



С. М. Ткач, К. С. Пучков, А. К. Сизенко, Ю. Г. Кузенко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Кишечная микробиота и функциональные заболевания кишечника

Представлены современные данные о состоянии кишечной микробиоты в норме и при функциональных заболеваниях кишечника, в первую очередь при синдроме раздраженного кишечника (СРК). Рассмотрены современные подходы к изучению этиопатогенетической роли кишечной микробиоты при СРК, а также даны клинические рекомендации относительно модуляции состава микробиоты кишечника у пациентов с СРК, включая применение антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков.

Ключевые слова: кишечная микробиота, функциональные заболевания кишечника, лечение.

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК), в первую очередь синдром раздраженного кишечника (СРК), относятся к наиболее частым гастроэнтерологическим заболеваниям, которые ассоциируются со значительным ухудшением качества жизни многочисленных больных и большими расходами на лечение [11, 41]. Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе упомянутых нарушений, раскрыты не полностью, важное значение имеют такие механизмы, как нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), висцеральная гиперчувствительность, изменение взаимодействия между головным мозгом и кишечником, микровоспаление, психосоциальные нарушения и состояние микрофлоры кишечника [2, 27, 28].

В организме человека обитает сложное сообщество микроорганизмов — микробиота [48]. Подсчитано, что кишечная микробиота человека содержит 10^{14} клеток, что в 10 раз превышает количество клеток человеческого тела [39].

Количество микроорганизмов варьирует от 10^1 – 10^3 бактерий/г содержимого в желудке и двенадцатиперстной кишке до 10^{11} – 10^{12} бактерий/г содержимого в толстом кишечнике [48]. Кроме различий, связанных с локализацией в ЖКТ, существуют значительные различия в составе между микробиотой просвета кишечника и

микробиотой, обитающей на слизистой оболочке кишки [7, 35, 48].

Представителей микробиоты классифицируют с помощью традиционной биологической систематики (тип — класс — отряд — семейство — род — вид). В настоящее время описано более 50 бактериальных типов, 10 из которых обитают в толстом кишечнике. Среди последних преобладают три типа: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, в то время как в других отделах ЖКТ микробный состав иной [49].

Проблемой для исследований в этой области является то, что большинство видов в настоящее время не удается культивировать. Значительно расширить понимание роли микробиоты кишечника в норме и патологии в последние годы позволило использование современных молекулярных методов, не связанных с культивированием [39]. Полученные данные свидетельствуют о том, что кишечные бактерии могут влиять на патогенез и патофизиологию ФЗК за счет как метаболических возможностей внутрипросветной микробиоты, так и взаимодействия микробиоты слизистой оболочки с иммунитетом организма хозяина [28]. Например, у многих пациентов с СРК началу симптомов предшествует перенесенная кишечная инфекция [42]. Также существуют многочисленные исследования, свидетельствующие о положительном эффекте у пациентов с ФЗК лечения, направленного на мо-

дуляцию микробиоты кишечника [33]. Кроме того, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонком кишечнике и изменения микробиоты кишечника имеют значение для некоторых подгрупп пациентов с ФЗК [13]. Однако клиническое значение этих данных окончательно не установлено, в связи с чем продолжаются исследования, ставящие своей целью расширение имеющихся знаний в этой области и разработку конкретных клинических рекомендаций. Основные достижения и рекомендации, в том числе изложенные в последнем обзоре Римского комитета по функциональным гастроинтестинальным заболеваниям, представлены ниже [40].

Современные представления о кишечной микробиоте

Отношения между организмом хозяина и микробиотой кишечника, часто называемые симбиозом, развиваются на протяжении миллионов лет. На состав микробиоты влияют факторы окружающей среды, генетические и иммунные факторы организма хозяина, а микробиота в свою очередь влияет на состояние иммунитета и физиологические процессы в кишечнике хозяина и за его пределами. Последние исследования с применением молекулярных методов продемонстрировали сложность состава микробиоты кишечника человека, состоящей из сотен филотипов, из которых 80 % до сих пор не культивированы [49]. Из 10 бактериальных типов, обнаруженных в кишечнике, наиболее распространенным является *Firmicutes*. Факультативные анаэробы составляют менее 0,1 % от общего количества бактерий, обнаруживаемых в образцах кала.

В недавней публикации было предложено выделить в микробиоте ЖКТ человека три четких кластера, названных энтеротипами, которые состоят из разных групп видов и совместно формируют состав кишечного сообщества [1]. Эти энтеротипы не зависят от таких характеристик пациента как национальность, пол, возраст или индекс массы тела, хотя эти выводы основаны на относительно небольшом количестве наблюдений. Большинство исследований используют образцы кала, однако бактерии кала значительно отличаются от бактерий, связанных со слизистой оболочкой, которые, вероятно, сильнее всего взаимодействуют с организмом хозяина [7, 29]. Известно, что дети рождаются со стерильным кишечником, но он быстро колонизируется бактериями из ближайшего окружения. Их главным источником является влагалище матери и ее кишечник. Ранняя колонизация кишечника новорожденных происходит в основном за счет

аэробов (стафилококков, стрептококков и энтеробактерий), а более поздняя — за счет строгих анаэробов (например, эубактерий и клостридий). Развитие микробиоты продолжается до совершеннолетия с постепенным увеличением количества *Bacteroides spp.*, снижением *Lactobacillus spp.* после 5 лет и *Bifidobacterium spp.* в позднем подростковом возрасте [4, 26]. Изменения микробиоты также происходят в глубокой старости, когда уменьшается количество *Bacteroides spp.*, но увеличивается количество *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli* [4, 39].

