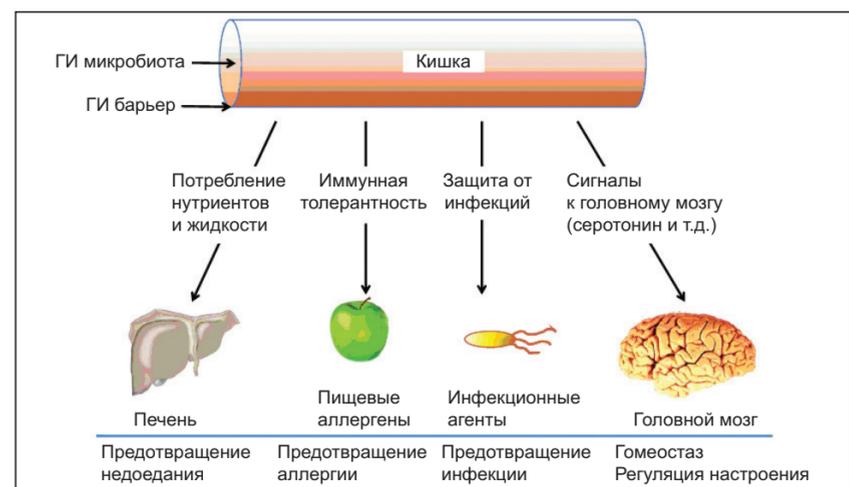


Рис. 1. Влияние кишечника на здоровье

ЖКТ влияет на здоровье путем переваривания и поглощения нутриентов, минералов и жидкостей; путем индуцирования локальной и системной толерантности; путем защиты хозяина от инфекций и других патогенов; путем сигнализации головному мозгу.

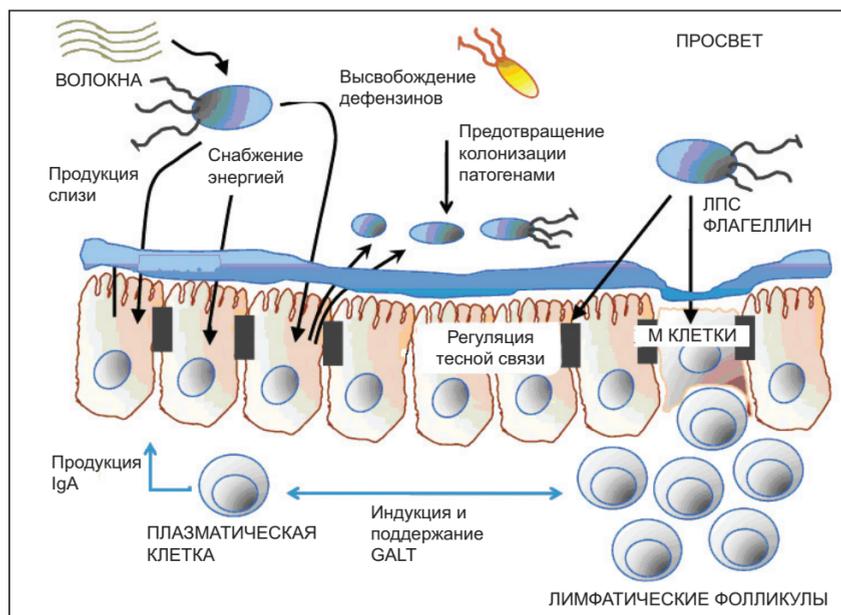


Рис. 2. Механизмы действия GI-микробиоты на GI-барьер

Комменсальные бактерии поддерживают расщепление волокон и других нутриентов, способствуя пополнению энергетических и органических запасов. Они регулируют эпителиальные функции – продукцию слизи бокаловидными клетками, высвобождение дефензинов клетками Панета и тесную связь нормальных эпителиальных клеток. Также они предотвращают колонизацию патогенов в кишке и регулируют иммунную систему слизистой, например, индуцируя и поддерживая лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (GALT), а также стимулируют продукцию секреторного IgA.

