



Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты

В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора. Представить современные данные, подтверждающие патогенетическую роль кишечной микробиоты в формировании синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Изменения кишечного биотопа служит причиной развития висцеральной гиперчувствительности, нарушенной двигательной активности кишки и нейроиммунной трансмиссии. В статье обсуждаются основные аспекты биологических свойств пробиотических бактерий в контексте их влияния на ось «микробиота — кишечник — головной мозг». Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований, позволившие расширить представления о механизмах действия пробиотических культур и обоснованно назначать их пациентам с СРК. Рассмотрены основные положения, касающиеся пересадки фекальной микробиоты, перспективы и трудности реализации этой методики.

Выводы. Термин «микробиота — кишка — мозг» четко демонстрирует корреляционную взаимосвязь основных функциональных составляющих СРК. Метаанализы и систематические обзоры подтверждают эффективность применения пробиотиков при СРК. Однако необходимо дальнейшее изучение возможностей терапии пробиотиками с целью выявления конкретных бактериальных штаммов с доказанной клинической эффективностью. Метод трансплантации фекальной микрофлоры нуждается в дальнейшем изучении, т. к. многие вопросы данной процедуры требуют детального изучения.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, лактобактерии, бифидобактерии, пробиотики, микробиота кишечника

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):84–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92>

Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota

Vladimir T. Ivashkin, Oxana Yu. Zolnikova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to review available data confirming the pathogenetic role of the intestinal microbiota in the formation of irritable bowel syndrome (IBS).

Key findings. Changes in the intestinal biotope cause the development of visceral hypersensitivity and impaired intestinal motor activity, as well as neuroimmune transmission. This article discusses the main aspects of the biological properties of probiotic bacteria in terms of their action within the “brain — intestine — microbiota” chain. The results of experimental and clinical studies elucidating the mechanisms of action of probiotic cultures have been generalized. The understanding of these mechanisms allows practitioners to make informed decisions in prescribing probiotics to IBS patients. Key concepts concerning fecal microbiota transplantation, as well as the prospects and difficulties of implementing this approach are considered.

Conclusions. The term “microbiota — intestine — brain” clearly demonstrates the correlation between the main functional components of IBS. Meta-analyses and systematic reviews confirm the efficacy of probiotics in IBS. However, further research into probiotic therapy options is needed to identify specific bacterial strains with proven clinical efficacy. The fecal microbiota transplantation method also requires further research, since many issues associated with this approach remain unclear.

Keywords: irritable bowel syndrome, lactobacteria, bifidobacteria, probiotics, intestinal microbiota.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu. Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):84–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92>

Около 10–15 % человек во всем мире страдает от синдрома раздраженного кишечника (СРК). Этиопатогенез заболевания сложен, поскольку в его формировании, как правило, задействован ряд этиологических факторов, запускающих несколько патофизиологических механизмов [1–11]. Среди наиболее обсуждаемых в литературе: личностные психологические аспекты; генетическая предрасположенность; факторы питания; развитие висцеральной гиперчувствительности; нарушения моторной активности; изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг — кишечник»); повышение проницаемости кишечника; развитие воспаления «низкой степени активности» и нарушение состава кишечной микробиоты [1–9].

Роли кишечной микробиоты в патофизиологии СРК в настоящее время посвящено большое количество экспериментальных и клинических исследований. Установлено, что качественные и количественные изменения микрофлоры препятствуют нормальному функционированию кишечника, выступая в качестве причины нарушений его двигательной активности, чувствительности и нейроиммунных взаимоотношений, включая нарушение экспрессии рецепторов слизистой оболочки и изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [9–18]. Имеются доказательства, подтверждающие гипотезу о различии состава пристеночной и внутрипросветной микрофлоры среди конкретных подгрупп пациентов с СРК и здоровых лиц [19, 24–26]. С помощью метода секвенирования 16S рРНК продемонстрировано, что у пациентов с СРК уменьшается разнообразие микробной популяции, изменяется доля конкретных бактериальных групп и степень вариабельности состава микробиоты [8, 23, 25, 26]. В большей мере исследователи говорят об уменьшении количества лактобактерий при СРК с диареей, увеличении количества вейлонелл при обстипационном варианте заболевания на фоне общего снижения количества бифидобактерий при любом типе СРК [27, 28]. Гомеостаз микробиоты является определяющим для адекватного функционирования кишечного барьера, нарушения которого играют важную роль на всех уровнях оси «микробиота — кишка — мозг» [1, 3]. Термин «микробиота — кишка — мозг» четко демонстрирует корреляционную взаимосвязь основных функциональных составляющих СРК [6, 8–18].

