



ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) особенно высока в западных странах: они затрагивают примерно 3 из 1000 человек в Северной Америке, Океании и многих европейских странах¹. В развивающихся странах цифры растут вместе с урбанизацией. У больных с ВЗК отмечают бактериальный, грибковый и вирусный дисбиоз, однако пока не ясно, является ли это причиной или следствием заболевания.

А может быть, этот дисбиоз участвует в возникновении, сохранении или выраженности воспаления, порождая тем самым порочный круг?

¹Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16

СОДЕРЖАНИЕ

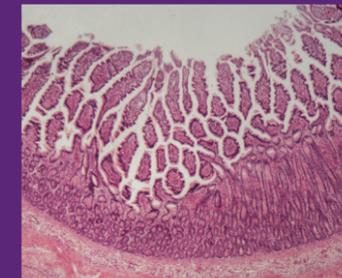


1 ДИСБИОЗ ПРИ ВЗК

Особенности
бактериального дисбиоза
при ВЗК
С. 5

Каждое ВЗК имеет
собственный виром
С. 6

Связь между грибковым
дисбиозом и внешней
средой
С. 7



2 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИСБИОЗА

Роль кишечного эпителия
и врожденный иммунный
ответ
С. 8

Особое внимание к роли
антимикробных пептидов
С. 10

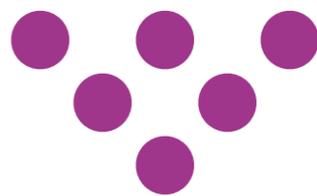


3 КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ МОДУЛЯЦИЯ МИКРОБИОТЫ?

Трансплантация
фекальной микробиоты:
неоднозначные
результаты
С. 11

Применение
пробиотиков:
отличительные
особенности
штамма VSL#3
С. 12

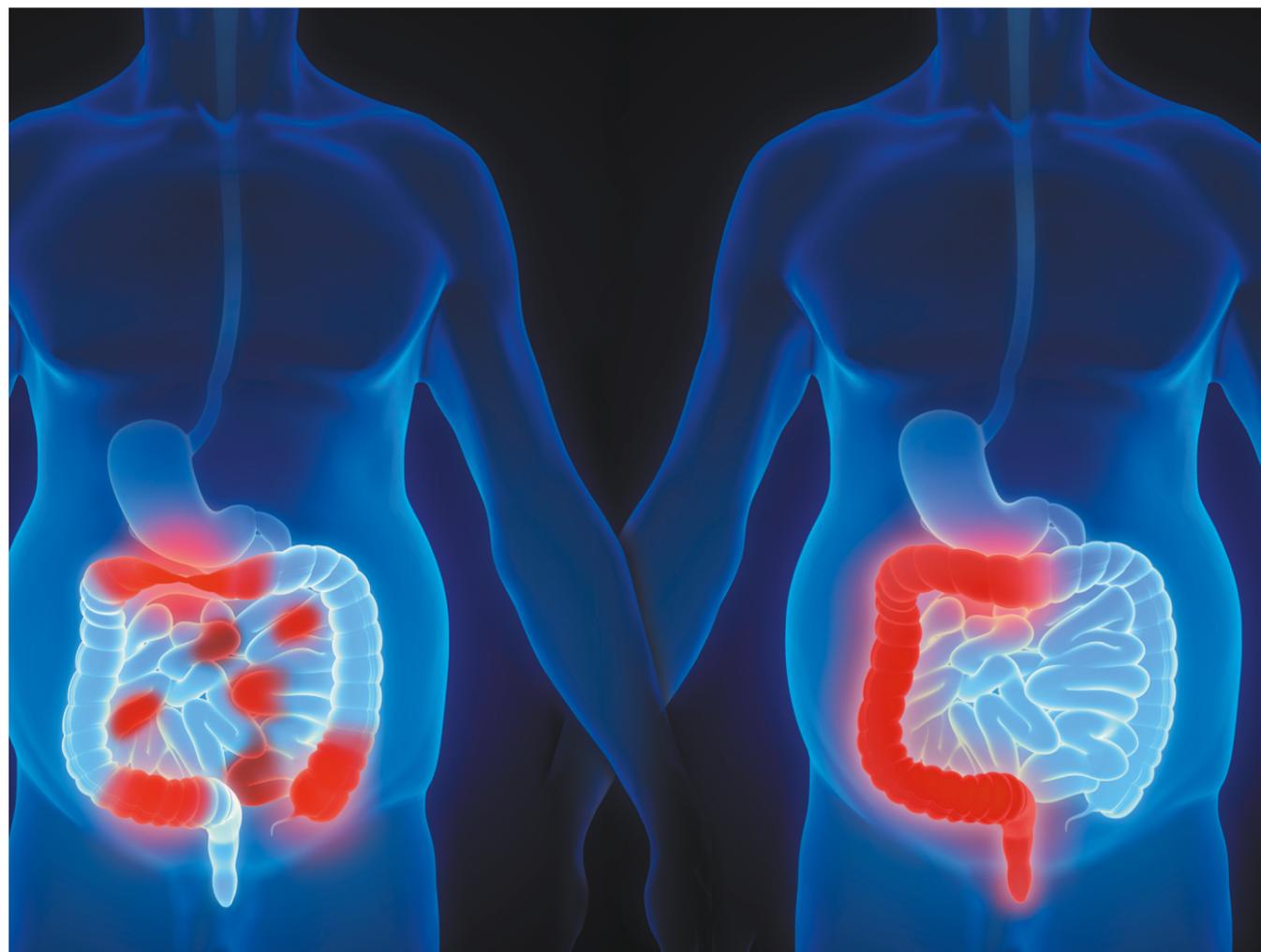
ИНТЕРВЬЮ С ЭКСПЕРТОМ
Проф. Филипп Сексик С. 14