или потери функции определенных иммунных клеток и их медиаторов, но и вследствие любого системного воздействия, например, снижения оксигенации у пациентов отделений интенсивной терапии, недостаточного питания у онкологических больных и пожилых лиц или нарушения передачи нервных сигналов на фоне стресса или депрессии. Таким образом, для поддержания здоровья кишечника необходимы нормальная и разнообразная GI-микробиота, а также интактный GI-барьер, который противодействует бактериям и взаимодействует с комменсальной флорой.

Клинические последствия данных взаимосвязей начинают пониматься только сейчас. Так, например, с помощью новых аналитических технологий для оценки GI-микробиоты можно эффективно оценивать воздействие антибиотиков на состав и функции микробиоты кишечника. Данные инновационные методы уже были использованы для демонстрации того, что некоторые антибиотики, такие как ципрофлоксацин, влияют примерно на одну треть бактериальных таксонов в кишечнике, снижая, таким образом, таксономическое богатство, разнообразие и распределение микробиоты. Так, в одном из исследований было показано, что у всех индивидуумов таксономический состав микробиоты максимально приближался к состоянию до лечения через четыре недели после окончания антибиотикотерапии, однако несколько таксонов не удалось восстановить даже в течение шести месяцев. Эти данные расходятся с существующими представлениями о том, что ципрофлоксацин оказывает незначительное влияние на кишечную микробиоту. Данный пример иллюстрирует то, как быстро и непреднамеренно может быть изменен состав GI-микробиоты, и на сегодняшний день мы только начинаем осознавать возможные долгосрочные последствия подобных манипуляций. Дальнейшее совершенствование диагностических методов для быстрой и точной оценки состава микробиоты с использованием молекулярных технологий в будущем позволит нам не только получать более

подробное описание многообразных взаимосвязей между толстокишечной микробиотой и нарушением здоровья кишечника, но и оценивать влияние различных воздействий, направленных на восстановление здоровой микробиоты в кишечнике, таких как модификация диеты и назначение пробиотиков, пребиотиков или антибактериальных препаратов.

Иммунная система ЖКТ. Иммунная система слизистой оболочки ЖКТ равным образом влияет на GI-микробиоту и зависит от нее. Постоянная стимуляция иммунной системы слизистой оболочки бактериальными антигенами необходима для ее нормального развития и функционирования. Поэтому не удивительно, что иммунная система ЖКТ содержит клетки, способные опознавать бактериальные антигены при помощи специфических рецепторов, таких как T-клеточные рецепторы (TCR) и поверхностные антитела В-клеток приобретенного иммунного ответа, а также Toll-like рецепторы (TLR) и другие виды распознавания рецепторов (PRR) врожденного иммунного ответа. Дендритные клетки (посредством TLRs), лимфоциты (посредством TCR и антител) и клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги и тучные клетки (посредством TLR и других PRR), также участвуют в коммуникации между GI-микробиотой и энтеральной иммунной системой с целью распознавания любого опасного патогена, а также с целью поддержания «дружественных» отношений «бактерии-организм хозяина» в кишечнике.

Для достижения защиты организма хозяина от внутрипросветных бактерий и других потенциально вредных веществ GI-иммунная система снабжена специальными механизмами, такими как защитная система секреторного IgA, синтезируемого плазматическими клетками, продукция слизи бокаловидными клетками и синтез клетками Панета антимикробных пептидов, таких как дефензины. Все эти механизмы играют роль в контроле GI-микробиоты и защите хозяина от инвазии внутрипросветных бактерий через стенку кишечника. В нормальных условиях

данные механизмы также предотвращают прямой контакт между комменсальными бактериями и эпителием ЖКТ. Кроме того, иммунная система кишечника позволяет регулировать воспалительные ответы на безвредные антигены, такие как пищевые антигены или бактериальные антигены комменсальных представителей кишечной микрофлоры, при помощи механизмов, которые в совокупности приводят к толерантности слизистой. Детали этих механизмов окончательно не выяснены, но, как следует из многочисленных наблюдений, снижение антигенной стимуляции кишечными бактериями и потеря иммунологической толерантности обуславливает тяжелые реакции гиперчувствительности, что, в свою очередь, может стать причиной хронических воспалительных состояний, в частности аллергических заболеваний, аутоиммунных и ВЗК. Таким образом, иммунная система ЖКТ способствует как защите от бактерий, так и принятию их организмом-хозяином, то есть она и предохраняет от бактерий, и нуждается в них, что как раз и иллюстрирует сложный баланс взаимодействия между GI-микробиотой и иммунной системой ЖКТ, которые защищают организм хозяина и поддерживают здоровье кишечника.