Микробиота и рецепторы распознавания образов

Баланс врожденных сигнальных механизмов в кишечнике имеет решающее значение как для гомеостаза и целостности микробиоты, так и для поддержания нейроиммунной функции желудочно-кишечного тракта [6, 9, 29–31]. Сигналы об обнаружении патогенов организм получает через семейства рецепторов, получивших назва-

ние «рецепторы распознавания образов» (pattern recognition receptors — PRRs), которые распознают связанные с патогенами молекулярные структуры и индуцируют продукцию эффекторных молекул [6, 31]. Эти сигнальные рецепторы подразделяют на три семейства: толл-подобные рецепторы (TLR), I-подобные рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой, и нод-подобные рецепторы (NOD). Семейство TLR, включающее 13 рецепторов, охарактеризовано в настоящее время наилучшим образом. Рецепторы распознавания образов участвуют в обнаружении патогенных микроорганизмов и вызывают врожденный иммунный ответ. В частности, TLR реагируют на микробные лиганды и их сигналы, полученные организмом при инфицировании, инициируют комплекс реакций, активирующих иннантный и адаптивный иммунитет [6, 30–34, 37–38, 40, 41, 48]. Каскад последовательных событий объединяет пролиферацию эпителиальных клеток, секрецию IgA в просвет кишечника и продуцирование α -дефенсинов, β -дефенсинов, а также других бактерицидных веществ, называемых антимикробными пептидами [30, 40, 41, 49–51]. Установлено, что микробиота кишечника посредством PRR способна модулировать экспрессию генов, участвующих в воспалительных и болевых реакциях, а также в производстве антимикробных пептидов [40, 41]. В свою очередь, состояние PRR тесно связано со структурой и спектром кишечной микробиоты. На мышинной модели показано, что дефицит NOD2 и TLR5 сопровождается изменением состава микрофлоры, а комменсальная микробиота, в свою очередь, модифицирует экспрессию TLR4 и TLR7, что сопряжено с нарушением кинетической активности и чувствительности толстой кишки [51–55].

Микробиота и воспаление

Имеются доказательства того, что изменение состава микрофлоры у пациентов с СРК сопровождается снижением синтеза цитозольных и мембранных белков межклеточных плотных контактов, что способствует повышению проницаемости слизистой оболочки, активации кишечной иммунной системы и развитию в кишке воспаления «низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation). В воспалительном инфильтрате содержится значительное количество лимфоцитов, тучных клеток [4, 8, 11, 20] и 5-гидрокситриптами-секретирующих энтерохромаффинных клеток [4, 25]. Тучные клетки при таком воспалении локализуются преимущественно в зоне нервных окончаний, а их медиаторы (гистамин, триптаза и др.), активно выделяемые при дегрануляции клеток, регулируют чувствительность рецепторов желудочно-кишечного тракта [13, 16, 17], способствуя развитию висцеральной гиперчувствительности. В ряде исследований была установлена корреляция между степенью инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки и характером клинических проявлений, включая боль

в животе и метеоризм, а также с характером психоэмоциональных нарушений [11, 13, 21–23]. У пациентов с СРК отмечается повышение в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки цитотоксических CD⁸⁺ Т-клеток, представляющих значительную часть популяции интраэпителиальных лимфоцитов; наиболее часто это наблюдается у лиц с постинфекционным СРК [4, 9, 22, 25, 26]. Наличие в инфильтрате энтерохромаффинных клеток, секретирующих серотонин, способствует усилению моторики кишки и развитию гиперсенситивности [7, 18, 27, 48]. Изменения двигательной активности, в свою очередь, формируют замкнутый круг, усугубляя дисбиотические сдвиги.

В ряде работ отмечено, что у пациентов с СРК формируется измененный цитокиновый профиль с высокими уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) в сочетании со снижением противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [14, 15, 22, 55].

Микробиота и висцеральная чувствительность

Взаимосвязи кишечника и мозга базируются на взаимоотношениях автономных структур, участвующих в формировании сенсорной информации, поступающей из периферической нервной системы (кишечник), которая передается центральной нервной системе (ЦНС). Стимулы висцеральных афферентов блуждающего и чревных нервов (дис-тензионных, химических, термических, осмотических) проходят по внутренней энтеральной нервной системе (ЭНС) к дорсальным рогам спинного мозга и передаются по супраспинальным путям в кору головного мозга с формированием чувства болевого восприятия [3, 16, 18, 23, 37, 42].

