



УДК 616.345-008.1+616.33+616-08



БУДЗАК І.Я.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Резюме. В статье рассмотрена взаимосвязь нарушений кишечной флоры и синдрома раздраженного кишечника. Показаны механизмы патогенетической роли дисбиоза кишечника в развитии синдрома раздраженного кишечника. Проанализированы результаты исследований по оценке эффективности пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Обозначены подходы к коррекции указанных нарушений.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисбиоз кишечника, лечение.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, что обуславливает его значительную актуальность. По статистике, в развитых странах до 15 % взрослого населения страдает от симптомов СРК.

По определению Всемирной гастроэнтерологической организации, «СРК — это функциональное заболевание кишечника, при котором боль или дискомфорт в животе связаны с актом дефекации и характеризуются изменением обычного характера дефекации и консистенции каловых масс» [12]. Ключевым симптомом СРК является боль в области кишечника. Другими симптомами могут быть диарея, запор, вздутие кишечника. Симптомы данной патологии значительно ухудшают качество жизни пациентов. Неприятной особенностью этого заболевания является его рецидивирующий характер: после успешного, казалось бы, лечения СРК симптомы его могут вновь возвращаться и беспокоить пациента.

Что же является причиной данного заболевания? Этот вопрос на протяжении нескольких десятилетий волнует исследователей. До сих пор полного и точного ответа на него нет. В патогенезе СРК, по мнению ведущих специалистов, ключевую роль играют моторные нарушения перистальтики кишечника в виде спастической дискинезии и висцеральная гиперчувствительность. При СРК у пациента развиваются спазмы кишечника, обуславливающие не только кишечную боль, но и нарушения дефекации. Висцеральная гиперчувствительность кишечника приводит

к повышенной рецепции кишечника и, соответственно, более сильному восприятию симптомов данного заболевания. Традиционно среди причин развития СРК называют нарушения взаимодействия между головным мозгом и кишечником. Определенную роль в развитии СРК могут играть нарушения, связанные с серотониновыми рецепторами. По последним данным, у пациентов с СРК, несмотря на установленный функциональный характер патологии, в слизистой оболочке кишечника отмечаются воспалительные изменения слабой выраженности, которые также могут вносить вклад в развитие симптомов СРК.

Но что запускает указанные факторы патогенеза? Традиционно СРК считается психосоматическим заболеванием. У многих врачей четко сформировалась позиция, что пациенты с СРК должны обязательно иметь психоэмоциональные нарушения и лечить нужно в первую очередь не кишечник, а нервную систему. Действительно, у немалой части пациентов имеется связь между СРК и психоэмоциональными нарушениями. Однако это наблюдается далеко не у всех больных. У части больных симптомы СРК могут отмечаться на фоне ненарушенного психоэмоционального состояния. В руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации помимо стресс-индуцированного СРК выделяют СРК, вызванный определенными пищевыми продуктами, и постинфекционный СРК.

© Будзак І.Я., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський А.Ю., 2013

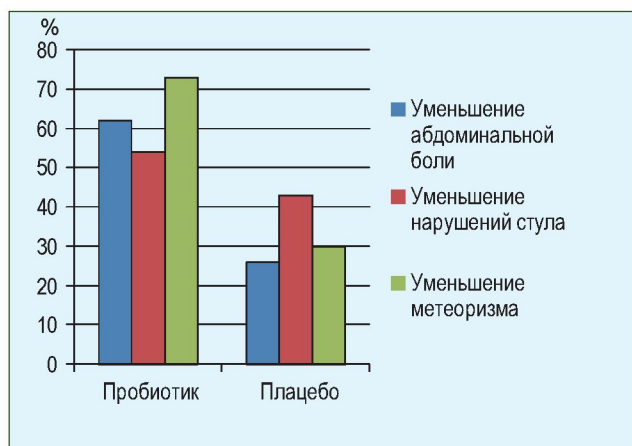


Рисунок 1 — Частота эффективности купирования основных симптомов СРК при использовании пробиотика или плацебо