Индустриализация общества изменила как диету человека, так и его микробиоту. В частности, у детей, живущих в сельской местности, в питании которых преобладают полисахариды, значительно больше *Bacteroidetes*, особенно *Prevotella* и *Xylanibacter*, чем у городских детей, в питании которых преобладают жиры и белки [10]. У пациентов с ожирением часто обнаруживают преобладание *Firmicutes* над *Bacteroidetes* (что, вероятно, частично обусловлено разной диетой), хотя некоторые исследования не подтверждают эти наблюдения [12]. Цельные зерна злаков, устойчивый крахмал и диета с низким содержанием пищевых волокон значительно изменяют состав микробиоты, так же, как и многие диетические пребиотики, в том числе олигофруктоза, лактулоза, инулин и арабиноксилан-олигосахариды [12, 46]. Плохо абсорбируемые ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и полиолы (FODMAPs) являются субстратами для бактериального метаболизма и поэтому также могут изменять состав микробиоты. Диета с большим содержанием пищевых волокон изменяет состав микробиоты путем уменьшения времени кишечного транзита. Если ускорение транзита при использовании препаратов сенны связано с увеличением производства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и уменьшением количества метанобразующей микрофлоры, то при применении лоперамида наблюдается противоположный эффект [40]. Ускорение транзита при помощи прокинетики также сопровождается увеличением производства КЦЖК, в частности пропионовой и масляной кислот. Ацетат, преобладающий в содержимом толстой кишки, в большей степени оказывает ингибирующее влияние, в то время как пропионат и бутират стимулируют моторику и активируют пропульсивную активность подвздошной кишки, обеспечивая продвижение бактерий от подвздошной кишки к толстому кишечнику.

Нормальная микробиота также сильно влияет на систему иммунитета слизистой оболочки. В

частности, у стерильных мышей в слизистой оболочке кишки существенно снижено количество Т-клеток, иммуноглобулина А и интраэпителиальных Т-клеток [2, 27]. Исследования на близнецах показали, что на микробиоту кишечника влияет генотип хозяина, хотя имеющиеся данные противоречивы в связи с невозможностью адекватного контроля распространенных факторов окружающей среды [26, 27]. Модуляция состава микробиоты изменяет висцеральную гиперчувствительность, в частности она уменьшается под воздействием продуктов, синтезируемых *Lactobacillus paracasei* NCC2461 и *L. acidophilus* NCFM [40, 44]. Транзиторные изменения состава микробиоты под действием антимикробных средств изменяют экспрессию нейротрофического мозгового фактора, пищевое поведение и колонизацию кишечника стерильных мышей, что свидетельствует о том, что действие кишечной микробиоты не ограничивается кишечником и системой иммунитета, а охватывает также центральную нервную систему [3].

Подходы к изучению микробиоты

Хотя культивирование остается ценным методом, необходимым для определения функциональных групп и выборочного подсчета микроорганизмов (например, возбудителей), новые подходы, не требующие культивирования, являются более удобными для мониторинга изменений состава микробиоты ЖКТ. За последние 15 лет произошло развитие методов для анализа микробиоты человека, в первую очередь с использованием метагеномно-метабономного анализа сцепления генных локусов или секвенирования малой субъединицы рибосомальной РНК (16S рРНК для бактерий и 18S рРНК для эукариот), которую путем прямой амплификации получают из нуклеиновых кислот, выделенных из биоптатов слизистой оболочки или образцов кала [7, 8, 26, 35]. В настоящее время применяют несколько комплементарных методов подсчета бактерий кишечника, таких как метод отпечатка пальца (в его основе лежит денатурирующий градиентный гель-электрофорез), и целевых методов, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* и количественная полимеразная цепочечная реакция [8, 36].

Высокопродуктивное секвенирование ДНК, полученной из биоптатов или образцов кала, открывает новые возможности для метагенетических анализов микробиоты кишечника. Технология анализа сложной смеси секвентов ДНК относится к метагеномике [35]. Другая родственная технология, использующая высокопроизводительное секвенирование или микропланшет-

ки для оценки экспрессии РНК в образцах, полученных из ЖКТ, и фокусирующаяся на транскрипционно активных бактериях, называется метатранскриптомика [15]. Еще один мощный инструмент — метапротеомика, использующая сепарацию белков и методы секвенирования и позволяющая описывать основные белки, присутствующие в образцах кишечника или кала [8, 37]. Метабономика, хотя и не связана непосредственно с генетической информацией микробов, но рассматривает метаболиты, возникшие в результате общей активности микробов в кишечнике. Поскольку многие из этих метаболитов обладают биологическим действием (как позитивным, так и отрицательным) на организм хозяина, такой анализ позволяет непосредственно измерять последствия микробной активности в кишечнике, а также проводить прямую идентификацию целевых микробных штаммов [31, 35, 49]. Все перечисленные методы могут быть применены к ДНК, выделенной как из образцов кала, так и из биоптатов кишечника. К сожалению, микробиомный анализ из-за сложности и дороговизны пока не подходит для рутинной диагностики функции кишечника или оценки его состояния, хотя в этом направлении уже достигнуты определенные успехи [40].

Для диагностики СИБР у пациентов с СРК уже давно используют водородный дыхательный тест, который неинвазивным путем позволяет косвенно определить количество находящихся в просвете кишечника водород- и метанпродуцирующих бактерий. Концепция водородного дыхательного теста основана на том, что бактерии кишечника ферментируют введенный тестовый сахар (лактозу или глюкозу) с образованием водорода, который быстро диффундирует в кровь, выделяется при дыхании, может быть собран в специальные мешочки и подсчитан с помощью портативного газоанализатора [14]. При наличии СИБР длительность ферментации изменяется и соответствующие показатели повышаются. К сожалению, критерии водородного дыхательного теста, позволяющие дифференцировать норму и патологию, недостаточно информативны и валидны для точной диагностики СИБР в тонком кишечнике. Культуральные методы остаются важным инструментом для оценки микробного разнообразия и выборочной изоляции представителей ключевых функциональных групп, включая патогены.