Данные, касающиеся роли микробиоты в развитии гиперсенситивности, получены в основном исследованиями на животных. Так, например, было показано, что возникшие в результате длительной антибиотикотерапии нарушения микрофлоры кишечника влияют на болевые и двигательные реакции лабораторных животных посредством усиления взаимодействия с рецепторами TLR4 и TLR7, одновременно подавляя влияние антиноцицептивных каннабиноидных-1 и μ -опиоидных рецепторов [1, 3, 18, 35, 43]. Развитие висцеральной гиперчувствительности связывают и с изменением содержания основных метаболитов микрофлоры — короткоцепочечных жирных кислот, а именно бутирата, активирующего ванилоидные рецепторы в миоэнтеральном сплетении [15, 44, 50]. В ряде работ подчеркивается, что применение пробиотических культур лактобактерий и бифидобактерий оказывает прямое антиноцицептивное действие посредством модуляции продукции бактериальных метаболитов (нейротрансмиттеров, нейроактивных веществ, в том числе ГАМК и серотонина) [36–44].

Например, *Lactobacillus reuteri* ингибирует вегетативный ответ на колоректальное растяжение у крыс посредством модулирования энтеральных и вагусных афферентов. Было отмечено, что этот пробиотический штамм уменьшал *in vitro* и *in vivo* активацию капсаицинового ванилоидного рецептора первого типа (TRPV1 — transient receptor potential vanilloid 1), активность которого опосредует ноцицептивные сигналы [45, 46]. Установлен эффект *Lactobacillus acidophilus* на экспрессию опиоидных и каннабиноидных рецепторов в кишке. Взаимодействие пробиотика и эпителиоцитов способствовало модуляции и восстановлению нормального восприятия висцеральной боли [43]. Снижение висцеральной гиперчувствительности в экспериментальных моделях было показано и для *Bifidobacterium longum* [44, 61]. Микробиота производит значительную часть газов, присутствующих в кишечнике, в т. ч. углекислый газ (CO₂), водород (H₂), метан (CH₄) и сероводород (H₂S). Последняя молекула этого ряда рассматривается как медиатор (нейромодулятор/нейротрансмиттер), способный модулировать воспаление кишечника и висцеральную гиперчувствительность [2, 3].

Микробиота и моторика кишечника

Влияние микробиоты на двигательную активность желудочно-кишечного тракта зависит от взаимодействия бактерий с рецепторами эпителиальной клетки, а именно Toll-рецепторами и рецепторами нуклеотидной олигомеризации (NOD-рецепторы). Опубликована серия экспериментальных работ, демонстрирующих эффект пробиотических штаммов в нормализации моторики кишечника. В частности, было обнаружено, что *Bacteroides thetaiotaomicron* может изменять экспрессию генов, участвующих в сокращении гладкой мускулатуры и нейротрансмиссии [30]. Наряду с этим было показано, что применение пробиотической *Escherichia coli Nissle 1917* усиливает сократительную способность толстой кишки путем прямой стимуляции гладкомышечных клеток [32]. Отмечена также нормализация миогенного ответа при воздействии *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium bifidum* [33, 34].

Ось «кишка — мозг»

Связь между кишечником и мозгом осуществляется посредством формирования сенсорной информации в периферических отделах (кишечник) и ее перемещения в центральные структуры (ЦНС). Каждый стимул от чревных висцеральных афферентов проходит по внутренней энтеральной нервной системе, принимается в задних (дорсальных) рогах спинного мозга и передается по супраспинальным проводящим путям до окончательного болевого восприятия корой головного мозга [33, 37].

Взаимодействие между центральными и периферическими областями оси происходит посредством большого количества нейромедиаторов, иммуномедиаторов, эндокринных медиаторов (рис. 1). В сложные связи вовлекается вегетативная нервная система, которая взаимодействует с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, влияя на висцеральные сенсорные и моторные функции [36, 42]. Воздействие факторов окружающей среды, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов активирует систему, которая посредством секреции кортикотропин-рилизинг-фактора (кортиколиберин) в гипоталамусе стимулирует выработку адренкортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе. Последний, в свою очередь, способствует увеличению секреции кортизола (основного гормона стресса) надпочечниками. Кортизол ослабляет функцию кишечного барьера, делая проницаемыми межэпителиальные плотные контакты, и создает тем самым условия для активации воспалительных иммунных реакций [36–38, 40]. Длительная гиперкортизолемиа может приводить к изменению функциональной активности афферентных структур, содержащих высокую концентрацию глюкокортикоидных рецепторов: гипоталамус, миндалина, гиппокамп.

Эти эффекты приводят к изменениям моторики и болевого восприятия кишечника, нарушению эпителиального барьера и производства нейротрансмиттеров с повышенным ответом на стрессовые факторы. Как нервные, так и гормональные ответы, задействованные в этих процессах, индуцируют активацию афферентных клеток, включая иммунные клетки, эпителиальные клетки, кишечные нейроны, клетки гладкой мускулатуры, интерстициальные клетки Кахаля и энтерохромафинные клетки. Активируясь, эти системы влияют на состав микробиоты кишечника, изменяя моторную активность, секрецию бикарбонатов и слизи, проницаемость кишечника и иммунный ответ [36, 37, 47]. В свою очередь, микробиота кишечника взаимодействует не только с кишечными клетками и энтеральной нервной системой, но также напрямую непосредственно с ЦНС посредством нейроэндокринных и метаболических путей.