Какова же роль нарушений кишечной флоры в генезе СРК? Как известно, общая микрофлора человека составляет 10^{14} микроорганизмов. Подавляющая часть этой микрофлоры концентрируется в пищеварительном канале, причем отмечается постепенное увеличение концентрации микроорганизмов в дистальном направлении: так, если в желудке и двенадцатиперстной кишке она составляет 10^1 – 10^3 бактерий в 1 г содержимого, то в толстой кишке — 10^{11} – 10^{12} [11]. Конечно, учитывая такое количество микроорганизмов в кишечнике и важность выполняемых ими функций (участие в пищеварении, продукция витаминов, препятствие воздействию патогенных бактерий на слизистую кишечника, поддержание гомеостаза в пищеварительной системе и др.), логично предположить значительный вклад нарушений кишечной микрофлоры в генезе СРК [8].

Действительно, у части пациентов СРК начинается после перенесенной острой кишечной инфекции (так называемый постинфекционный СРК). Это, конечно, указывает на возможную взаимосвязь СРК с кишечной микрофлорой. Кроме того, у части больных СРК выявляется синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике. И наконец, одним из главных доказательств роли дисбиотических нарушений в развитии СРК является положительный клинический эффект использования пробиотиков при лечении СРК. Остановимся на результатах некоторых из исследований, посвященных оценке эффективности пробиотиков при СРК (для анализа взяты лишь исследования, опубликованные в 2012–2013 гг.).

В одном из исследований проводился сравнительный анализ эффективности 4-недельного курса комбинированного пробиотика и плацебо. В исследование были включены 60 пациентов с СРК. Отмечено существенное улучшение клинических проявлений в группе пробиотика (рис. 1) [3].

В другом недавнем исследовании была оценена эффективность *Lactobacillus casei rhamnosus* LCR35 в лечении пациентов с различными формами СРК. Отмечено в общем заметное улучшение на фоне лечения

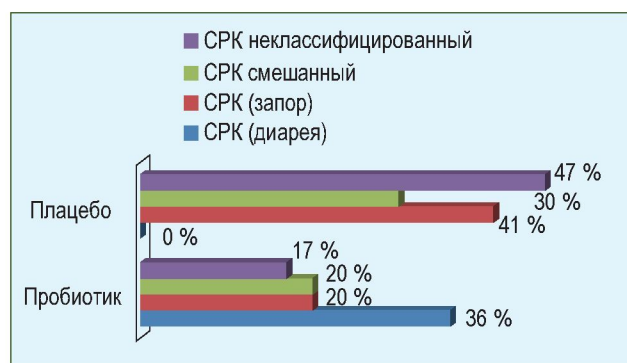


Рисунок 2 — Оценка эффективности пробиотика *Lactobacillus casei rhamnosus* LCR35 при различных формах СРК

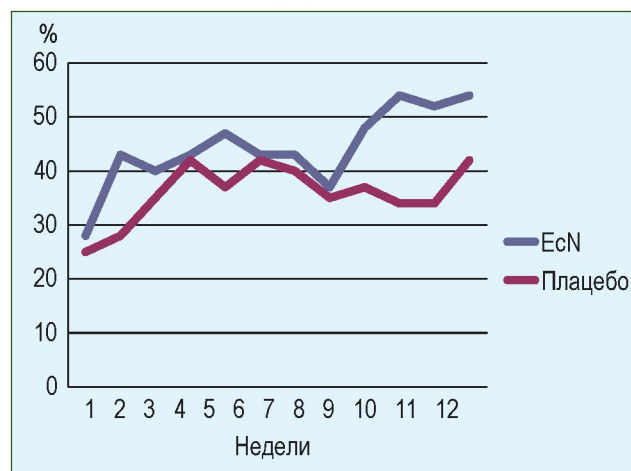


Рисунок 3 — Оценка эффективности пробиотика *Escherichia coli* Nissle 1917 у больных СРК

лактобактериями в сравнении с плацебо, однако лишь при диарейной форме СРК (рис. 2) [4].

