

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Модификация кишечной микробиоты как перспективный метод лечения воспалительных и функциональных заболеваний кишечника



С.М. Ткач

Как известно, кишечник является самым большим человеческим органом, а его нормальное функционирование – важнейшим физиологическим условием, необходимым для сохранения общего здоровья. К сожалению, в западных странах наблюдается тенденция к увеличению количества людей, не удовлетворенных функцией своего кишечника, что связано со стремительным повышением распространенности функциональной и органической кишечной патологии, в первую очередь синдрома раздраженного кишечника (СРК) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

СРК в развитых странах является одним из наиболее частых гастроинтестинальных расстройств – в общей сложности его доля составляет около 10-15% взрослой популяции. В основе данного заболевания лежат комбинированные физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты (КМ), висцеральной гиперчувствительностью, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Ввиду снижения качества жизни и большого количества ассоциированных заболеваний, оказывающих существенное негативное влияние на самочувствие и трудоспособность пациентов, СРК является серьезной проблемой для общества в целом.

ВЗК – группа нозологических единиц, объединенных схожими патогенетическими механизмами с неизвестной этиологией и характеризующихся воспалительным поражением толстого и тонкого кишечника с различной выраженностью и локализацией. К ВЗК относятся неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона (БК), недифференцированный колит, микроскопические (лимфоцитарный и коллагенозный) колиты. Актуальность проблемы ВЗК обусловлена высокой распространенностью заболеваний данной группы, поражением лиц преимущественно молодого и трудоспособного возраста, несвоевременной диагностикой, сложностью и частыми неудачами лечения, высоким уровнем ранней инвалидизации.

Несмотря на то что этиология СРК и ВЗК до конца не известна, указанные состояния, как правило, рассматриваются как многофакторные расстройства, связанные с экзогенными (особенности взаимодействия организма с факторами окружающей среды, включая диету) и эндогенными факторами. Последние включают как центральные (патологическая реакция на стресс, сопутствующие психические расстройства и когнитивные дисфункции), так и кишечные (нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность, активация иммунной системы, аутоиммунные расстройства, нарушение барьерных функций и микробиоты кишечника) механизмы. В последние годы с патофизиологией СРК и ВЗК все чаще ассоциируются различные нарушения КМ.

Изменения состава КМ при СРК

О важной роли КМ при СРК свидетельствуют повышение риска возникновения последнего после перенесенного острого гастроэнтерита и связь с предшествующим применением антибиотиков. КМ активно взаимодействует с внешними факторами, в частности, ее состав зависит от особенностей диеты, которая может прямо или опосредованно провоцировать развитие симптомов заболевания.

В многочисленных исследованиях выявлены различные нарушения микробного профиля у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами. Результаты нескольких последних комплексных анализов микробиоты при СРК указывают на увеличение относительного количества *Firmicutes*,

главным образом – *Clostridium* группы XIVa и *Ruminococcaceae*, – при уменьшении относительного количества *Bacteroidetes*. Также определялось снижение содержания бифидобактерий как в фекальных пробах, так и в образцах слизистой оболочки от пациентов с СРК, что подтверждает мнение об умеренном положительном влиянии дополнительного использования *Bifidobacterium* с точки зрения улучшения основных симптомов СРК и уменьшения выраженности боли, представленное в метаанализе по изучению пробиотиков. Были получены дополнительные данные о снижении степени разнообразия и повышении нестабильности микробиоты у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой, однако эти результаты нуждаются в дополнительном подтверждении в исследовании с более глубоким анализом микробиоты.

Сравнительно недавно Римская рабочая группа опубликовала клиническое руководство, касающееся изменений состава КМ у пациентов с СРК, в котором был сделан вывод о наличии доказательств высокого уровня, подтверждающих концепцию кишечного дисбиоза у таких больных. На сегодня считается, что связь между КМ и СРК очевидна, хотя результатов проведенных исследований пока что недостаточно для формирования окончательного вывода, а специфичный для СРК микробный фенотип остается до конца не изученным. Отсутствие подробной фенотипической характеристики пациентов, небольшие размеры групп, а также одномоментный дизайн большинства исследований (обеспечивающий только однократное описание микробиоты) приводят к тому, что микробные маркеры СРК, выявленные в ряде исследований, не были определены во всех когортах. Кроме того, чаще всего не учитываются внешние факторы, в том числе питание, несмотря на доказанное влияние диеты на микробиоту. Также идентифицированы подгруппы пациентов с СРК как с измененным, так и с нормальным составом КМ. Это указывает на то, что нарушение состава микробиоты может быть связано с патологией только у части больных с СРК. Интересно, что пациенты с нормальной микробиотой нередко характеризовались более неблагоприятным профилем психологических факторов, что может свидетельствовать об обоснованности предположения о преобладающей роли центральных механизмов у многих больных с СРК.