Энтеральная нервная система. В дополнение к иммунной системе слизистой оболочки, другой системой комплексного контроля и защиты, которая в последнее время начинает становиться все более понятной науке, является ЭНС. Она состоит примерно из 108 нейронов и образует крупнейшую нейрональную сеть вне головного мозга. ЭНС контролирует условия внутри просвета кишечника при помощи сенсорных рецепторов и первичных афферентных нейронов, активирующихся продуктами секреции энтерохромаффинных или тучных клеток (серотонин и гистамин) или протеазами. ЭНС поразительно независима от центральной нервной системы (ЦНС), но при этом она регулирует почти все основные функции кишечника, в частности эпителиальную секрецию, абсорбцию и проницаемость, иммунные функции, и, как было выявлено в последнее время, даже GI-микробиоту. Кишечные инфекции, пероральный прием антибактериальных препаратов и хронические заболевания, такие как ВЗК, тесно связаны с морфологическими и функциональными изменениями ЭНС, что подчеркивает ее важную роль в защитных механизмах слизистой оболочки. ЭНС опосредует множество пока еще не изученных сигналов в головной мозг, которые, вероятно, доходят до нашего сознания только в случае патологических состояний. Недавние экспериментальные исследования убедительно доказывают, что внутрипросветные условия и сигналы, а также кишечная микробиота являются интегрированными частями оси «кишечник – головной мозг». Например, индуцированное стрессом выделение адренкортикотропного гормона у животных гораздо более выражено у стерильных (лишенных микробиоты) мышей по сравнению с колонизированными бактериями животными. Такая взаимосвязь может обеспечить научную основу для любого «шестого чувства» или уже вышеупомянутого азиатского понимания кишечника как

центра духовной и физической силы. Первые намеки на то, что некоторые расстройства ЦНС, такие как печеночная энцефалопатия, депрессия и даже аутизм, могут лечиться путем модуляции GI-микробиоты (например, при помощи пребиотика лактулозы, диеты со сниженным содержанием сахара или антибактериальных препаратов), являются дополнительным аргументом в пользу актуальности оси «кишечник – головной мозг». Кроме того, экспериментальные данные показали, что пробиотики посредством изменения GI-микробиоты могут влиять как на ЭНС, так и на ЦНС, что подчеркивает важность последней для поддержания здоровья кишечника. Эти результаты могут объяснить, по крайней мере частично, почему пробиотики оказывают эффекты за пределами ЖКТ.

Генетические факторы. Вопрос о генетических факторах, которые могут повлиять на здоровье кишечника, трудно разрешим вследствие недостатка объективных данных. Несмотря на то что результаты нескольких исследований семейных ассоциаций и генных полиморфизмов при СРК позволили предположить, что генетические факторы могут играть роль в патогенезе данного заболевания, тезис о том, что они определяют здоровье кишечника, окончательно не подтвержден. В частности, полиморфизмы изучались лишь в относительно небольших группах, а семейные ассоциации не исключают определенной роли факторов окружающей среды, в том числе биологических, психологических и социальных компонентов. Кроме того, помимо полиморфизмов человеческих генов, в данном контексте также должны быть рассмотрены бактериальные генетические вариации. Генетические факторы и факторы окружающей среды, влияющие на здоровье кишечника, не являются взаимоисключающими, так как большинство хронических заболеваний, в том числе соматических синдромов и СРК, вероятно, связаны с обеими группами. В данном контексте интересно отметить, что в настоящее время СРК также начали рассматривать и с позиции эпигенетической перспективы. Наиболее интересен тот факт, что комменсальная микробиота посредством эпигенетических механизмов формирует инвариантные формы естественных киллеров Т-клеточного сообщества, основного компонента иммунной системы. Кроме того, некоторые бактериальные штаммы могут индуцировать регуляторные клетки, которые защищают от стимулированного патогенами или аллергенами воспаления. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что как генетические, так и эпигенетические факторы участвуют в поддержании кишечного здоровья.