Новые молекулярные методы в значительной степени заменили культуральные подходы при подсчете доминирующих в ЖКТ представителей микробиоты. Методы изучения микробиоты

ЖКТ, не связанные с культивированием, могут ответить на следующие вопросы: 1) какие микроорганизмы находятся в ЖКТ (подходы, основанные на анализе 16S рРНК); 2) какие микробные гены представлены в ЖКТ (метагеномика); 3) какое действие оказывают микроорганизмы в ЖКТ (метатранскриптомика, метапротеомика, метабономика/метабономика) [40]. Пропускная способность и глубина анализа молекулярных методов быстро увеличиваются, однако важно применять их аккуратно для поиска ответов на четко сформулированные научные вопросы.

Особенности микробиоты у пациентов с ФЗК и их связь с патофизиологией

О микробиоте тонкого кишечника известно мало, что объясняется малодоступностью этого отдела ЖКТ для исследований [14, 32]. Культуральные исследования показывают, что в тонком кишечнике значительно меньше бактерий по сравнению с толстой кишкой, а их концентрация значительно нарастает в направлении от двенадцатиперстной кишки к дистальному отделу подвздошной кишки. В основном это грамположительные аэробы в проксимальном отделе и грамотрицательные/грамположительные анаэробы и факультативные анаэробы в терминальных отделах подвздошной кишки. Исследования микробиоты тонкого кишечника при помощи методов, не связанных с культивированием, еще только начинаются, но уже есть информация о том, что состав микробиоты тонкого кишечника более сложный, чем предполагалось ранее на основании данных, полученных стандартными культуральными методами. Существуют значительные индивидуальные и временные (даже в течение одного дня) вариации, возрастные различия и несколько ранее не описанных филогенетических типов [32]. Микробиота тонкого кишечника характеризуется способностью быстро поглощать и преобразовывать простые углеводы, важную роль в этом играют стрептококки [49].

Роль СИБР в патогенезе СРК остается спорной, так как дыхательные тесты, используемые для его диагностики, не валидизированы [14]. Даже такой общепринятый золотой стандарт диагностики СИБР как культивирование аспирата тощей кишки сейчас поставлен под сомнение, поскольку норма концентрации бактерий (не более 10^5 КОЕ/мл) была установлена с использованием образцов, полученных после хирургических вмешательств [32]. Исследования пациентов с СРК выявили относительно небольшое количество бактерий в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки

без очевидных различий относительно контроля. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о том, что если в качестве границы патологии использовать более низкие показатели ($> 10^3$ КОЕ/мл), то у большинства пациентов с СРК можно диагностировать СИБР, но необходимы дополнительные исследования с хорошим дизайном [13, 28]. Уже доступные работы с молекулярными методами исследования пока не позволяют сделать вывод, принимает ли СИБР участие в развитии СРК, хотя данные методы обладают значительным потенциалом.

В контексте взаимосвязи СИБР и СРК изучены несколько сопутствующих факторов, в том числе подавление синтеза кислоты в желудке ингибиторами протонной помпы (ИПП) и нарушения моторики [9, 40]. В некоторых исследованиях показано, что использование ИПП может привести к развитию СИБР, а антибиотикотерапия ускоряет восстановление микробной популяции, хотя эти данные зависят от того, какие тесты и критерии использовали [45]. Например, наиболее часто дающий положительные результаты лактулозный дыхательный тест отображает скорее скорость транзита до слепой кишки, а не истинный СИБР, хотя данные о связи между СИБР и СРК основаны преимущественно на его результатах [28, 45]. Другие факторы, такие как применение антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков, а также модификация диеты (например, ограничение или избыток FODMAPs) также могут влиять на состав микробиоты у пациентов с СРК, что может приводить к обнаружению мнимых зависимостей.

Ранние оценки микробиоты кала пациентов с СРК, проведенные при помощи культуральных методов, показали снижение количества лактобацилл и бифидобактерий и увеличение количества факультативных бактерий в основном за счет стрептококков и *Escherichia coli*, а также большего количества анаэробных организмов, таких как *Clostridium* [7, 20, 28]. Исследования с использованием молекулярных методов выявили сходные изменения в составе фекальной микробиоты у пациентов с СРК по сравнению с контролем. Недавно проведенное исследование показало, что микробиота пациентов с СРК может быть сгруппирована в отдельный кластер, который значительно отличается от такового у здоровых индивидуумов группы контроля [36]. Имеющиеся результаты неполны, а иногда и противоречивы. Это может быть связано с использованием разных молекулярных методов, единичных образцов, которые могли не быть связаны с динамикой симптомов, и, возможно,

другими факторами, такими как диета, и фенотипические данные пациентов. Кроме этого, следует понимать, что образец кала совсем не обязательно отображает состав микробиоты в других отделах ЖКТ.

Тот факт, что СРК может развиваться после инфекционного гастроэнтерита, побудил исследователей оценить роль воспаления в развитии СРК, однако лишь в незначительной части проведенных исследований также изучены соответствующие изменения состава микробиоты кишечника. Инфекционный гастроэнтерит приводит к значительному истощению комменсальной микробиоты, продуцирующей такие метаболиты как КЦЖК и антибиотики, которые ингибируют колонизацию кишки патогенами, о чем свидетельствует потеря устойчивости к колонизации, возникающая после антибиотикотерапии [42]. Пока неясно, насколько полно и в течение какого времени происходит восстановление колонизационной резистентности.

Инфекционный гастроэнтерит — это частое явление. Треть эпизодов вызвана вирусной инфекцией (чаще всего — *Norovirus* и *Rotavirus*). Наиболее частыми бактериальными причинами являются *Campylobacter* и *Salmonella* — в 10 и 3 % случаев соответственно. Появление новых симптомов СРК после инфекционного гастроэнтерита является относительно распространенным явлением, об этом сообщают 6–17 % больных СРК. По данным недавно проведенного интернет-опроса 18 % таких пациентов, примерно 40 % из них в это время путешествовали [42]. Клиническими особенностями постинфекционного СРК является преобладание СРК с диареей (СРК-Д) [7, 38]. Недавно проведенный мета-анализ 18 исследований выявил повышение риска развития СРК в течение 1 года после бактериального гастроэнтерита, в основном связанного с *Shigella*, *Campylobacter* и *Salmonella* (относительный риск (ОР) — 6,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 2,6–15,4), причем повышенный риск сохранялся даже через 36 мес (ОР — 3,9; 95 % ДИ — 3,0–5,0) [40]. Вирусный гастроэнтерит, в связи с меньшим повреждением тканей, приводит к меньшему риску постинфекционного СРК по сравнению с бактериальными инфекциями, при которых наибольшим фактором риска является бактериальная токсичность, большая, чем обычно длительность диареи, ректальное кровотечение и лихорадка [28, 32].