Нарушение регуляции кишечной иммунной функции, хроническое неспецифическое воспаление слизистой оболочки, повышение ее проницаемости и барьерная дисфункция рассматриваются в качестве предполагаемых патогенетических механизмов при СРК, в которых КМ также может играть определенную роль. Кроме того, двунаправленные взаимодействия между кишечником и ЦНС, которые имеют большое значение в патогенезе СРК, предположительно также могут модулироваться микробиотой. Тем не менее накопленных на сегодня данных, объясняющих точные механизмы, посредством которых взаимодействие организма-хозяина и микрофлоры

обуславливает патофизиологию и возникновение симптомов СРК, недостаточно. Определение этих механизмов осложняется также тем, что большинство кишечных бактерий остаются не до конца изученными и охарактеризованными. Как известно, большинство предполагаемых микробных маркеров СРК не могут быть культивированы. К примеру, в некоторых когортах пациентов с СРК значительно возрастает количество некультивируемых бактерий семейства *Ruminococcus torques*, что имеет положительную корреляцию с кишечными симптомами. Любопытно, что подавление роста численности данной бактериальной группы вследствие лечения многокомпонентными пробиотиками приводило к улучшению симптомов СРК. Аналогичным образом некультивируемые бактерии семейства *Clostridiales* воспроизводимо обнаруживались в значительном количестве как у пациентов с СРК, так и при язвенном колите. Изучение функции этих некультивируемых бактерий представляет большой интерес для будущих исследований.

Таким образом, большинство (если не все) исследований, посвященных сравнению микробного профиля у пациентов с СРК с контрольной группой здоровых лиц, являются ассоциативными и не позволяют определить четкое различие между причиной и следствием. Тем не менее потенциальная причинная роль КМ подтверждается результатами эксперимента с проведением фекальной трансплантации, в ходе которого было показано, что висцеральная гиперчувствительность, лежащая в основе возникновения абдоминальной боли у части пациентов с СРК, может передаваться через микробиоту. Так, у стерильных мышей, колонизированных микробиотой пациентов, страдающих СРК с диареей (СРК-Д), отмечалось нарушение кишечной проницаемости и более высокая скорость желудочно-кишечного транзита по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой здоровых людей.

Роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в патогенезе СРК остается до конца не ясной, так как дыхательные тесты и культивирование аспириата тощей кишки, используемые для его диагностики, до сих пор не валидизированы. В исследованиях с участием пациентов с СРК обнаружено относительно небольшое количество бактерий в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки без очевидных различий с контролем. Предварительные исследования демонстрируют, что если в качестве границы патологии использовать более низкие показатели ($>10^3$ КОЕ/мл), то у большинства пациентов с СРК можно диагностировать СИБР, хотя необходимы дальнейшие исследования с хорошим дизайном.

Изменения состава КМ при ВЗК

Изменения бактериального состава КМ человека ассоциируются и с ВЗК, такими как НЯК и БК. Следует отметить, что понятие дисбиоза или несбалансированного состава КМ было введено более 15 лет назад именно в исследованиях, посвященных ВЗК. Несмотря на внушительный перечень

доказанных изменений состава микробиоты у пациентов с ВЗК, основной вопрос остается прежним: является ли дисбиоз следствием ВЗК или же их причиной? У пациентов с ВЗК на популяционном уровне доказано наличие дисбиоза в виде уменьшения количества бактерий типа *Firmicutes* и обратного соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, связанного с увеличением содержания *Proteobacteria*. Считается, что дисбаланс взаимосвязей между КМ и интестинальным эпителием приводит к ослаблению защитного слизистого барьера, снижению продукции антимикробных пептидов и муцина, бактериальной транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и развитию ВЗК.