В исследовании, проведенном в Германии, еженедельно в течение 12 недель оценивалась динамика симптомов при использовании пробиотика *Escherichia coli* Nissle 1917 или плацебо. Отмечена достоверная разница в положительном действии пробиотика в сравнении с плацебо (рис. 3) [9].

В отличие от многих других исследований в недавно опубликованном исследовании, проведенном в Великобритании, не отмечено положительного эффекта пробиотика по сравнению с плацебо при СРК. В данном исследовании, правда, был использован не чистый пробиотик, а функциональное питание, содержащее пробиотик [13].

Во французское исследование было включено 214 больных СРК, которые в течение 4 недель получали пробиотик *Lactobacillus plantarum* 299v или плацебо. Отмечено существенное уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома в группе больных, получавших *Lactobacillus plantarum* 299v (рис. 4) [6].

И наконец, в самом последнем исследовании проводили сравнительный анализ эффективности мультипробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus*. Больные с СРК принимали

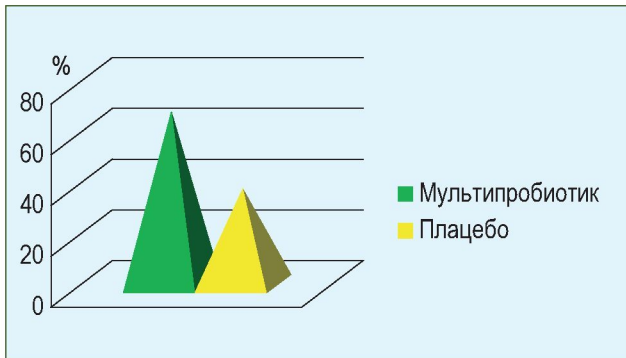


Рисунок 4 — Оценка эффективности пробиотика *Lactobacillus plantarum* 299v у больных СРК

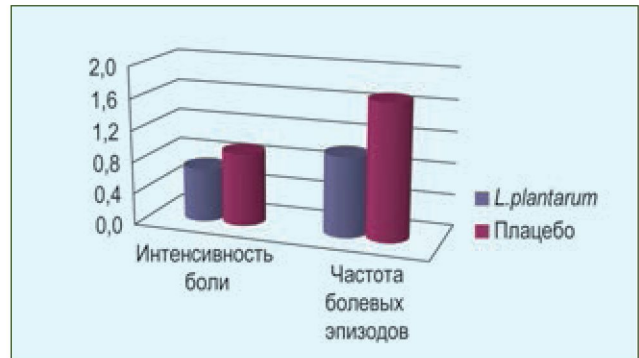


Рисунок 5 — Оценка сравнительной эффективности мультипробиотика и плацебо в лечении больных СРК

ли данный препарат или плацебо сроком 4 недели. В группе пробиотика клиническая эффективность достигнута у 68,0 % пациентов, в группе плацебо — у 37,5 % (рис. 5) [19].

Исследования по изучению кишечной микрофлоры сопряжены с определенными трудностями. Необходимо помнить, что часть кишечной флоры преимущественно содержится в просвете кишечника, поступает в каловые массы и поэтому может быть идентифицирована значительно легче; другая часть кишечной флоры имеет тесный контакт с кишечным эпителием, не поступает в каловые массы и, соответственно, гораздо труднее определяется. С другой стороны, кишечная флора может существенно различаться в зависимости от региона проживания человека и характера его питания. Недавно было проведено исследование, в котором сравнивали характер кишечной флоры у детей, проживающих в сельской местности в африканской стране Буркина-Фасо, и у детей из Флоренции. Отмечены очень большие различия в видовом характере кишечной флоры у исследуемых групп детей. Это может быть объяснено тем, что африканские дети преимущественно употребляют малокалорийную растительную пищу, а итальянские — пищу, богатую жирами и белками [5]. Существуют даже колебания состава флоры у каждого отдельного человека в зависимости от различных факторов.