Другие исследования показали важность увеличения количества клеток, содержащих 5-НТ, у пациентов с СРК-Д, и повышенную чувствительность у пациентов с СРК-Д и повышенным

количеством энтерохромаффинных клеток, ускоренным кишечным транзитом и висцеральной гиперчувствительностью [40]. Все эти факторы, действуя на физиологию кишечника, могут влиять на окружающую микробиоту среду. В ранних исследованиях на детях с острым гастроэнтеритом показано ощелачивание pH стула, связанное, вероятно, с уменьшением количества бактериальных метаболитов, а также снижение количества *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Eubacterium* [28, 32]. Подсчет бактерий в образце кала, проведенный традиционным способом, показал 10-кратное уменьшение количества анаэробов (*Bacteroidaceae* и *Eubacterium*), небольшие изменения количества аэробов и существенное повышение содержания патогенов (до 10⁹ КОЕ/г и более). Более поздние исследования с использованием современных, не связанных с культивированием методов, как правило, подтверждают эти факты [7, 8]. Более ранние исследования пациентов с СРК-Д позволили предположить, что изменение количества и скорости синтеза КЦЖК при инкубации *ex vivo* также может свидетельствовать об уменьшении количества анаэробов [28].

Другой причиной снижения количества анаэробов является применение антибиотиков широкого спектра действия. Исследование, проведенное в детской популяции, показало, что через 3 мес после заражения *Salmonella* у 9,5 % пациентов, получавших антибиотики, имели место рвота, боли в животе и диарея, в то время как в группе детей, не получавших антибиотики, эти жалобы предъявили лишь 2,9 % пациентов [42, 43].

Таким образом, изменения во взаимодействии между кишечной микробиотой и факторами организма хозяина (возраст, диета, скорость транзита, генетические особенности, прием антибиотиков) могут иметь важное значение для патофизиологии СРК. Эти факторы в свою очередь могут быть связаны с изменениями патофизиологических путей, связанных с гомеостазом, включая барьерную, нейромоторную и сенсорную функции, а также ось головной мозг — кишечник [38]. Например, двусторонняя передача сигналов между микробиотой и эпителием кишечника регулирует выделение последним слизи, а также других факторов защиты, участвующих в регуляции микробиоты. Изменения этих факторов (например, изменения в слизистом слое и увеличение количества белка β-дефенсина-2) обнаружены у пациентов с СРК и функциональной диареей, что предполагает взаимодействие микробиоты и иммунной системы организма хозяина [28, 40]. Эту концепцию также подтверждает тот

факт, что у пациентов с СРК в слизистой оболочке толстого кишечника повышается продукция рецепторов к специфичным для микробиоты веществам (таким как Toll-подобный рецептор-4, который опознает бактериальные липополисахариды) или титров циркулирующих в крови антител к компонентам микробиоты (например, антител к флагеллину) [6]. Несколько исследований продемонстрировали низкоуровневую активацию и адаптивный ответ иммунной системы слизистой оболочки в большой подгруппе пациентов с СРК [2]. Увеличение количества активированных тучных клеток, CD3-, CD4- и CD8-позитивных Т-клеток описано также при постинфекционном и неспецифическом СРК [42]. О важности тучных клеток для этого процесса свидетельствует преобладание этого типа клеток над другими клетками системы иммунитета, а также увеличение высвобождения гистамина, триптазы и простагландинов в биоптатах слизистой оболочки [2, 40]. Тучные клетки расположены ближе к нервным окончаниям в слизистой оболочке, и их количество коррелирует с тяжестью и частотой боли в животе у больных с СРК [27]. Активация иммунитета слизистой оболочки может привести к определенной сенсомоторной дисфункции у пациентов с СРК. Высвобождение гистамина и триптазы в биоптате слизистой оболочки пациента с СРК способствует мезентериальной сенсорной афферентной активации и повышению висцеральной гиперчувствительности, связанной с H_1 -гистаминовыми рецепторами [28]. Кишечная микробиота может принимать активное участие в этих процессах за счет стимуляции иммунной системы, чаще наблюдающейся у лиц с повышенной проницаемостью эпителия, что может приводить к перегрузке иммунной системы микробными антигенами [2, 40]. В целом результаты исследований показывают, что взаимодействие бактерий и организма хозяина может быть инициировано компонентами микробиоты, которые могут преодолевать слой слизи и прикрепляться к эпителиальным клеткам, вызывая активацию системы врожденного иммунитета слизистой оболочки даже в отсутствие ее повреждения.

Использование пробиотиков, в частности на животных моделях, также показывает, что секретруемые ими продукты или метаболиты могут модулировать сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника и висцеральную гиперчувствительность [5, 24]. Кроме того, применение пробиотиков может привести к исчезновению нейромоторно-сенсорной дисфункции при моделировании СРК.

Модуляция оси головной мозг — кишечник также важна при СРК, так как ему часто сопутствуют психологические нарушения. На животных моделях показано, что некоторые формы психологического стресса могут вызывать изменения в составе бактерий в кишечнике, сочетающиеся с изменением системного цитокинового ответа и повышенной кишечной проницаемостью [2, 28]. Причем это взаимодействие может происходить в обоих направлениях, то есть микрофлора потенциально может влиять на химию мозга и поведение [3]. Тем не менее потенциальная важность взаимодействия между мозгом и кишечником до сих пор не продемонстрирована в исследованиях на людях, в частности на пациентах с ФЗК.