Эффекты пробиотических бактерий

Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам, применение которых в комплексной терапии СРК регламентировано Российской гастроэнтерологической ассоциацией и IV Римскими критериями. В одном из последних метаанализов, объединившем 43 рандомизированных клинических исследования, доказана эффективность пробиотиков в отношении всех основных симптомов СРК [57]. Улучшение состояния больных, которое определялось как уменьшение или исчезновение симптомов заболевания, было значительно более высоким в группе проби-

отиков (53,1 %) по сравнению с группой плацебо (44,9 %). Немногом позже Т. Didari и соавт. проанализировали 11 748 клинических исследований, посвященных применению пробиотиков у пациентов с СРК, 15 из которых были отобраны для метаанализа. Этот метаанализ объединил 882 пациента с разными фенотипами СРК. Хотя исследования различались по применяемым бактериальным штаммам, используемым пробиотическим дозировкам, продолжительности лечения и последующего наблюдения, пробиотики оказались более эффективны, чем плацебо, в уменьшении боли в животе после 8-недельного лечения, относительный риск (RR) составил 1,96 (95 % ДИ: 1,14–3,36, $p = 0,01$) [56]. Систематический обзор А. Hungin и соавт. включил 19 исследований с участием 1807 пациентов. В комментариях к обзору авторы говорят о положительных эффектах пробиотиков для купирования симптомов СРК и улучшения качества жизни больных. Авторы акцентируют внимание на благоприятном профиле безопасности пробиотических культур без каких-либо различий среди 23 проанализированных препаратов [19].

Пробиотические бактерии обладают регуляторными и триггерными свойствами, и некоторые механизмы активности пробиотиков, вероятно, являются общими для различных видов и штаммов. Однако уникальные штаммоспецифические эффекты бактерий могут способствовать достижению максимального клинического эффекта именно у пациентов с СРК. В том числе они могут влиять на интестинальный иммунитет, изменяя цитокиновый профиль, ингибировать патогенные газопroduцирующие и деконъюгирующие желчные соли бактерии, нормализовать рН толстой кишки, повышать эпителиальную барьерную функцию, взаимодействовать с μ -опиоидными и каннабиноидными рецепторами в эпителиальных клетках кишечника [32–34, 43–46, 54, 56] и в конечном итоге способствовать уменьшению висцеральной гиперчувствительности и реакции на стресс.

Однако какие виды и штаммы бактерий наиболее эффективны при разных фенотипах СРК, пока остается неясным. Так, большинство исследователей свидетельствует в пользу назначения мультиштаммовых препаратов, рассматривая синергизм пробиотических бактерий дополнительным механизмом их действия. В рандомизированных исследованиях многокомпонентные пробиотики, содержащие в своем составе лактобактерии и бифидобактерии, демонстрируют высокую эффективность для купирования основных симптомов СРК [20, 58, 59]. Продуманная комбинация высокоактивных штаммов лактобактерий и бифидобактерий представлена в мультиштаммовом препарате Лактобаланс®. Каждая капсула содержит не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ($3,0 \times 10^9$ КОЕ/капс.): *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Lactobacillus gasser* LAC-343, *Lactobacillus ramosus* LCS-742, *Bifidobacterium bifidum* G9-1,