На основании данных сравнения с микробиотой здоровых индивидов были установлены дифференциальные уровни для определенных видов бактерий при НЯК и БК. Так, БК характеризуется уменьшением количества бактерий, принадлежащих к основным флотипам. Примечательно, что было зарегистрировано меньшее количество *Faecalibacterium prausnitzii* и членов кластера *Clostridium* IV (группы *C. leptum*) и XIV (группы *C. coccoides*). Эти виды бактерий оказывают противовоспалительное действие как *in vitro*, так и в исследованиях на животных. И, наоборот, было определено повышение уровня *Enterobacteriaceae*, специфических штаммов кишечной палочки (AIEC) и некоторых видов бактерий *Ruminococcus*. В образцах фекалий пациентов с БК обеднение видового разнообразия происходит в основном за счет видов типа *Firmicutes* (группы *C. leptum*, *Subdoligranulum* sp., *Ruminococcus bromii*, *R. albus*, *Oscillibacter valericigenes*, *F. prausnitzii* и *Eubacterium rectale*) и, в меньшей степени, за счет *Actinobacteria* (в отношении *Bifidobacterium bifidum* данные противоречивы). Бактерии типа *Proteobacteria* (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter junii* и *Klebsiella pneumoniae*), *Enterococcus faecium* и *Streptococcus* sp. у пациентов с БК представлены в переизбытке. Кроме того, у пациентов с БК по сравнению со здоровыми лицами и больными НЯК часто обнаруживаются избыток бактерий вида *Bacteroides fragilis* в слизистой оболочке. Следует отметить, что виды, представленные в избыточном количестве в кале пациентов с БК, являются преимущественно факультативными анаэробами и оппортунистическими микроорганизмами. Сульфатредуцирующие бактерии встречаются редко и обнаруживаются только в слизистой оболочке пациентов с БК.

У больных НЯК также имеет место снижение бактериального разнообразия слизистой оболочки кишечника. Несмотря на то что микробный состав у пациентов с НЯК изучен в меньшей степени, известно об увеличении количества условно-патогенных микроорганизмов и бактерий, принадлежащих к *Proteobacteria*, а также уменьшении количества бактерий рода *Lachnospiraceae* типа *Firmicutes*. НЯК также характеризуется снижением относительной доли кластера *Clostridium* XIV и большим содержанием кишечной палочки и/или сульфатредуцирующих бактерий.

При ВЗК также может нарушаться функция микробиоты, в частности, результаты метагеномных исследований свидетельствуют о потере ее основных функций. Так, по данным Qin и соавт., в микробиоме пациентов с БК генов на 25% меньше, чем у лиц, не страдающих ВЗК, а метапротеомные исследования микробиоты при ВЗК демонстрируют уменьшение количества бактериальных белков.

Метаболом при БК характеризуется сниженным содержанием бутирата, ацетата, метиламина, триметиламина и увеличением количества аминокислот. Состояние слизистой оболочки кишечника напрямую зависит от наличия в просвете бутирата как источника энергии. Предполагается, что недостаток этих короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) может играть важную роль в патогенезе ВЗК. В частности, низкие концентрации КЦЖК были обнаружены у пациентов с язвенным колитом, а за счет введения бутирата в клизмах было достигнуто уменьшение воспаления у этой группы пациентов. Кроме того, пероральное применение бутирата натрия обеспечивало системный противовоспалительный эффект и зарекомендовало себя как безопасный и хорошо переносимый метод лечения БК и язвенного колита, способствующий наступлению ремиссии.

Терапевтические возможности модификации КМ при СРК и ВЗК

Таким образом, результаты, полученные при исследовании микробиоты пациентов с ВЗК, свидетельствуют о выраженных изменениях кишечного микробиома. Ввиду очевидной связи СРК и ВЗК с нарушениями состава и функции КМ ее модификация может рассматриваться как один из перспективных методов лечения этой патологии. Устранения или уменьшения выраженности кишечного дисбиоза можно достичь путем модификации диеты, проведения антибактериальной терапии либо назначения препаратов «полезных» бактерий (в частности, за счет применения пре- и/или пробиотиков) либо трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ).