Таким образом, ключом к пониманию кишечного здоровья является осознание того, что GI-барьер состоит из множества эпителиальных функций, иммунной системы слизистой оболочки, ЭНС, так же как и из тканевого матрикса, мышечного слоя и кровоснабжения. GI-барьер не только защищает организм хозяина от потенциальной опасности из желудочно-кишечного просвета, но и обеспечивает всасывание

Продолжение на стр. 58.

С.К. Бишоф, Институт нутрициональной медицины, Университет Хоэнхайм, г. Штутгарт, Германия

Кишечное здоровье — новая цель в медицине?

Продолжение. Начало на стр. 56.

пищи и жидкости, а также обуславливает выгодный диалог комменсальных бактерий и иммунную толерантность к непатогенным антигенам. Неповрежденный GI-барьер поддерживает кишечное здоровье, в то время как нарушение его функции все чаще признается в качестве начального, но важного шага в патогенезе многих заболеваний ЖКТ и даже внекишечных заболеваний.

GI-микробиота и GI-барьер: связь с заболеваниями

Список заболеваний, при которых изменения GI-барьера рассматриваются в качестве важнейшего события в патогенезе болезни, постоянно растет. Этот список включает как соответствующие гастроинтестинальные, так и внекишечные заболевания (табл. 2). Многие из этих заболеваний характеризуются нарушением микробиоты ЖКТ, что еще раз подтверждает связь между барьерной функцией ЖКТ и составом GI-микробиоты. В таблице 2 приведены некоторые примеры установленной связи между изменениями микробиоты и заболеванием, хотя механизмы такого взаимодействия не всегда являются очевидными. С другой стороны, ввиду наличия таких ассоциаций, заманчиво предположить, что поддержание нормальной микробиоты и стабильного GI-барьера вносит свой вклад в здоровье кишечника и, вероятно, в здоровье в целом.

Как тестировать кишечное здоровье?

О здоровье кишечника часто говорят и пишут, однако очень редко определяют, если определяют вообще, поскольку границы и характеристики этого вида хорошего самочувствия сформулированы нечетко. Наши диагностические усилия в основном ориентированы на определение патологических ситуаций, однако развитие и необходимость профилактической медицины делает оценку нормальной функции органов все более актуальной процедурой. Применяющиеся для оценки здоровья кишечника методы диагностики охватывают как субъективные жалобы, так и объективные параметры.

Жалобы не могут быть точно оценены без регистрации истории заболевания при помощи анкетирования или проведения структурированного личного диалога с врачом. Многие опросники идеально сочетаются с некоторыми прогностическими биомаркерами, а также подходят для скрининга населения и приобщения населения к данной конкретной теме, которая до сих пор часто считается табу. Такой подход требует наличия валидированных методов, адаптированных к жалобам и симптомам со стороны кишечника, которые позволили бы клиницисту регистрировать улучшение самочувствия, качество жизни и прогноз в отдельных группах населения (табл. 3).

Для определения здоровья кишечника часто применяют валидированные

опросники. Например, опросник по заболеваниям кишечника (BDQ) основной целью ставит разделение больных с функциональными GI-заболеваниями и с органическими, такими как ВЗК или КРР. Считается, что BDQ является точным методом измерения симптомов функциональных заболеваний ЖКТ. Надежным способом для оценки связанного со здоровьем качества жизни является также опросник пациентов с СРК, поскольку СРК является заболеванием, ближайшим к границе между здоровьем кишечника и болезнью. Кроме того, могут применяться и другие валидированные опросники, перечисленные в таблице 3. Подобные валидированные опросники полезно комбинировать со шкалами GI-симптомов. Например, шкала оценки желудочно-кишечных симптомов состоит из 15 вопросов, а Бристольская шкала стула разделяет все виды стула на семь категорий, где 1 и 2 тип указывают на запор, 3 и 4 тип

Таблица 2. Заболевания, возможно, связанные с GI-барьером и GI-микробиотой

Локализация	Заболевания, при которых GI-барьер играет центральную роль в патогенезе	Заболевания, связанные с изменением состава и функции GI-микробиоты
Кишечные	Инфекционная диарея Воспалительные заболевания кишечника Целиакия Синдром раздраженного кишечника	Воспалительные заболевания кишечника Целиакия Синдром раздраженного кишечника
Внекишечные	Аллергические заболевания Аутоиммунные заболевания и артриты Ожирение, жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит Синдром системного воспалительного ответа и сепсис у пациентов отделений интенсивной терапии Мальнутриция	Аллергические заболевания Артрит Ожирение

рассматриваются в качестве «идеально-го» стула, а типы 5-7 предполагают наличие диареи.