Заболевания ЖКТ, имитирующие или перекрещивающиеся с ФЗК

Хотя целиакия, воспалительные заболевания кишки (ВЗК) или дивертикулит могут протекать параллельно с СРК, диагноз «СРК» в случае существующей органической патологии представляется сомнительным.

Глютен вызывает целиакию у генетически предрасположенных лиц, дисфункцию кишечника, а также может вызывать симптомы СРК в отсутствие целиакии [27]. Некоторые пациенты с СРК при отсутствии повышения уровня антител к тканевой трансглутаминазе или гистологических маркеров целиакии клинически хорошо отвечают на безглютеновую диету. Это состояние называют «чувствительностью к глютену при отсутствии целиакии» или «глютенчувствительным СРК» [40]. Механизмы развития этого состояния остаются неясными. Экспериментальные исследования на мышах показали, что глютен может вызывать активацию врожденного иммунитета, повышение проницаемости тонкого кишечника, нервно-мышечную дисфункцию и дисбиоз при отсутствии аутоиммунных реакций [2, 40].

СРК-подобные симптомы часто сопровождают ремиссию у пациентов с ВЗК, кроме того, они довольно часто беспокоят пациентов, у которых в будущем развиваются ВЗК [33, 34]. Возможно, что СРК и ВЗК протекают параллельно более часто, чем это принято считать, или же являются состояниями, находящимися на разных концах обширного спектра воспаления. Исследования по изучению симптомов СРК у пациентов с ВЗК, находящихся в состоянии ремиссии, выявили высокий уровень калпротектина у таких больных. Это говорит о том, что во многих случаях симптомы СРК могут быть результатом невыяв-

ленного продолжающегося воспаления [33]. Пока недостаточно данных о возможных механизмах, хотя существует большое искушение предположить, что микробиота кишечника может быть фактором развития обоих заболеваний [19, 34]. Например, так же, как и для СРК, при ВЗК описан фекальный и ассоциированный со слизистой оболочкой дисбиоз [40].

Большая доля больных, госпитализированных с острым дивертикулитом, даже при отсутствии осложнений, испытывают постоянные симптомы, имитирующие СРК [11, 40]. Некоторые неконтролируемые исследования показали эффективность применения антибиотиков и/или месалазина, что также подтверждает роль микробиоты в развитии этого синдрома [43].

Терапевтические подходы: антибиотики, пробиотики, пребиотики и синбиотики

Исходя из возможных нарушений состава микробиоты при функциональных нарушениях ЖКТ, существуют подходы к лечению, направленные на коррекцию дисбиоза либо путем проведения антибактериальной терапии, либо путем назначения препаратов «полезных» бактерий.

Антибиотики

Несмотря на то, что использование антибиотиков может приводить к развитию СРК и имеются данные о том, что лечение антибиотиками бактериального гастроэнтерита может повысить вероятность долгосрочных симптомов со стороны ЖКТ, невсасывающиеся кишечные антибиотики обладают терапевтическим эффектом при СРК [43]. Ранее в исследованиях изучали неомицин, в настоящее время интерес сосредоточен на неабсорбируемом производном рифампицина под названием рифаксимин [21, 33]. Опубликованы результаты трех двойных слепых плацебоконтролируемых исследований рифаксимины у пациентов с ФЗК [30]. Полученные данные свидетельствуют об улучшении симптомов, особенно вздутия живота, в течение приблизительно 10 нед после проведенного лечения рифаксимином (эффект по сравнению с плацебо выше на 10%). Дозы, используемые в этих и других исследованиях, варьировали от 600 до 2400 мг ежедневно в течение 7–14 дней. Существует потенциальная опасность развития устойчивости к антибиотикам и возможность инфекции *Clostridium difficile*, хотя таких данных нет [21].

Таким образом, короткий курс селективных кишечных антибиотиков, таких как рифаксимин, может быть эффективен у некоторых пациентов с СРК, хотя необходимо провести допол-

нительные исследования предикторов эффективности лечения, устойчивости к антибиотикам, эффективности и безопасности повторных курсов, а также оптимальных режимов дозирования [30].

Пробиотики

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточном количестве приносят пользу для здоровья организма хозяина [5]. Наиболее часто используемыми пробиотиками являются лактобациллы и бифидобактерии. Пробиотики могут содержать только один микроорганизм или же их комбинацию, а их эффективность должна быть доказана в отношении хотя бы одного из возможных патофизиологических механизмов СРК, таких как висцеральная гиперчувствительность, нарушение моторики, кишечной проницаемости, состава микробиоты или иммунитета [16–18]. Эти эффекты могут значительно отличаться у разных микроорганизмов. Таким образом, один лишь факт того, что один какой-то микроорганизм полезен для здоровья, не означает, что родственные ему микроорганизмы действуют аналогичным образом. Для использования в гастроэнтерологии также важно, чтобы препарат содержал достаточное количество микроорганизмов, которые должны быть кислото- и ферментостойчивыми, обладать хорошей адгезивной способностью.

На сегодняшний день опубликованы результаты 32 плацебоконтролируемых исследований пробиотиков [24, 25]. К сожалению, их дизайн значительно отличается, некоторые из старых исследований обладают низким качеством, лишь в некоторых попытались уточнить механизм действия или изучить, какими изменениями в составе микробиоты сопровождается симптоматическое улучшение. Недавний систематический обзор исследований показал, что в исследованиях более низкого качества, как правило, показан больший эффект, а опубликованные данные, возможно, приводят к системной ошибке, связанной с тем, что небольшие исследования с негативными результатами обычно не публикуются и, таким образом, не попадают в анализ [24]. Примерно три четверти из этих исследований были с положительными результатами, из них четыре были проведены у детей. Хотя различные симптомы улучшались, терапевтический эффект по сравнению с плацебо в целом был незначительным. Кроме того, остается неясным, какие организмы являются наиболее эффективными. Например, одни в основном уменьшают вздутие живота и метеоризм, другие

вливают на частоту актов дефекации, третьи оказывают суммарный положительный эффект [25, 44]. В некоторых высококачественных исследованиях эффект подтвержден для бифидобактерий, таких как *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis* DN 173010 и *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 [33]. В других исследованиях обнаружена полезность применения пробиотических смесей [18, 47]. Только в одном исследовании выявили усиление симптомов, а несколько масштабных высококачественных исследований не обнаружили никаких эффектов [5, 25].