Модификация диеты. Как уже отмечалось выше, диета может существенно изменять состав КМ. Сокращение потребления пищевых волокон или ферментируемых олиго-ди- и моносахаридов и полиолов (FODMAPs) является одним из самых простых и безопасных способов изменения состава КМ, что может привести к уменьшению выраженности таких симптомов, как вздутие живота и диарея, с эффектом, который у многих пациентов сохраняется годами. Кишечные бактерии играют важную роль в переваривании пищевых компонентов, способствуя формированию метаболитов, которые могут прямо или опосредованно воздействовать на КМ и обуславливать развитие симптомов СРК. На фоне диеты с высоким содержанием FODMAPs КМ пациентов характеризуется нестабильностью, вариациями в количестве *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также снижением микробного разнообразия. Напротив, соблюдение диеты с небольшим содержанием ферментируемых субстратов приводит к значительному снижению интенсивности и частоты возникновения абдоминальной боли у части больных СРК, что сопровождается уменьшением выраженности кишечного дисбиоза. Последнее указывает на то, что эффективность диетических вмешательств может зависеть от микробиоты пациента. Таким образом, выраженность кишечного дисбиоза у больных с СРК, вероятно, зависит от особенностей их питания.

Тем не менее в некоторых исследованиях были получены данные, которые на сегодня не имеют удовлетворительного объяснения. Так, в недавних испытаниях выявлено уменьшение общего числа бактерий, а также абсолютного количества специфических групп бактерий, в том числе бифидобактерий, на фоне диеты с низким содержанием FODMAPs по сравнению с обычным рационом. Это кажется парадоксальным, учитывая положительное влияние бифидобактерий на состояние здоровья. Однако при

сравнении с диетой с высоким содержанием FODMAPs диета с низким их содержанием ассоциировалась с заметным уменьшением количества бутират-продуцирующих бактерий и *A. muciniphila*, а также со значительным увеличением числа *R. torques*, в связи с чем данные о влиянии диеты с низким содержанием FODMAPs представляются еще более парадоксальными.

Антибиотики. Несмотря на то что антибактериальная терапия может приводить к развитию СРК, а лечение антибиотиками бактериального гастроэнтерита в ряде случаев повышает вероятность развития долгосрочных симптомов со стороны ЖКТ, не всасывающиеся кишечные антибактериальные препараты обладают терапевтическим эффектом при СРК. Изначально в исследованиях изучался неомицин, в настоящее время интерес ученых сосредоточен на рифаксимине.

Сравнительно недавно Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило рифаксимин (в Украине зарегистрирован под торговой маркой **Альфа Нормикс**) — неабсорбируемый селективный кишечный антибиотик — для лечения СРК-Д. В исследовании A. Shraga и соавт. еще в 2006 году установили, что в группе пациентов с СРК с сопутствующим СИБР, получающих рифаксимин (400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней), у значительно большего количества больных отмечалось улучшение симптоматики по сравнению с группой плацебо. В 2 больших рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) двухнедельное применение рифаксимином по 550 мг 3 раза в сутки у пациентов с СРК без запора приводило к существенному улучшению симптоматики в течение последующих 4-10 недель наблюдения. A. Lembo и соавт. (2008) в РКИ с участием 388 пациентов с СРК-Д обнаружили значительные преимущества рифаксимином в отношении улучшения симптомов СРК по сравнению с плацебо. При этом сравнивались 2 группы взрослых пациентов с СРК-Д, которые получали рифаксимин в дозе 550 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 14 дней, после чего на период 14 дней в обеих группах назначали плацебо, а затем наблюдали больных на протяжении 12 недель. Пациенты, получавшие рифаксимин, отмечали значительное улучшение состояния по сравнению с плацебо в отношении уменьшения выраженности всех симптомов СРК (52 против 44%; $p=0,03$) и вздутия (46 против 40%; $p=0,04$). В течение 12 недель наблюдения доля пациентов, у которых зарегистрировано улучшение симптоматики и уменьшение вздутия на фоне приема рифаксимином, увеличилась до 62 и 59% соответственно ($p<0,05$ по сравнению с плацебо). В каждом из исследований отмечена хорошая переносимость рифаксимином при общей частоте развития побочных эффектов, не превышающей таковую в группе плацебо. M. Pimentel и соавт. (2011, 2013) в трех двойных слепых РКИ (TARGET 1, 2 и 3) на большой выборке больных СРК (624 пациента, получавших рифаксимин, 634 — плацебо) также показали достоверно более высокую эффективность рифаксимином по сравнению с плацебо в отношении всех симптомов СРК, включая абдоминальную боль, вздутие и улучшение консистенции стула.