Кишечные функции чрезвычайно комплексны и изменчивы, именно поэтому их объективная оценка представляется сложной задачей. Поэтому для оценки всего диапазона функций кишечника используются множественные подходы, перечисленные в таблице 3. Например, нагрузка глюкозой с последующим проведением водородного дыхательного теста используется для выявления лиц с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, являющимся возможной причиной ухудшения здоровья кишечника. За последние

несколько лет произошло впечатляющее развитие методов для анализа микробиоты человека, например с использованием метагеномно-метабономного анализа сцепления генов или секвенирования малой субъединицы рибосомальной РНК. К сожалению, микробиомный анализ ввиду сложности и дороговизны пока не подходит для рутинной диагностики функции кишечника или оценки его здоровья. Тем не менее даже современные молекулярные методы пока не позволяют точно определить, что можно считать «нормальным», или «оптимальным», составом флоры. В то же время становится доступным все большее количество иммунологических

Таблица 3. Оценка нормальной функции кишечника

Оценка и параметры		Описание
Субъективная оценка самочувствия		
Валидированные опросники для оценки качества жизни и кишечного здоровья	Опросник качества жизни при СРК (IBS-QOL)	Предназначен для оценки качества жизни, специфичен для СРК: 34 вопроса Предназначен для оценки связанного со здоровьем качества жизни у взрослых пациентов с ВЗК Предназначен для определения больных с функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ Предназначен для оценки качества жизни в общей популяции Предназначен для оценки качества жизни в общей популяции
	Опросник качества жизни при ВЗК (IBDQ)	
	Опросник по заболеваниям кишечника (BDQ)	
	Опросник состояния здоровья (HSQ-12) Краткий опросник состояния здоровья (SF-12)	
Шкалы GI-симптомов	Балльная шкала тяжести ВЗК (IBSSSS)	Предназначен для оценки GI-симптомов со стороны нижних отделов ЖКТ на основании 9 вопросов, шкала от 0 до 500 баллов Предназначен для выявления и оценки тяжести диспепсии Предназначен для оценки симптомов функциональной диспепсии: 10 вопросов Используется для оценки эффективности лечения у пациентов с СРК: 1 вопрос по сравнению с таковым до начала исследования: 1 вопрос Валидированная шкала для оценки восприятия пациентами абдоминальной боли при СРК Валидирована для пациентов с СРК Валидированная психометрическая шкала для измерения связанной с GI-симптомами тревожности Шкала для классификации формы и консистенции стула, 7 категорий
	Краткий Лидский опросник по диспепсии (SF-LDQ)	
	Профиль GI-симптомов (GIS)	
	Субъективная общая оценка облегчения при СРК (SGA)	
	Общая оценка улучшения при СРК (IBS-GAI)	
	Индекс тяжести функциональных кишечных расстройств (FBDSI) Цифровая рейтинговая шкала для оценки боли (NRS) Индекс висцеральной чувствительности (VSI)	
Пищевые привычки	Опросник частоты употребления пищи (Food Frequency Questionnaire)	7-дневный пищевой дневник, оцениваемый при помощи компьютерного оборудования
Объективные параметры		
Маркеры функциональности	Функция желудка	pH-метрия пищевода и желудка, вязкость желудочного содержимого с использованием вискозиметра, объем стула (>100 г/сут, <500 г/сут) и консистенция стула (жидкостный компонент) Меченые молекулы (лактоза/маннитол, ⁵¹ Cr-EDTA, PEG) Баростат, скинтиграфия желудка, ¹³ C-октаноэвый дыхательный тест (опорожнение желудка) и лактулозный водородный дыхательный тест (ороцекальный транзит) Использование рентгеноконтрастных гранул и тестового завтрака с мечеными изотопами (нормальный диапазон: от 24 до 168 ч) Эластаза кала (>200/г) и общее содержание жира в фекалиях (<7 г/сут), углеводные дыхательные тесты; антропометрия и микронутриентный анализ
	Определение проницаемости	
	Определение моторики	
	Определение транзита	
Маркеры интактного иммунитета	Количество и фенотипирование клеток	Анализ крови и FACS-анализ, гистопатология кишечных биоптатов и иммуногистохимия биоптатов кишечника Воспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNFα), противовоспалительные цитокины (IL-10 и TGFβ), регуляторные цитокины (IL-2, siL-2R, IL-4, IL-5 и др.); протеазы (трипазы, химазы, химотрипсин и т.д.), иммуноглобулины (IgA, sIgA и IgE) и др. (ретиновая кислота, нейропептиды и др.)
	Клеточные медиаторы и цитокины	
Маркеры кишечной целостности	Целостность эпителия	Гистология (соотношение высота ворсинок/глубина крипт, митоз и апоптоз), секреция слизи (муцин и трефойловые пептиды), камера Уссинга (ионные потоки и электрические потенциалы) E-Кадгерин, факторы роста, молекулы запирающей зоны, α ₁ -антитрипсин в фекалиях и ЛПС в крови α- и β-дефензины, калпротектин, лизоцим или фекальная нейтрофильная эластаза
	Специфические молекулы	
Оценка кишечной микробиоты	Функциональная оценка	Культуры и субкультуры клеток, гиперчувствительность замедленного типа, фагоцитоз, хемотаксис, окислительная реакция (формирование супероксидного аниона) и активность НК-клеток Бактериологическое исследование и определение токсинов Метагеномика (ПЦР или полное бактериальное секвенирование), метабономика (метаболическая способность микробиоты)
	Классические подходы	
	Новые подходы	