Диета, пищевые волокна, пребиотики и симбиотики

Имеется лишь несколько качественных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований влияния модификации диеты, что связано с трудностями контроля за плацебо-эффектом. Одно рандомизированное контролируемое исследование показало, что отруби усиливают симптомы, а их исключение может снижать интенсивность симптоматики [12].

Пребиотики — это продукты, которые при приеме внутрь стимулируют рост полезных бактерий, имеющихся в организме хозяина, что приводит к положительному влиянию на здоровье [33]. Эту функцию обычно выполняют различные олигосахариды.

Одним из первых изученных пребиотиков была лактулоза, которая является неабсорбируемым слабительным, увеличивающим концентрацию в кале *Bifidobacterium spp.* Лактулоза в тонкой кишке не расщепляется и не всасывается, а в неизменном виде достигает толстой кишки, где в процессе бактериального разложения распадается на КЦЖК — молочную, уксусную, пропионовую и масляную. Разложение до КЦЖК снижает pH в просвете кишки, повышает осмотическое давление, способствует задержке воды в просвете кишки и увеличению объема химуса, что в свою очередь стимулирует перистальтику и ускоряет продвижение содержимого толстой кишки. Поскольку кишечные бактерии метаболизируют лактулозу очень быстро, начало действия наблюдается уже через несколько минут после попадания активного вещества в толстую кишку, а при приеме препарата на пустой желудок оно может наблюдаться через 1–2 ч. Благодаря эффективности и безопасности, а также с учетом данных многочисленных клинических испытаний (всего зарегистрировано 347 исследований), в 2005 г. лактулоза официально признана препаратом первого выбора при хроническом запоре (уровень доказательств 1А).

Еще одним пребиотиком является инулин. По сравнению с плацебо этот пребиотик уменьшал выраженность симптомов и стимулировал рост бифидобактерий. На сегодняшний день существует лишь одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пребиотиков у пациентов с СРК, в котором была использована смесь трансгалактоолигосахаридов [40]. Необходимо провести дополнительные исследования в этой области, особенно направленные на изучение режимов дозирования и относительных достоинств других соединений.

Симбиотики — это продукты, содержащие комбинацию пребиотика и пробиотика. Хотя имеется несколько исследований, изучавших эффективность симбиотиков, их дизайн недостаточно качественный, чтобы сделать какие-либо определенные выводы [25, 33].

Таким образом, воздействие на микробиоту у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ как метод лечения представляется перспективным. Тем не менее мы должны знать, каким путем достигается симптоматическое улучшение: является ли оно отражением изменений в составе микробиоты кишечника или в это вовлечены также другие механизмы.

Клинические рекомендации относительно модуляции состава микробиоты кишечника у пациентов с СРК

Научные данные о роли микробиоты в патогенезе ФЗК остаются недостаточными. Пациенты часто эмпирически лечатся самостоятельно. Незвизирая на ограниченность существующих доказательств, имеются общие рекомендации, призванные помочь врачам принять оптимальное решение.

Общие диагностические и терапевтические рекомендации [40]

- В настоящее время нет клинически полезного метода, который позволил бы определить нарушение состава микробиоты у конкретного пациента с СРК.
- У части пациентов с СРК полезной оказывается оценка рациона питания и исключение избыточного количества пищевых волокон и возможных источников ферментируемых углеводов, включая олиго-, ди- и моно-сахариды, а также полиолы (FODMAPs).
- Пробиотики обладают доказательной базой, их следует применять в адекватной дозе, а длительность приема должна составлять не менее 1 мес, только в этом случае можно судить об эффективности лечения.

- Целесообразность выявления СИБР среди пациентов с СРК остается неясной.
- Если наличие СИБР по клиническим данным является высоковероятным и предполагается проведение его диагностики, то наилучшим исследованием следует считать водородный дыхательный тест с глюкозой или посев аспириата тонкой кишки с применением строгих критериев положительного результата.
- У пациентов с вероятным СИБР следует рассмотреть вопрос об отмене ИПП.
- Появляется все больше доказательств того, что применение невсасывающихся антибиотиков может быть эффективно для снижения выраженности симптомов у некоторых пациентов с СРК.

Как уже было сказано выше, диета может сильно изменять состав микробиоты. Уменьшение потребления пищевых волокон или FODMAPs является одним из наиболее простых и безопасных способов изменения состава микробиоты кишечника, что может привести к уменьшению таких симптомов, как вздутие живота и диарея, с эффектом, который может сохраняться годами [40]. Однако на сегодня количество данных в пользу широкого использования FODMAP у пациентов с СРК ограничено, причем имеющиеся данные связаны в основном с одной исследовательской группой. Системная элиминационная диета также может быть полезна, но является весьма трудоемкой. Диеты, связанные с исключением регулярно употребляемого продукта, заподозренного в развитии симптомов (например, молочные продукты, пшеница, фрукты и овощи), могут быть более полезными [40]. Безопасность применения пробиотиков при СРК является удовлетворительной, хотя некоторые симптомы могут усилиться, о чем следует предупредить пациента. В настоящее время наиболее существенные доказательства имеются для *Bifidobacterium infantis* 35624 в дозе 10^8 КОЕ/сут продолжительностью по крайней мере 4 нед [24, 25].