Для объяснения клинической эффективности рифаксимином у пациентов с СРК-Д было предложено несколько механизмов действия (коррекция нарушений кишечной моторики или сенсорной дисфункции кишечника, изменение иммунного ответа макроорганизма), включая основную гипотезу, согласно которой рифаксимин изменяет состав КМ. В исследованиях рифаксимин демонстрировал мощный и длительный бактерицидный эффект против изолятов, связанных с СИБР, в том числе в отношении таких распространенных патогенов, как *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и *E. faecalis*. В дополнение к прямому антибактериальному влиянию на бактерии, обитающие в ЖКТ, рифаксимин способен модулировать воспалительный ответ

(противовоспалительные эффекты) или функцию КМ (метаболизм, адгезивные свойства и вирулентность). Эти эффекты препарата изучались при различных заболеваниях, включая СРК. В исследовании профилей цитокинов при СРК (Cheng et al., 2012) обнаружено, что рифаксимин может снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (например, ФНО- α) путем связывания с прегнан-Х-рецептором (ПХР).

Рифаксимин также влияет на функцию кишечных бактерий, изменяя бактериальную адгезию к слизистой оболочке, метаболизм (например, конечные продукты) или вирулентность бактерий. В исследовании на модели висцеральной гиперчувствительности у крыс (повышенная чувствительность к стрессу), которая имитирует СРК, рифаксимин изменял микробное сообщество тонкой кишки, предотвращал воспалительные изменения слизистой оболочки, улучшал барьерную функцию тонкой кишки и снижал тяжесть висцеральной гипералгезии. Рифаксимин также может воздействовать на заболевания ЖКТ путем изменения бактериального метаболизма. В образцах слизистой оболочки, взятой у пациентов с СРК, обнаружено повышение уровней различных видов липидов по сравнению с образцами здоровых пациентов контрольной группы. Повышение уровней определенных липидов, таких как лизофосфатидилхолины и керамиды, может модулировать болевую чувствительность и проницаемость кишечника. В исследовании влияния рифаксимином на конечные продукты метаболизма бактерий применение препарата в дозе 550 мг 2 раза в сутки способствовало увеличению уровней насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также продуктов метаболизма углеводов. Более глубокий анализ взаимосвязи между микробиотой и метаболизмом показал, что на фоне приема рифаксимином изменилась метаболическая функция бактерий, а не их распространенность в целом. Тот факт, что применение рифаксимином обеспечивает уменьшение продолжительности симптомов у пациентов

с диареей путешественников без значительного изменения микробиоты толстой кишки, позволяет предположить, что препарат может подавлять вирулентность бактерий и образование конечных продуктов, опосредующих развитие симптомов СРК.

Вполне вероятно, что за счет вышеперечисленных разнообразных, более или менее изученных механизмов действия рифаксимином этот неабсорбируемый антибиотик модулирует КМ и, в конечном итоге, оказывает благотворное местное и системное действие на состояние пациентов с различными заболеваниями ЖКТ, включая СРК.

Рифаксимин обладает высоким профилем безопасности, обусловленным низкой абсорбцией, а его действие на нормальную кишечную флору ограничивается только периодом применения. Специальные исследования КМ с проведением глубокого секвенирования показали, что на фоне приема рифаксимином сохраняется 98% изначальной КМ, которая обнаруживалась до его назначения. Кроме того, через 1 мес после лечения рифаксимином у больных обнаруживали увеличение количества бифидо- и лактобактерий, что свидетельствует о его пробиотических эффектах. Рифаксимин (**Альфа Нормикс**) является также единственным антибиотиком, к которому не развивается резистентность, в связи с чем он неоднократно может применяться повторно. Повторное назначение рифаксимином у больных с СРК так же эффективно, как и первоначальный курс лечения. Таким образом, рифаксимин (**Альфа Нормикс**) в настоящее время рассматривается в качестве эффективного и безопасного препарата для лечения СРК (особенно постинфекционного) без запора.

Пробиотики. Согласно определению ВОЗ пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах обеспечивают пользу для организма хозяина. Наиболее часто применяемыми

Продолжение на стр. 42.



Альфа Нормикс
Рифаксимин- α

Единственный препарат, который МОДУЛИРУЕТ БАЛАНС КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ и УСТРАНЯЕТ ДИСБИОЗ при СРК, дивертикулярной болезни, печеночной энцефалопатии, кишечных инфекциях.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.
Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.



ул. Н. Гринченко, 4-Б, г. Киев, 03680
Тел.: +38 (044) 495-10-14
Факс: +38 (044) 495-10-15

Состав: 1 таблетка содержит рифаксимином 200 мг.