показателей, среди которых наиболее известными являются подсчет и фенотипирование клеток при помощи точной цитометрии и иммуногистологии, а также количественное определение цитокинов, антител и медиаторов.

Несмотря на все возрастающее количество более или менее валидированных лабораторных методов объективной оценки функции кишечника, субъективные восприятия ни в коем случае не должны игнорироваться. Только прямой диалог между врачом и пациентом позволяет выявить приятные специфические GI-ощущения, в первую очередь связанные с приемом пищи и процессом опорожнения, например чувство насыщения и полная эвакуация содержимого прямой кишки. Другие физиологические события, такие как отрыжка и отхождение газов, также могут способствовать достижению состояния GI-благополучия. Ощущения, связанные с жаждой, вкусом, запахом и желанием конкретных типов продуктов (соленого или сладкого, например), также должны рассматриваться как часть данной концепции. Пациенты с так называемыми функциональными заболеваниями ЖКТ часто теряют эти приятные ощущения, восприятие которых также изменяется в зависимости от возраста, пола, культурных традиций и психологического стресса.

Как сохранить кишечное здоровье?

Наши знания о том, как сохранить или восстановить здоровье кишечника, ограничены рамками доказательной медицины, однако общие наблюдения показывают, что существует широкий спектр возможных способов поддержания кишечного здоровья и GI-благополучия. Современные медицинские исследования в основном ориентированы на лечение определенных заболеваний ЖКТ, а не на их профилактику. С одной стороны, мы имеем несколько эффективных препаратов для лечения острых и хронических форм ВЗК, но при этом у нас практически отсутствуют средства для предотвращения этих заболеваний. С другой стороны, профилактическая медицина все чаще воспринимается как важный фактор и в медицинском, и в экономическом отношении, в частности в области гастроэнтерологии, где существует широкая серая зона между состоянием субоптимального здоровья и болезнью.