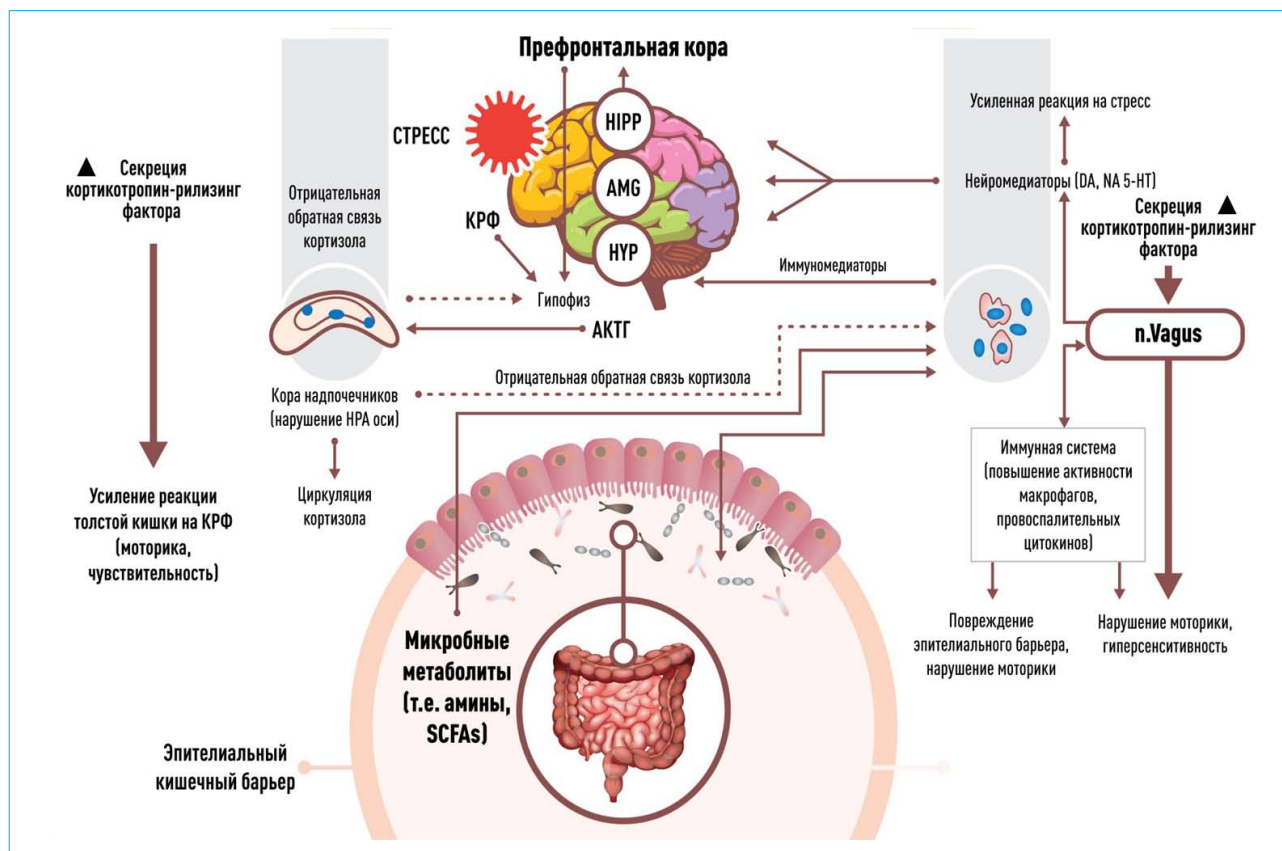


Рис. 1. Модель взаимодействия оси «микробиота — кишка — мозг».

Примечание: Измененная микробиота вызывает активацию иммунной системы, продукцию провоспалительных цитокинов. В ответ на стимулы нейромедиаторов, иммуномедиаторов из гипоталамуса выделяется кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), который стимулирует переднюю долю гипофиза с увеличением синтеза аденокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ, в свою очередь, стимулирует высвобождение из коры надпочечников кортизола, который изменяет кишечный барьер и влияет на гипоталамус (HYP), амигдалу (AMG), гиппокамп (HIPP). Эти эффекты приводят к изменениям моторики и болевой восприимчивости кишечника, нарушению эпителиального барьера и производству нейротрансмиттеров с повышенным ответом на стрессовые события. В свою очередь, стрессовые факторы могут спровоцировать выработку системных провоспалительных цитокинов, активирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (HPA), изменяющую посредством последовательных нейроиммунных и гормональных реакций сенсорно-моторные функции и состав кишечной микробиоты; DA — дофамин; NA — норадреналин; 5-HT — 5-гидрокситриптамин

Fig. 1. “Microbiota — intestine — brain” model of interaction.

Note: The modified microbiota causes activation of the immune system and the production of proinflammatory cytokines. In response to the stimuli of neuromediators and immunomediators, the corticotropin releasing factor (CRF) is released from the hypothalamus, which stimulates the anterior pituitary gland with an increase in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) synthesis. ACTH in turn stimulates the release of cortisol from the adrenal cortex, which alters the intestinal barrier and affects the hypothalamus (HYP), amygdala (AMG), hippocampus (HIPP). These effects lead to changes in the motility and pain perception of the intestines, disruption of the epithelial barrier and the production of neurotransmitters with an increased response to stressful events. In turn, stress factors can trigger the production of systemic pro-inflammatory cytokines that activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), which alters through consistent neuro-immune and hormonal reactions to sensory-motor functions and the composition of the intestinal microbiota; DA — dopamine; NA — norepinephrine; 5-HT — 5-hydroxytryptamine.

Bifidobacterium longum MM-2, *Bifidobacterium longum* BB536 Strain M, *Bifidobacterium infantis* M-63, *Bifidobacterium breve* M16V тип T, *Bifidobacterium lactis* B1-04.