Важным является вопрос диагностики нарушений микрофлоры кишечника. Что касается синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, традиционным методом диагностики этого состояния является дыхательный водородный тест. Однако этот тест может быть ложноположительным в плане синдрома избыточного бактериального роста при ускоренной перистальтике кишечника, что нередко имеет место при СРК.

Повсеместно в мире для диагностики состояния кишечной флоры используют анализ образцов фекалий с последующим их посевом на специальные среды. Культуральный метод способен выявить патогенную флору, дать общую оценку полезной кишечной флоры. Однако данный анализ дает информацию лишь о флоре, содержащейся в просвете кишечника и, соответственно, в каловых образцах. Постоянно

идет поиск новых способов диагностики кишечной микрофлоры. Большой прогресс в этом направлении связан с внедрением нового метода — анализа генной последовательности субъединиц рибосомальной РНК (16SrRNA), которая может быть получена путем амплификации из нуклеиновых кислот, взятых из образцов слизистой кишечника или фекалий [16]. Разрабатываются и другие сложные методики идентификации кишечной флоры. Появление новых молекулярных технологий позволяет по-новому взглянуть на функции кишечной флоры, а также на патофизиологические пути влияния ее нарушений на функционирование кишечника.

Проведенная обычными методами диагностика дисбиоза с получением культуры свидетельствует о снижении бифидобактерий и лактобацилл при увеличении факультативных микроорганизмов в кишечнике пациентов с СРК. Более точные молекулярные методы выявили явное отличие в спектре микробной флоры у больных СРК в сравнении со здоровыми людьми. Это, конечно, явно указывает на возможную роль нарушений кишечного микробиоценоза в патогенезе СРК. Но какие конкретные механизмы связывают кишечный дисбиоз с СРК?

Для начала рассмотрим их у пациентов с постинфекционным СРК. Это форма, при которой развитию функциональных кишечных нарушений предшествует перенесенная кишечная инфекция. В большинстве случаев постинфекционный СРК проявляется диарейной формой. По статистике, постинфекционный СРК отмечается у 6–17 % больных [10]. По данным метаанализа, частота развития СРК значительно увеличивается в течение года после перенесенного бактериального гастроэнтерита, реже — после вирусного гастроэнтерита [17]. При гастроэнтерите в слизистой оболочке повышается количество цитотоксических Т-лимфоцитов и энтероэндокринных клеток — это ускоряет транзит содержимого, а также влияет на висцеральную чувствительность кишечника [7]. Кроме того, в этом случае в 10 раз снижается количество анаэробных бактерий в кишечнике и изменяется баланс анаэробы/аэробы в кишечнике. Одной из возможных причин уменьшения анаэробов рассматривается ускорение кишечного

го транзита, вследствие чего анаэробы теряют свою привычную нишу [15]. Данный сценарий развития постинфекционного СРК четко показывает роль нарушений микрофлоры в генезе функциональных нарушений кишечника. Однако патофизиологические объяснения роли дисбиоза есть и для других (непостинфекционных) форм СРК.

Недавние исследования показали, что у больных СРК в кишечной слизи повышается экспрессия рецепторов, распознающих специфические субстанции, связанные с микрофлорой [2]. У больных СРК возникает слабовыраженная активация местной иммунной системы в слизистой кишечника. В результате этого повышается концентрация тучных клеток в слизистой кишечника. Доказано, что присутствие тучных клеток в непосредственном контакте с иннервацией слизистой, а также повышенное выделение гистамина и триптазы коррелируют с симптоматикой СРК.

В исследованиях показано взаимодействие между факторами в просвете кишечника (пища, микрофлора), эпителиальным барьером и иммунной системой слизистой оболочки. Уменьшенная экспрессия и структурная перестройка белков межклеточных эпителиальных соединений кишечника вызывает повышенную проницаемость кишечного эпителия. Особенно это характерно для диарейной формы СРК. При повышенной проницаемости кишечного эпителия возникают условия для прохождения антигенов через эпителиальный барьер, что вызывает чрезмерную стимуляцию иммунной системы слизистой кишечника [1].