Многие подходы по поддержанию здоровья кишечника и профилактике GI-заболеваний, таких как кишечные инфекции, антибиотикассоциированная диарея, ВЗК, СРК, пищевая аллергия и другие, связаны с гигиенической гипотезой. Эта концепция утверждает, что любое нарушение баланса между микробиотой и иммунной системой слизистой оболочки может приводить к нарушению GI-барьера, а следовательно — к повышению риска последующего развития заболеваний ЖКТ. Поэтому нужно избегать любых условий, способных приводить к нарушению и кишечной микробиоты, и иммунной системы слизистой оболочки, таким как несбалансированное питание и недостаток физической активности, а также слишком интенсивные упражнения и любого типа хронический стресс. Например, в последних публикациях было показано, что диета с высоким содержанием

жиров, так же как и с высоким содержанием фруктозы, приводит к повреждению GI-барьера и, таким образом, способна провоцировать развитие жировой болезни печени и субклинических воспалительных состояний, связанных с метаболическими нарушениями. Однако было доказано, что модификация диеты помогает предотвратить развитие серьезных заболеваний, таких как аллергия, ожирение и рак. Поэтому сбалансированное питание с высоким содержанием овощей и пищевых волокон, с умеренным потреблением красного мяса с целью предотвращения развития КРР или индивидуализированная элиминационная диета для некоторых пациентов с пищевой непереносимостью, пищевой аллергией или целиакией может способствовать поддержанию здоровья кишечника. Кроме того, прекращение курения, умеренное потребление алкоголя, поддержание нормальной массы тела, отказ от употребления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и контроль стресса также могут способствовать поддержанию кишечного здоровья.

Химиопрофилактика при помощи аспирина, ингибиторов циклооксигеназы-2 и кальция может снизить частоту аденом и/или их рецидивов у лиц с повышенным риском КРР, а прием аспирина может снизить заболеваемость КРР в общей популяции. Тем не менее и аспирин, и НПВП имеют достаточно серьезные побочные эффекты, поэтому до назначения химиопрофилактики данными препаратами необходимо рассмотреть соотношение риск/польза в каждом конкретном случае. Другие химиопрофилактические стратегии, такие как терапия ретиноидами и использование различных апоптоз-индуцирующих лигандов у пациентов с риском КРР, должны быть подтверждены не только в эксперименте, но и в соответствующих клинических исследованиях.

Интересной является идея о поддержании здоровья кишечника при помощи модуляторов кишечной микробиоты или GI-барьера, таких как пробиотики или пребиотики. Например, было доказано, что хронические заболевания кишечника, такие как ВЗК, связаны с адгезией комменсальных бактерий к стерильному кишечному эпителию и что определенные пробиотики могут предотвратить адгезию патогенных бактерий к кишечной слизистой оболочке или восстановить повышенную кишечную проницаемость за счет улучшения молекулярного состава межэпителиальных соединений. Кроме того, пробиотические бактерии могут поддерживать нормальное развитие иммунной системы слизистой оболочки, например, посредством экспрессии гена С-С хемокинового рецептора 6 (CCR6) на лимфоцитах собственной пластинки и выработки защитных IgA и антибактериальных дефензинов, таких как CCR6-лиганд человеческого β -дефензина 2 (или hBD2), количество которых при многих хронических ВЗК резко снижено. Эти немногие примеры являются сильным обоснованием для использования пробиотиков, возможно, также в синергетической комбинации с пребиотиками для поддержания здоровья кишечника.

На сегодняшний день имеются доказательные данные, включая результаты одного метаанализа с участием более

1000 человек, об эффективности пробиотиков для профилактики или уменьшения выраженности острого гастроэнтерита, антибиотикассоциированной диареи, СРК и хронического запора, а также некротического энтероколита у детей раннего возраста. Помимо этого терапевтического подхода, пока по-прежнему трудно дать общую рекомендацию для применения пробиотиков в качестве профилактической меры. В настоящее время число проспективных контролируемых исследований, проведенных в данной области, остается небольшим. Основной причиной отсутствия соответствующих долгосрочных и дорогостоящих профилактических исследований является недостаток наших знаний относительно их конечных точек, а также в отношении деталей выполнения подобных испытаний. Поэтому в будущем необходима разработка адекватных методологических аспектов, учитывающих индивидуальные вариации состава кишечной микробиоты и исключающих многие другие предполагаемые сопутствующие факторы.

Ориентация на здоровый кишечник: новая цель в медицине?