Остается неясным, какой пробиотик более предпочтителен и для какой категории пациентов с СРК. Нет исчерпывающих ответов на многочисленные вопросы, касающиеся лечения пробиотиками, в том числе: 1) лучше применять препарат из одного микроорганизма или их комбинации? 2) можно ли одновременно использовать пробиотические продукты и напитки? 3) для введения пробиотиков лучше использовать капсулы или жидкие формы? 4) как оценить биодоступность пробиотиков? 5) каков оптимальный режим дозирования пробиотиков

и его длительность? 6) поскольку пробиотики не являются мощными фармакологическими средствами, какой должна быть целевая группа пациентов? 7) существуют ли группы пациентов, которым прием пробиотиков противопоказан? 8) безопасно ли применение некоторых штаммов, например *Escherichia coli*? 9) следует ли разным подгруппам пациентов с СРК давать разные пробиотики? 10) какие симптомы СРК являются основной целью терапии? 11) каковы возможные механизмы улучшения симптомов? 12) как следует инструктировать пациентов и докторов в отношении приема пробиотиков?

Значительное подавление продукции кислоты, вызванное применением ИПП, может изменять состав микробиоты верхних отделов кишечника и вызывать симптомы СРК [9]. Поэтому, возможно, что у некоторых пациентов с СРК следует отменять прием ИПП, особенно если они были назначены без четких показаний, или симптомы возникли после начала приема ИПП.

Наиболее прямым способом изменения состава микробиоты кишечника является применение антибиотиков широкого спектра действия. Однако быстрое развитие резистентности к антибиотикам вызывает обеспокоенность относительно их применения при таком распространенном и хроническом состоянии как СРК. Наилучшие доказательства эффективности при СРК имеет рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 2 нед [21, 30, 33]. Хотя рифаксимин обычно хорошо переносится и безопасен, учитывая его относительно низкую терапевтическую эффективность при СРК и возможность провоцирования развития резистентности, например, появление рифампицин-устойчивых штаммов стафилококков, его применение, по-видимому, пока должно ограничиваться трудными случаями [30].

Перспективы

Хотя существуют доказательства в пользу концепции измененного состава кишечной микробиоты у пациентов с ФЗК, до сих пор отсутствуют данные о механизмах, которые лежат в основе взаимодействия микробиоты и организма хозяина, изменений патофизиологии и появления симптомов [23].

Гипотеза о значении СИБР в развитии СРК остается предметом дискуссий, поскольку дыхательные тесты и культивирование микробиоты аспириата тонкого кишечника не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Кроме того, во многих исследованиях не принимали во внимание такие факторы как прием ан-

тибиотиков или ИПП. Значительная неоднородность ФЗК и вариации микробиоты у разных пациентов свидетельствуют о том, что существует насущная необходимость в увеличении размеров выборок в будущих исследованиях, как фундаментальных, так и клинических. Следует акцентировать внимание на оценке корреляции изменений состава микробиоты и симптомов пациента. По возможности, исследования должны быть стратифицированы по факторам, которые могут влиять на микробиоту кишечника (например, возраст, диета, энтеротип), а дизайн исследований должен исключать искажающие факторы (например, антибиотики, пробиотики, слабительные, прокинетики, ИПП и месалазин). Хотя образцы кала относительно легко получить, будущие работы лучше фокусировать на микробных популяциях просвета кишечника и слизистой оболочки, которые могут существенно отличаться от фекальной популяции. Взаимодействие организма хозяина и микробиоты является динамическим явлением и, вероятно, зависит от нескольких факторов. Поэтому существует необходимость проведения длительных наблюдений, оценивающих микробиоту кишечника в периоды обострений, ремиссии, стрессов, инфекций, изменений в диете или применения пробиотиков, пребиотиков и антибиотиков. Также предстоит более точно оценить воздействие скорости кишечного транзита на микробиоту и ее корреляцию с симптомами.

Одним из важных ограничений существующих исследований является их скорее описательный, а не механистический характер. Исследования должны быть направлены на выявление причинных связей изменений состава микробиоты и дисфункции кишечника. Таким путем можно уточнить характерный состав микробиоты, что поможет определить возможные биомаркеры СРК, которые в свою очередь могут стать терапевтическими целями. Например, теория о том, что бактерии просвета кишечника могут приводить к низкоуровневой активации иммунитета в кишечнике, должна быть подтверждена механистическими и интервенционными исследованиями. Экспериментальные данные свидетельствуют о существовании двухстороннего взаимодействия между головным мозгом и микробиотой кишечника. Кроме того, существование системного иммунного ответа на антигены микроорганизмов, живущих в просвете кишечника (например, антитела к флагеллину) под-

тверждает то, что микробный гомеостаз может оказывать воздействие, выходящее за пределы ЖКТ. Все эти аспекты требуют дальнейшего изучения для того, чтобы открыть новые возможности для исследований в области ФЗК.

Имеющиеся на сегодняшний день данные также позволяют предположить, что часть пациентов с ФЗК может положительно реагировать на короткий курс применения селективного кишечного антибиотика. Однако большинство исследований по изучению действия пробиотиков или антибиотиков имеют более или менее значительные погрешности в дизайне. По всей видимости, наиболее чувствительными к невсасывающимся антибиотикам являются такие симптомы как вздутие живота и метеоризм. Для того чтобы назначать необходимое лечение восприимчивым пациентам, мы должны больше знать о предикторах эффективности лечения, риске развития устойчивости к антибиотикам, эффективности и безопасности повторного лечения, оптимальных режимах дозирования. Будущие исследования должны изучить механизм и место действия невсасывающихся антибиотиков, так как улучшение симптомов, связанных с газообразованием, происходит и у пациентов без признаков СИБР.

Пробиотики обладают положительным, хотя и скромным, терапевтическим эффектом при ФЗК, особенно при СРК. Тем не менее необходимы прямые сравнения разных пробиотических продуктов, при этом исследования должны быть высокого качества и масштабные, использовать эффективные конечные точки. Необходимо изучить механизмы, лежащие в основе улучшения симптомов.