Показания. Острые желудочно-кишечные инфекции (в том числе диарея путешественников), синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, хроническая энцефалопатия, дивертикулярная болезнь, энтероколиты, синдром раздраженного кишечника, функциональные нарушения пищеварения при колоректальных хирургических вмешательствах.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к рифаксимином, а также к другим рифампиновым, а также к любому из вспомогательных компонентов препарата. Рецидивы язвенной болезни желудка, язвенный колит, анкилозирующий спондилит и энцефалопатия. Непереносимость лактозы, тяжелые нарушения всасывания.

Способ применения и дозы.
Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке 3 раза в сутки до 2 таблеток 3-3 раза в сутки (максимум 1000 мг) в течение 14 дней.

В ограниченных клинических исследованиях у детей в возрасте от 6 до 12 лет применяли дозу 20-30 мг/кг/сутки, которую разделяли на 2-3 приема.

Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и зависит от клинического эффекта у пациента. При необходимости повторные курсы лечения можно проводить с перерывом в 20-40 дней. Дозы и частота приема могут быть изменены по рекомендации врача.

Побочные реакции.
Наиболее распространенные побочные эффекты (в 1/50 до 1/10):
- со стороны ЖКТ: боль в животе, запор, вздутие живота и дефекации, диарея, метеоризм, чувство вздутия, тошнота, рвота, респираторные явления;
- со стороны нервной системы: головная боль;
- общие расстройства: повышение температуры.

Регистрационное свидетельство № UA/9360/01 от 18.03.2016.

Модификация кишечной микробиоты как перспективный метод лечения воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Продолжение. Начало на стр. 40.

пробиотиками являются лактобациллы и бифидобактерии. Пробиотики могут содержать только один микроорганизм или же их комбинацию, а эффективность данных средств должна быть доказана в отношении хотя бы одного из возможных патофизиологических механизмов, таких, например, как висцеральная гиперчувствительность, нарушение моторики, кишечной проницаемости, микробиоты или иммунитета. Эти эффекты могут значительно отличаться между различными микроорганизмами. Таким образом, один лишь факт, что какой-либо микроорганизм полезен для здоровья, не означает, что родственные ему микроорганизмы будут вести себя аналогично. Для использования в гастроэнтерологии также важно, чтобы препарат содержал достаточное количество микробов, которые должны быть кислото- и ферментостойчивыми, обладая хорошей адгезивной способностью.

При СРК пробиотики могут оказывать эффект за счет множественных механизмов. В частности, пробиотики могут модулировать сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника и висцеральную гиперчувствительность. Кроме того, применение пробиотиков может нейтрализовать нейромоторно-сенсорную дисфункцию при моделировании СРК. В некоторых исследованиях положительный эффект по сравнению с плацебо в отношении уменьшения абдоминальной боли, вздутия и улучшения консистенции стула подтвержден для бифидобактерий, таких как *Bifidobacterium infantis* 35624 (в дозе 1×10^8 КОЕ/сут продолжительностью по крайней мере 4 недели), *Bifidobacterium lactis* DN173010 и *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75. В других исследованиях обнаружена польза пробиотических смесей. В недавно выполненном метаанализе, включившем 43 РКИ, показана эффективность различных пробиотиков в улучшении общей симптоматики, уменьшении боли и вздутия у пациентов с СРК.

Безопасность применения пробиотиков при СРК является удовлетворительной, хотя некоторые симптомы могут усугубляться, о чем следует предупреждать пациентов. Остается неясным, какой пробиотик более предпочтителен и для какой категории пациентов с СРК. Не получены исчерпывающие ответы на многочисленные вопросы, касающиеся лечения пробиотиками, в том числе:

- 1) в пользу какого препарата следует выбирать – включающего один микроорганизм или их комбинацию?
- 2) для введения пробиотиков более предпочтительно использовать капсулы или жидкие формы?
- 3) как оценивать биодоступность пробиотиков?
- 4) каков оптимальный режим дозирования пробиотиков и его длительность?
- 5) существуют ли группы пациентов, которым прием пробиотиков противопоказан?
- 6) безопасно ли применение некоторых штаммов, например *E. coli*?
- 7) следует ли разным подгруппам пациентов с СРК назначать разные пробиотики?
- 8) какие симптомы СРК являются основной целью терапии?
- 9) каковы возможные механизмы улучшения симптомов?