Медицина в западном мире претерпевает существенные изменения. Чем больше развиваются терапевтические возможности, тем менее доступными они становятся для населения. Для разрыва этого порочного круга требуются усилия не только в области ведения развернутых и поздних стадий заболеваний, но и в сфере эффективного вмешательства на ранних стадиях. Только эффективные стратегии в профилактической медицине способны предупредить развитие заболеваний и поддержать состояние здоровья, в том числе и здоровье кишечника.

Кишечник является одной из основных областей, требующих внимания с эпидемиологической и экономической точки зрения ввиду актуальности таких заболеваний, как СРК, ВЗК и КРР, развитие которых в большинстве случаев можно предотвратить. Так, значительные усилия были направлены на улучшение профилактических стратегий при КРР, однако они имели лишь переменный успех. Степень этого успеха была ограничена не столько точностью диагностических манипуляций, сколько поведенческими привычками населения и внедрением скрининговых программ. Поэтому основные усилия в будущем должны быть направлены на разработку клинических рекомендаций и руководств для врачей и проведение скрининга предрасположенного населения. Кроме того, для улучшения здоровья кишечника усилия не должны ограничиваться только злокачественными заболеваниями, такими как КРР, а должны быть направлены на воспалительные и функциональные заболевания кишки, такие как ВЗК и СРК.

В частности, если мы рассмотрим СРК, который в умеренной и тяжелой степени поражает около 10% населения, а в более мягкой форме время от времени проявляется практически у каждого, то с учетом его негативного влияния на качество жизни и экономические затраты станет ясно, что любой прогресс в ведении больных с этой патологией будет важным шагом вперед для поддержания здоровья кишечника.

В настоящее время существуют неопровержимые доказательства того, что кишечная микробиота не только изменяется, но и участвует в патогенезе СРК и стресс-индуцированной GI-дисфункции. Схемы применения пробиотиков, тем не менее, все еще нуждаются в совершенствовании. Когда мы говорим о «крепком здоровье», мы имеем в виду, что бактерии, которые живут в нашем кишечнике, находятся «в балансе», то есть число «хороших» бактерий преобладает над числом «плохих» бактерий. Тем не менее нам необходимо еще больше узнать о механизмах, которые лежат в основе этих представлений. Кроме того, механизмы активности пробиотиков внутри и за пределами кишечника также до конца не ясны. Преодоление всех этих недостатков требует формирования нового фокуса в исследованиях и преодоления табу, все еще существующего в области касающихся кишечника вопросов, которые часто рассматриваются как «неприятные». Наиболее актуальным первым шагом было бы декларирование тезиса о том, что поддержание здоровья кишечника и улучшение профилактической медицины являются приоритетными целями будущей медицины. Это окажет положительное влияние как на сознание людей, так и на научные исследования и образование.

Фокусировка на новых параметрах здоровья кишечника, таких как микробиомный генный анализ, а также объединение их с такими инструментами, как геномика и метаболомика, может стать основой для новой стратегии персонализированной медицины, которую диетологи старались найти в течение многих лет. Действительно, недавно проведенный анализ генома человека показал, что успех тех или иных диетических рекомендаций, вероятно, зависит от генетической структуры индивида. Аналогичные результаты были получены микробиологами, которые обнаружили, что риск ожирения и ответ на лечение связаны с определенным составом кишечной микробиоты. Возможно, здоровье кишечника и общее состояние здоровья зависят не только от генетического материала хозяина, но и от генетики комменсальных бактерий.

Методы, необходимые для ответа на данные вопросы, на сегодняшний день претерпевают быстрое развитие. Использование таких методов в повседневной практике для диагностических целей и разработки новых препаратов совместно с улучшением информации, касающейся вопросов здоровья кишечника, предложенные в нескольких национальных инициативах в Великобритании, Нидерландах и Германии, вероятно, приведет к улучшению нашего понимания кишечного здоровья и наших подходов к его сохранению. Результатом подобных действий может стать новый захватывающий вклад в профилактическую, терапевтическую и более экономичную эффективную медицинскую практику.

Список литературы находится в редакции.

Bischoff S.C. 'Gut health': a new objective in medicine? BMC Med. 2011; 9: 24.

Сокращенный перевод с англ.: С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.К. Сизенко, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