Штаммы бактерий пробиотика Лактобаланс® устойчивы к воздействию желудочного сока, пищеварительных ферментов и желчных кислот, что позволяет сохранить им высокую биологическую активность, создавая оптимальные условия для роста

нормальной микрофлоры. Препарат не содержит производных молока и казеина, искусственных консервантов и красителей, сахара, что позволяет применять его лицам с непереносимостью лактозы и склонностью к аллергии. В рандомизированных клинических исследованиях подтвержден эффект Лактобаланса® в отношении купирования диареи, запора и метеоризма. Результаты клинического исследования, проведенного восемью различными

медицинскими учреждениями Японии, выявили улучшения симптомов у 96 % пациентов с диареей после применения пробиотика. Для сравнения, облегчение симптомов диареи было отмечено менее чем 45 % пациентов группы плацебо [58]. В других клинических исследованиях с применением того же продукта выявлено улучшение симптомов запоров у 95 % пациентов, вздутия живота у 42 % пациентов на третий день приема и у 96 % через 5 дней приема Лактобаланс® [59].

Помимо уже упомянутых выше эффектов пробиотических штаммов, лечебное действие бифидобактерий в настоящее время связывают с недавно выявленной у них способностью ингибировать сериновую протеазу [60, 61]. Сериновые протеазы участвуют в регуляции протеаз-опосредованных процессов, иммунных и воспалительных реакциях, в том числе дифференцировки Т- и В-клеток, активации цитокинов и клеточного обновления. Установлено, что сериновые протеазы у больных с СРК вызывают чрезмерную активацию нейронов в стенке кишечника [62]. Таким образом, ингибирование сериновых протеаз бифидобактериями может положительно влиять на функцию кишки и купировать симптомы СРК за счет уменьшения активности воспаления, моторно-эвакуаторных нарушений и висцеральной гиперчувствительности.

В литературе обсуждается влияние пробиотиков на экспрессию генов центральной и энтеральной нервной системы. В экспериментальной модели СРК показано, что введение пробиотического бактериального штамма *Bifidobacterium breve 6330* повышает активность гена нейротрофного фактора мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) в гиппокампе, регулирующего дифференцировку, функциональную активность периферических и центральных нейронов, одновременно приводя к снижению тревоги и депрессии [50]. Доказано влияние лактобактерий и бифидобактерий на регуляцию экспрессии генов, участвующих в ноцицепции. А именно гены, кодирующие триптофан гидроксилазу (TPH1), С-С-рецептор хемокина 2 (CCR2), эндотелиальную синтазу оксида азота (NOS3), нейротрофную тирозин-киназу 1 типа (NTRK1), рецептор В1 брадикинина (BDKRB1), и гены, отвечающие за активность катионного канала с транзитным рецепторным потенциалом (TRPV4), в том числе ванилоидным [53]. Это указывает на то, что механизм действия пробиотиков гораздо сложнее, чем считалось ранее.

Наряду с применением пробиотиков для лечения СРК предпринимаются попытки по пересадке кишечной микрофлоры. Первое известное применение материала фекалий для лечения заболеваний кишечника было выполнено китайским врачом Ге Хонгом (Ge Hong) в IV в. нашей эры. Смесь под названием «желтый суп» была применена для лечения больных с тяжелыми формами диареи. В XVII в. фекальный материал применялся в ве-

теринарии. В 1958 г. группа американских исследователей под руководством В. Eiseman провела четырем пациентам с псевдомембранозным энтероколитом трансплантацию фекальной микрофлоры при помощи клизмы [63]. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований по пересадке фекальной микрофлоры больным с СРК.

Результаты наблюдений часто противоречивы и на сегодняшний день не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности этого метода лечения. В 1995 г. Р. Andrews и соавторы применили данную методику в лечении 30 пациентов. В результате у 18 (60 %) пациентов наблюдали улучшение клинической симптоматики: исчезновение абдоминальной боли, метеоризма, нормализацию дефекаций. В ходе повторных наблюдений (спустя 9 и 19 месяцев) эффект лечения сохранялся [64]. В 2010 г. с положительным клиническим эффектом проведена трансплантация фекальной микрофлоры нескольким пациентам с хроническим запором [65].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, представленное Lancet в 2017 г., продемонстрировало положительный клинический эффект, сохраняющийся на протяжении 3 месяцев, а у отдельных лиц до 1 года [66]. А в 2018 г. в журнале Gut опубликованы результаты работы, проведенной в Дании. В исследовании участвовало 52 взрослых пациента, с контролем наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев. Авторы сделали вывод об увеличении фекального микробного разнообразия после пересадки микрофлоры, однако купирования клинической симптоматики достигнуто не было [67]. Механизм действия трансплантированной кишечной микрофлоры не совсем ясен и требует дальнейшего изучения. Существует гипотеза, что стимуляция размножения собственной микрофлоры у реципиента связана с действием метаболитов вводимых бактерий, а именно короткоцепочечных жирных кислот.