Пребиотики. Пребиотик – это продукт, который при приеме внутрь стимулирует рост полезных бактерий, уже обитающих в организме хозяина, что приводит к положительному влиянию на здоровье. Эту функцию обычно выполняют различные олигосахариды. Одним из первых изученных пребиотиков была лактулоза, которая является неабсорбируемым слабительным, увеличивающим концентрацию в кале

Bifidobacterium spp. Еще одним пребиотиком является инулин, представляющий собой смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60. Инулин является природным неперевариваемым хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник в неизменном виде или без абсорбции. Достигая толстого кишечника, инулин стимулирует рост полезных бактерий, которые, в свою очередь, ферментируют инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты, которая в настоящее время рассматривается как эффективный колопротектор. Таким образом, инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки и как промоутер синтеза эндогенной масляной кислоты. Инулин является хорошо известным и изученным пребиотиком и обладает всеми полезными эффектами, присущими группе пребиотиков. Было также обнаружено, что введение инулина способно снижать воспаление кишечника, а также предотвращать образование предраковых и опухолевых очагов в толстой кишке у животных путем стимуляции апоптоза колоноцитов. К сожалению, инулин, как и лактулоза, увеличивает вздутие живота и поэтому малоприменим для лечения больных СРК. На сегодня проведено лишь одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пребиотиков у пациентов с СРК, в котором была использована смесь транс-галактоолигосахаридов. По сравнению с плацебо эта пребиотическая смесь уменьшала выраженность симптомов и стимулировала рост бифидобактерий.

Продукты жизнедеятельности КМ. Большие надежды в настоящее время возлагают на такие продукты жизнедеятельности КМ, как КЦЖК, включающие ацетат, пропионат и бутират. КЦЖК синтезируются в результате микробной ферментации непереваренных углеводов, а снижение их уровня может приводить к развитию симптомов СРК и ВЗК. Доказано, что КЦЖК оказывают благоприятное влияние на состояние здоровья, в особенности бутират, который является важным источником энергии для колоноцитов и, помимо прочего, угнетает воспаление и повышает барьерную функцию.

Бутират (масляная кислота) является природной КЦЖК, которая образуется в толстом кишечнике в результате активности кишечной микрофлоры, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы. У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает 5 г/сут, демонстрируя значительное снижение концентрации от слепой кишки до нисходящей ободочной кишки. Основная функция масляной кислоты – снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма, контроля нормального развития клетки и усиления защитной роли в отношении заболеваний толстого кишечника. В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути. Кроме своей функции исходного поставщика энергии и регулятора метаболизма для нормальных колоноцитов, масляная кислота также оказывает важные благоприятные эффекты при воспалительных процессах в толстой кишке. Эти эффекты обусловлены множественными механизмами, действующими на уровне слизистой оболочки и включающими:

- 1) восстановление функции эпителиального барьера;
- 2) увеличение синтеза муцина и белков;
- 3) снижение секреции провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-12;

4) повышение высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов;

5) ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии форбилмиристацетата-1 и молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа;

6) активацию макрофагального NF- κ B. Бутират также значительно уменьшает γ -интерферон-индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека. Важность роли бутирата как мощного регулятора гомеостаза толстой кишки подтверждается тем, что масляная кислота снижает кишечную продукцию СЛК-зависимого ИЛ-8 и кишечную экспрессию Toll-подобного рецептора 4, считающегося важным компонентом врожденного иммунитета, который при избыточной продукции приводит к развитию проявлений ВЗК.

Биологическая важность масляной кислоты как основного фактора кишечного гомеостаза человека подтверждается тем фактом, что многие заболевания кишечника, включая ВЗК, нарушения его моторики и функций, а также опухоли толстой кишки, часто сопровождаются сниженной концентрацией масляной кислоты в последней. Более того, согласно результатам одного из наблюдений препараты, препятствующие окислению масляной кислоты и тем самым увеличивающие ее концентрацию в толстом кишечнике, являются эффективными в лечении ВЗК. По этим причинам восстановление достаточного содержания масляной кислоты в толстой кишке рассматривается как эффективный способ поддержания гомеостаза и эубиоза толстой кишки, а также в качестве метода профилактики ее заболеваний.