В настоящее время очень активно обсуждается рабочая гипотеза о том, что нарушенная микрофлора кишечника активирует иммунный ответ в слизистой оболочке кишечника, что повышает проницаемость кишечного эпителия, активирует ноцицептивные сенсорные пути и вызывает нарушения в энтеральной нервной системе [15]. Исследования, проведенные на животных, показали, что использование пробиотиков способно положительно влиять на сенсомоторные нарушения и висцеральную гиперчувствительность кишечника [18]. Полезная микрофлора кишечника способна препятствовать адгезии патогенных бактерий на кишечную слизистую, модулировать местный иммунный ответ, оказывая при этом защитное действие на эпителиоциты кишечника [8].

По-видимому, указанные патофизиологические механизмы являются лишь частью возможной взаимосвязи между кишечным дисбиозом и СРК. Некоторые исследователи, признавая наличие нарушений кишечной микрофлоры при СРК, ставят вопрос следующим образом: являются ли эти нарушения причиной СРК или, может быть, следствием [14]? Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы.

Как же корригировать нарушения микробной флоры кишечника у больных СРК? В январе 2013 г. специалисты Римской рабочей группы по изучению функциональных заболеваний органов пищеварения в журнале *Gut* опубликовали отчет «Кишечная микрофлора при функциональных заболеваниях ки-

шечника». В нем авторы проанализировали состояние данной проблемы и пути коррекции кишечной микрофлоры в плане лечения СРК, в том числе с позиций доказательной медицины. Среди средств коррекции рассматриваются антибиотики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, пищевые волокна, диетические рекомендации [15].

Из антибиотиков рекомендуется использование невсасываемого антибиотика рифаксимины коротким курсом [15]. Эффективность и безопасность препарата показаны в нескольких рандомизированных исследованиях. Однако на сегодняшний день точно не установлены оптимальные дозы и сроки применения рифаксимины. Кроме того, поднимается вопрос о возможном развитии резистентности кишечной микрофлоры при частом применении препарата. В настоящее время пока неясно, насколько эффективен препарат при повторном применении с учетом рецидивирующего характера течения СРК.

Пробиотические препараты, содержащие живые культуры полезных микроорганизмов, доказали свой эффект в клинических исследованиях. При СРК данные лекарственные средства способны у части больных уменьшать или устранять моторные нарушения, висцеральную гиперчувствительность, нарушения кишечной проницаемости и др. Наибольшую эффективность показали препараты, содержащие бифидобактерии и лактобациллы. Авторы отчета рекомендуют использовать пробиотики сроком не менее 1 месяца [15]. Однако на сегодняшний день существует целый ряд вопросов по применению пробиотиков: какие дозы использовать? Что лучше — монотерапия отдельными штаммами или комбинированные препараты? Какие формы выпуска пробиотиков предпочтительнее: таблетированные или жидкие? Есть ли особенности выбора пробиотиков в зависимости от формы СРК: с диареей или запором? Требуются новые исследования по этим вопросам.

Пребиотики — препараты, стимулирующие рост полезной кишечной микрофлоры, — способны оказывать благоприятное действие при СРК. Однако имеются результаты лишь одного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, подтверждающего это [15]. Синбиотики представляют собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков.

Относительно эффективности пищевых рекомендаций и использования пищевых волокон в лечении СРК на сегодня имеется мало соответствующих клинических исследований. У части больных СРК полезным может быть ограничение потребления невсасываемых углеводов, включающих олиго-, ди- и моносахариды и полиолы, а также избыточных волокон [15]. Однако данная позиция требует уточнения. Возможно, в практическом плане целесообразным является ограничение потребления отдельных продуктов на основании учета индивидуальной переносимости. У больных с синдромом избыточного бактериального роста, вызванным длительным использованием ингибиторов протонной помпы, ре-

комендується провести при можливості корекцію дози цих препаратів [15].