Вызывает немало дискуссий вопрос выбора и критерии оценки здоровья доноров. Предполагают, что фекальный материал, взятый от родственников реципиента, как правило, дает большую эффективность в сравнении с теми случаями, когда материал берется от неродственных доноров [63, 65, 66]. Обсуждается также вопрос о большей эффективности в случае одновременного использования материала нескольких доноров [65, 67]. Возможно, именно с этим фактом связаны противоречивые результаты представленных исследований. В настоящее время стандартизированного метода подготовки донора и реципиента к трансплантации фекальной микрофлоры нет, и предлагаемые требования к участникам процедуры основаны на опыте отдельных клиницистов, имеющих дело с пересадкой кала [66]. Разумеется, такие данные о результатах применения трансплантации фекальной микрофлоры при СРК слишком ограничены, чтобы делать какие-либо выводы о ее эффективности при этом заболевании.

Заключение

Имеющаяся доказательная база свидетельствует в пользу того, что механизмы развития СРК соответствуют представлениям о роли оси «микробиота — кишка — мозг», которая связывает центральную нервную систему, собственную нервную систему кишечника, воспаление, иммунные реакции и кишечную микрофлору. Метаанализы и систематические обзоры подтверждают эффектив-

ность применения пробиотиков при СРК. Однако необходимо дальнейшее изучение возможностей терапии пробиотиками с целью выявления конкретных бактериальных штаммов с доказанной клинической эффективностью. Метод трансплантации фекальной микрофлоры, ввиду объективных причин, пока не нашел широкого применения в клинической практике и нуждается в дальнейшем изучении, т. к. многие вопросы данной процедуры требуют детального изучения.

Литература / References

- Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13:35–7.
- Medani M., Collins D., Docherty N., Baird A. et al. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1620–5.
- Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(5):11–9 [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(5):11–9 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
- Chadwick V., Chen W., Shu D., Paulus B. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002;122:1778–83.
- Guilarte M., Santos J., de Torres I., Alonso C. et al. Diarrhoea predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56:203–9.
- Spiller R., Jenkins D., Thornley J., Hebden J. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in postdysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47:804–11.
- Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:392–400.
- Piché T., Saint-Paul M.C., Dainese R. et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2008;57:468–73.
- Walker M.M., Talley N.J., Prabhakar M. et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:765–73.
- Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693–702.
- Guilarte M., Santos J., de Torres I. et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56:203–9.
- Lee K. J., Kim Y. B., Kim J. H. et al. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1689–94.
- Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693–702.
- Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J.J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;12:711–7.
- Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю., Видикер Р.В. и др. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2009;11:51–7 [Rodionova O.N., Trubina N.V., Reutova E.Y., Vidiker R.V. et al. Peculiarities of violations of neurohumoral regulation of cytokine and thyroid status in patients with functional disorders of the gastrointestinal tract. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 2009;11:51–7 (In Rus.)].
- Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., Feld S.I. et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology.* 2001;121(4):799–804.
- Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(6):120–3 [Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. Irritable bowel syndrome concept from the gut microbiome point of view. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(6):120–3 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-120-123
- Stanghellini V., De Giorgio R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:693–702.
- Hungin A.P., Mulligan C., Pot B., Whorwell P. et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:864–86.
- Полужтова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2014;24(3):89–97 [Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and treatment options. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2014;24(3):89–97 (In Rus.)].
- Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137:1425–34.
- Kim H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased immunomodulatory cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection—an observation in a small case control study. *Yonsei Med J.* 2010;51(1):45–51.
- Cenac N., Andrews C.N., Holzhausen M., Chapman K. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest.* 2007;117:636–47.
- He Q., Wang L., Wang F., Li Q. Role of gut microbiota in a zebrafish model with chemically induced enterocolitis involving toll-like receptor signaling pathways. *Zebrafish.* 2014;11(3):255–64. DOI: 10.1089/zeb.2013.0917