Трансплантация фекальной микрофлоры оказалась эффективным вмешательством у 145 из 166 (87%) пациентов с фульминантной и рефрактерной инфекцией *C. difficile*. Эта процедура в настоящее время предлагается и для лечения СРК, но в этом направлении необходимы дальнейшие исследования [22].

Более четкое определение роли кишечной микробиоты в патогенезе и патофизиологии ФЗК следует рассматривать как важное научное направление. Хорошо продуманные крупные клинические исследования уже в недалеком будущем должны определить возможные терапевтические стратегии. Залогом успеха при этом будет тесное сотрудничество клинических исследователей со специалистами по микробной экологии.

Список літератури

- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. — 2011. — Vol. 473. — P. 174–180.
- Barbara G., Cremon C., Carini G. et al. The immune system in irritable bowel syndrome // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17. — P. 349–359.
- Bercik P., Denou E., Collins J. et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 599–609.
- Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5. — P. 106–167.
- Brenner D. M., Moeller M. J., Chey W. D. et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1033–1049.
- 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. — Vol. 106. — P. 329–336.
- Carroll I. M., Ringel-Kulka T., Keku T. O. et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G799–807.
- Codling C., O'Mahony L., Shanahan F. et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 392–397.
- Compare D., Pica L., Rocco A. et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 41. — P. 380–386.
- 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. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 107. — P. 14691–14696.
- Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
- Duncan S. H., Lobley G. E., Holtrop G. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2008. — Vol. 32. — P. 1720–1724.
- Ford A. C., Spiegel B. M., Talley N. J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 1279–1286.
- Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 1–49.
- Gosalbes M. J., Durbán A., Pignatelli M. et al. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6. — P. 17–447.
- Guarner F., Requena T., Marcos A. Consensus statements from the workshop «Probiotics and health: scientific evidence» // *Nutr. Hosp.* — 2010. — Vol. 25. — P. 700–704.
- Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K. R. et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 15.
- Kajander K., Krogius-Kurikka L., Rinttilä T. et al. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 463–473.
- Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L. et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1788, 1789–1794.
- Kerckhoffs A. P., Samsom M., van der Rest M. E. et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 2887–2892.
- Koo H. L., DuPont H. L. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 17–25.
- Landy J., Al-Hassi H. O., McLaughlin S. D. et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34. — P. 409–415.
- Malinen E., Krogius-Kurikka L., Lyra A. et al. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 4532–4540.
- McFarland L. V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2650–2661.
- Moayyedi P., Ford A. C., Talley N. J. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 325–332.
- Nelson K. E., Weinstock G. M., Highlander S. K. et al. Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium. A catalog of reference genomes from the human microbiome // *Science*. — 2010. — Vol. 328. — P. 994–999.
- Ohman L., Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 163–173.
- Parkes G. C., Brostoff J., Whelan K. et al. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1557–1567.
- Parkes G. C., Rayment N. B., Hudspeth B. N. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 31–39.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W. D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 22–32.
- Ponnusamy K., Choi J. N., Kim J. et al. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces // *J. Med. Microbiol.* — 2011. — Vol. 60. — P. 817–827.
- Pylaris M., Giamarellos-Bourboulis E. J., Koussoulas B. et al. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a Subset of IBS subjects // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. S-152.
- Quigley E. M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 207–222.
- Quigley E. M. Commensal bacteria: the link between IBS and IBD? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2011. — Vol. 14. — P. 497–503.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
- Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H. G. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 1792–1801.
- Rooijers K., Kolmeder C., Juste C. et al. An iterative workflow for mining the human intestinal metaproteome // *BMC Genomics*. — 2011. — Vol. 12. — P. 6.
- Salonen A., de Vos W. M., Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives // *Microbiology*. — 2010. — Vol. 156. — P. 3205–3215.
- Sekirov I., Russell S. L., Antunes L. C. et al. Gut microbiota in health and disease // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90. — P. 859–904.
- Simren M., Barbara G., Flint H. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 159–176.
- Spiegel B. M. The burden of IBS: looking at metrics // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009. — Vol. 11. — P. 265–269.
- Spiller R., Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136. — P. 1979–1988.
- Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 81–82.
- Tana C., Umesaki Y., Imaoka A. et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 512–519.
- Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment // *Gut*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1315–1321.

46. Walker A.W., Ince J., Duncan S.H. et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota // ISME J. — 2011. — Vol. 5. — P. 220–230.
47. Williams E., Stimpson J., Wang D. et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 97–103.
48. Young V.B., Schmidt T.M. Overview of the gastrointestinal microbiota // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — Vol. 635. — P. 29–40.
49. Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. High through put diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1605–1615.

С. М. Ткач, К. С. Пучков, А. К. Сизенко, Ю. Г. Кузенко
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Кишкова мікробіота і функціональні захворювання кишечника

Представлено сучасні дані щодо стану кишкової мікробіоти в нормі та при функціональних захворюваннях кишечника, насамперед при синдромі подразненого кишечника (СПК). Розглянуто сучасні підходи до вивчення етіопатогенетичної ролі кишкової мікробіоти при СПК, а також дано клінічні рекомендації щодо модуляції складу мікробіоти кишечника у пацієнтів із СПК, зокрема застосування антибіотиків, пробіотиків та пребіотиків.

Ключові слова: кишкова мікробіота, функціональні захворювання кишечника, лікування.

S. M. Tkach, K. S. Puchkov, A. K. Sizenlo, Yu. G. Kuzenko
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Intestinal microbiota and functional bowel diseases

The article presents the recent data regarding the state of intestinal microbiota in norm and its changes at functional bowel diseases, firstly at irritable bowel syndrome (IBS). The modern approaches to the study of microbiota in IBS have been examined, as well as clinical recommendations on modulation of microbiota in patients with IBS, including prescription of antibiotics, prebiotics and probiotics.

Key words: intestinal microbiota, functional bowel diseases, treatment.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 26 серпня 2013 р.