К настоящему времени уже накоплены научные данные, указывающие на эффективность масляной кислоты при ВЗК и СРК. В частности, было показано, что применение бутирата может улучшать клинические исходы у пациентов с НЯК, БК, радиационным колитом и паучитом. У больных с дистальным НЯК использование масляной кислоты в клизмах в концентрации 100 ммоль/л в течение 2 недель существенно снижало частоту стула, выделение крови и эндоскопическую активность воспаления в кишке. При язвенном проктите эффективность масляной кислоты при применении в течение 6 недель была сопоставима с таковой аминокислоты и стероидов в микроклизмах. Дополнительный пероральный прием масляной кислоты в дозе 4 г/сут сопровождался наступлением клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с легким и среднетяжелым течением БК в 53% случаев. При местном введении масляной кислоты в виде бутирата натрия (80 ммоль/л) в сочетании с 5-аминосалициловой кислотой отмечалась достоверно более высокая частота наступления ремиссии по сравнению с введением 5-аминосалициловой кислоты в сочетании с плацебо.

Имеются данные о том, что применение бутирата снижает висцеральную гиперчувствительность и продукцию провоспалительных цитокинов у больных СРК. В частности, дополнительное к стандартной терапии применение бутирата в дозе 250 мг/сут у больных СРК способствовало более выраженному уменьшению болевого синдрома, нормализации стула и повышению качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Трансплантация фекальной микробиоты. ТФМ, также известная как «фекальная бактериотерапия», представляет собой одномоментную терапевтическую процедуру, которая позволяет быстро восстановить нормальный состав бактериальной флоры в толстой кишке. В настоящее время накоплен достаточный объем клинических

данных, позволяющих с уверенностью говорить о том, что ТФМ не только является наиболее эффективным методом лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, но и позволяет эффективно лечить другие заболевания кишечника, в частности СРК и ВЗК. Опубликованы результаты около 50 случаев удачного использования ТФМ у пациентов с СРК с диареей или запором. Например, при длительном наблюдении у 45 больных с хроническими тяжелыми запорами для лечения использовали жидкую культуру, включающую 20 непатогенных видов кишечных ана- и аэробов, включая *Bacteroides*, некоторые виды *E. coli* и *Lactobacillus*. У 30 пациентов (60%) было достигнуто значительное улучшение дефекации при отсутствии вздутия и абдоминальной боли на протяжении 9-19 мес.

Первые обоснования для применения ТФМ у пациентов с НЯК получены в период, когда этот метод начали использовать для лечения псевдомембранозного колита; тогда инфекционный агент *C. difficile* как причина этого состояния еще не был известен. В 1988 году было проведено лечение первого пациента с НЯК с помощью ТФМ, что обеспечило длительный клинический и гистологический эффект. Позднее, в 2003 году, появилась публикация о полной клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии НЯК у 6 больных с тяжелым рецидивирующим НЯК. ТФМ у пациентов с ВЗК, проведенная Anderson и соавт., показала, что 63% пациентов с НЯК достигают ремиссии, а у 76% отмечается снижение выраженности симптомов. Схожим образом Brandt и Aroniadis выполнили исследование с долгосрочным наблюдением за 6 больными с НЯК, которым провели ТФМ. Выявленность симптомов уменьшилась у всех пациентов. Максимальный эффект был достигнут у 2 больных с недавно диагностированным НЯК и инфекцией *C. difficile*, а также еще у одного пациента, недавно принимавшего антибиотики.

Эти находки свидетельствуют о том, что у некоторых подгрупп больных с НЯК возможно достижение ремиссии при проведении повторных ТФМ. На сегодня зарегистрировано 6 продолжающихся исследований по применению ТФМ у пациентов с ВЗК.

Заключение

Таким образом, на сравнительно новый и перспективный метод лечения функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, заключающийся в воздействии на КМ, возлагаются большие надежды. Тем не менее еще предстоит установить, каким путем достигается симптоматическое улучшение: является ли оно отражением изменений КМ или в этот процесс вовлечены и другие механизмы. На сегодня научные данные относительно роли микробиоты в патогенезе ВЗК и СРК остаются недостаточными, многие пациенты сталкиваются с противоречивой информацией о симптоматической эффективности различных воздействий на микробиоту кишечника, в связи с чем часто эмпирически занимаются самолечением. Поэтому более четкое определение роли КМ в патогенезе и патофизиологии заболеваний кишечника следует рассматривать как важное научное направление. Хорошо продуманные крупные клинические исследования уже в ближайшем будущем должны определить наиболее эффективные терапевтические стратегии. Залогом успеха при этом будет тесное сотрудничество опытных клинических исследователей со специалистами по микробной экологии.

Список литературы находится в редакции.