25. *Spiller R., Garsed K.* Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136:1979–88.
26. *Jalanka-Tuovinen J., Salojarvi J., Salonen A. et al.* Faecal microbiota composition and host-microbe crosstalk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014;63:1737–45.
27. *Bazzocchi G.* Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2002;2:48–53.
28. *Wyatt C.M.* The fecal flora of two patients with food-related irritable bowel syndrome during challenge with symptom provoking food. *J Med Microbiol*. 1988;26:293–9.
29. *Berg R.D.* Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol*. 1999;473:11–30.
30. *Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., Hansson L.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291:881–4.
31. *Guarino M.P., Sessa R., Altomare A., Cocca S. et al.* Human colonic myogenic dysfunction induced by mucosal lipopolysaccharide translocation and oxidative stress. *Dig Liver Dis*. 2013;45:1011–6.
32. *Bär F., Von Koschitzky H., Roblick U. et al.* Cell-free supernatants of *Escherichia coli* Nissle 1917 modulate human colonic motility: evidence from an in vitro organ bath study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:559–66.
33. *Guarino M.P., Altomare A., Stasi E. et al.* Effect of acute mucosal exposure to *Lactobacillus rhamnosus* GG on human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:185–90.
34. *Ammoscatto F., Scirocco A., Altomare A. et al.* *Lactobacillus rhamnosus* protects human colonic muscle from pathogen lipopolysaccharide-induced damage. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:984–e777.
35. *Aguilera M., Cerdà-Cuèllar M., Martínez V.* Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes*. 2015;6:10–23.
36. *Matsumoto M., Kibe R., Ooga T. et al.* Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci*. 2013;7:9–12.
37. *Cryan J.F., Dinan T.G.* Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701–12.
38. *Lyte M.* Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011;33:574–81.
39. *Forsythe P., Kunze W.A.* Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:55–69.
40. *Asano Y., Hiramoto T., Nishino R. et al.* Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:G1288–95.
41. *Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W. et al.* γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113:411–7.
42. *Mayer E.A., Savidge T., Shulman R.J.* Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500–12.
43. *Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al.* *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13:35–7.
44. *Distrutti E., Cipriani S., Mencarelli A. et al.* Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e63893.
45. *Kamiya T., Wang L., Forsythe P. et al.* Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*. 2006;55:191–6.
46. *Perez-Burgos A., Wang B., Mao Y.K. et al.* Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304:G211–20.
47. *Macfarlane S., Dillon J.F.* Microbial biofilms in the human gastrointestinal Tract. *J Appl Microbiol*. 2007;102:1187–96.
48. *Wells J.M., Rossi O., Meijerink M., van Baarlen P.* Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4607–14.
49. *Jenkins D.G., Quigley B.M.* The γ -intercept of the critical power function as a measure of anaerobic work capacity. *Ergonomics*. 1991;34:13–22.
50. *O'Sullivan E., Barrett E., Grenham S., Fitzgerald P. et al.* BDNF expression in the hippocampus of maternally separated rats: does *Bifidobacterium breve* 6330 alter BDNF levels? *Benef Microbes*. 2011;2:199–207.
51. *McClure R., Massari P.* TLR Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front Immunol*. 2014;5:386–94.
52. *Perez-Chanona E., Mühlbauer M., Jobin C.* The microbiota protects against ischemia/reperfusion-induced intestinal injury through nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) signaling. *Am J Pathol*. 2014;184:2965–75.
53. *Distrutti E., Cipriani S., Mencarelli A., Renga B. et al.* Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e63893. DOI: 10.1371/journal.pone.0063893
54. *Murata K., Tomosada Y., Villena J., Chiba E.* *Bifidobacterium breve* MCC-117 Induces Tolerance in Porcine Intestinal Epithelial Cells: Study of the Mechanisms Involved in the Immunoregulatory Effect. *Biosci Microbiota Food Health*. 2014;33:1–10.
55. *Dermott A., Huffnagle G.* The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142:24–31.
56. *Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M.* Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3072–84.
57. *Ford A., Quigley E., Lacy B., Lembo A. et al.* Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–61.
58. *Honma N., Ohtani K., Kikuchi H.* On effect of lactic acid bacteria *New Medicines and Clinics*. Part II. Clinical effects. 1987;36(1):75–80.
59. *Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P.* Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol*. 2007;9(5):1101–11.
60. *Ivanov D., Emonet C., Foata F. et al.* A serpin from the gut bacterium *Bifidobacterium longum* inhibits eukaryotic elastase-like serine proteases. *J Biol Chem*. 2006;281:17246–52.
61. *Macfarlane S., Woodmansey E., Macfarlane G.* Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:7483–92.
62. *Buhner S., Li Q., Vignali S. et al.* Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137:1425–34.
63. *Eiseman B.* Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44:854–9.
64. *Andrews P., Borody T., Shortis N. et al.* Bacteriotherapy for chronic constipation – a long term follow-up. *Gastroenterology*. 1995;108(4):A563.
65. *Smits L., Bouter K., de Vos W. et al.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145(5):946–53.
66. *Johnsen P.H., Hilpüsch F., Cavanagh J.P., Leikanger I.S. et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-

- group, singlecentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(1):17–24.
67. *Halkjer S., Christensen A., Lo B., Browne P. et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut.* 2018;0:1–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316434
68. *Manichanh C., Reeder J., Gibert P. et al.* Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome research.* 2010;20:1411–9.
69. *Hamilton M., Weingarden A., Sadowsky M. et al.* Standardized preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Amer J Gastroenterol.* 2012;107:761–7.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Зольникова Оксана Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Ks.med@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oxana Yu. Zolnikova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: Ks.med@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Поступила: 01.12.2018 Принята после доработки: 28.12.2018 Опубликовано: 25.02.2019
Submitted: 01.12.2018 Revised: 28.12.2018 Published: 25.02.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author