Автори звіту Римської робочої групи, указуючи на перспективність корекції мікробіотических порушень в ліченні СРК, роблять акцент на необхідності проведення дальніших, добре спланованих досліджень з метою уточнення чітких практичних рекомендацій в використанні даного напрямку лічення СРК.

Таким чином, в нинішнє час існує немало доказів взаємозв'язку порушень кишечної флори і СРК. Продовжується вивчення можливих механізмів цього взаємодіяння. Нормалізація кишечної флори, по-видимому, є важливим елементом успішного лічення СРК.

Список літератури

1. Barbara G., Zecchi L., Barbaro R. et al. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2012 Oct. — 46 Suppl. — S52-5.
2. Brint E.K., MacSharry J., Fanning A. et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — 106. — 329-36.
3. Cui S., Hu Y. Multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2012. — 5(3). — 238-44.
4. Dapoigny M., Piche T., Ducrotte P. et al. Efficacy and safety profile of LCR35 complete freeze-dried culture in irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind study // *World J. Gastroenterol.* — 2012, May 7. — 18(17). — 2067-75.
5. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2010. — 107. — 14691-6.
6. Ducrotte P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2012, Aug 14. — 18(30). — 4012-8.
7. Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R. et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS // *Gastroenterology.* — 2003. — 125. — 1651-9.

8. Ghoshal U., Shukla R., Ghoshal U., Gwee K., Ng S., Quigley E. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? // *Int. J. Inflam.* — 2012. — 151085.

9. Kruis W., Chrubasik S., Boehm S. et al. A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2012 Apr. — 27(4). — 467-74.

10. Longstreth G.F., Hawkey C.J., Mayer E.A. et al. Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — 15. — 959-64.

11. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep.* — 2006. — 7. — 688-93.

12. Quigley E., Fried M., Gwee K.A. et al. World Gastroenterology Organization Global Guideline. Irritable bowel syndrome: a global perspective — 2009.

13. Roberts L.M., McCahon D., Holder R. et al. A randomized controlled trial of a probiotic functional food in the management of irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2013, Mar 7. — 13. — 45.

14. Sanders M.E., Guarner F., Guerrant R. et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease // *Gut.* — 2013. — 62(5). — 787-96.

15. Simren M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., Verdu E.F., Whorwell P.J., Zoetendal E.G. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut.* — 2013. — 62. — 159-176.

16. Suau A., Bonnet R., Sutren M. et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1999. — 65. — 4799-807.

17. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — 26. — 535-44.

18. Verdu E.F., Bercik P., Verma-Gandhu M. et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice // *Gut.* — 2006. — 55. — 182-90.

19. Yoon J.S., Sohn W., Lee O.Y. et al. Effect of multi-species probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013, Jul 5.

Получено 22.07.13 □

Будзак І.Я.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»

СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА: РОЛЬ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОЇ ФЛОРИ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Резюме. У статті розглянутий взаємозв'язок порушень кишечної флори та синдрому подразненого кишечника. Показані механізми патогенетичної ролі дисбіозу кишечника в розвитку синдрому подразненого кишечника. Проаналізовані результати досліджень з оцінки ефективності пробіотиків у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника. Визначені підходи до корекції вказаних порушень.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, дисбіоз кишечника, лікування.

Budzak I. Ya.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

IRRITABLE BOWEL SYNDROME: ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA DISORDERS AND WAYS OF THEIR CORRECTION

Summary. The article presents the correlation between intestinal microbiota disorders and irritable bowel syndrome. The mechanisms of pathogenic role of bowel dysbiosis in the development of irritable bowel syndrome were shown. There were analyzed the results of investigations concerning the evaluation of probiotics efficiency in patients with irritable bowel syndrome. The approaches to correction of these disorders were determined.

Key words: irritable bowel syndrome, bowel dysbiosis, treatment.