1

ДИСБИОЗ ПРИ ВЗК

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются воспалением желудочно-кишечной стенки, которое может поражать либо весь кишечный тракт (болезнь Крона – БК), либо ограничиваться прямой и толстой кишкой (язвенный колит – ЯК). Они связаны со снижением биоразнообразия и ухудшением состава бактериальной, грибковой и вирусной микробиот, которые, как полагают, играют роль в патогенезе и/или прогрессировании заболевания.



Особенности бактериального дисбиоза при ВЗК

При ВЗК развивается двойной бактериальный дисбиоз кишечника, характеризующийся сокращением численности некоторых полезных штаммов и увеличением численности патогенных штаммов. Эти нарушения в составе штаммов могут быть как причиной, так и следствием ВЗК, порождая тем самым порочный круг.



Escherichia coli

щается численность *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bifidobacterium*².

Вторая особенность: избыточное количество потенциально патогенных микроорганизмов, особенно гамма-протеобактерий и актинобактерий. У одного из трех больных с БК слизистая оболочка поражена штаммом *Escherichia coli* под названием AIEC (*адгезивно-инвазивная кишечная палочка*)³. В отличие от других возбудителей инфекции, эти штаммы способны проникать через слизистую оболочку кишечника, прилипать к ней, а затем проникать в клетки кишечного эпителия, выживать и размножаться в макрофагах. Это приводит к секреции большого количества ФНО-α, что, в свою очередь, вызывает воспаление.

ДИСБИОЗ: ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ ВЗК?

Этот бактериальный дисбиоз кишечника, который считают маркером ВЗК, предположительно участвует в его патогенезе. Исследование, проведенное на мышах с генетической предрасположенностью к ЯК, выявило двустороннюю связь между этим заболеванием и дисбиозом кишечника⁶. Таким образом, бактериальный дисбиоз может не только способствовать возникновению ВЗК, но и быть вторичным следствием воспаления кишечника.

Для объяснения этого двойственного явления выдвигались различные гипотезы: некоторые виды группы фирмикутов обладают противовоспалительными свойствами и являются основными производителями короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), особенно бутирата, которые являются основным производящим энергию субстратом для колоноцитов. Кроме того, снижение численности фирмикутов может провоцировать или усиливать местное воспаление за счет снижения уровня противовоспалительных цитокинов (ключевых регуляторов иммунитета слизистой оболочки) и/или изменения барьерной функции толстой кишки из-за недостатка КЦЖК⁴.

У больных с ВЗК наблюдаются структурные и функциональные изменения микробиоты кишечника. Также состав микробиоты отличается в период острого воспаления и в стадии ремиссии².

СНИЖЕНИЕ ЧИСЛЕННОСТИ ПОЛЕЗНЫХ БАКТЕРИЙ И РОСТ ЧИСЛЕННОСТИ ПАТОГЕНОВ

Первая особенность: изменения соотношения фирмикутов и бактероидов. Наблюдается снижение численности

некоторых полезных бактерий из группы фирмикутов. Например, сокращается количество *Faecalibacterium prausnitzii*, комменсальных бактерий с противовоспалительными свойствами, что считают маркером болезни Крона³; сокращается численность фирмикутов, что типично для больных с ВЗК⁴; значительно сокращается количество *Bacteroides fragilis* (бактероидов), обладающих доказанным защитным эффектом на мышиных моделях индуцированного колита⁵. У больных в острой фазе ВЗК также сокра-

² Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. Nutrients. 2017 Aug 30;9(9). pii: E962. doi: 10.3390/nu9090962

³ Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755

⁴ Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. Front Microbiol. 2018 Aug 14;9:1835

⁵ Coretti L, Natale A, Cuomo M et al. The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease. Mediators Inflamm. 2017; 2017:8392523

⁶ Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd et al. Functional characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar 3;2(4):468-481. eCollection 2016 Jul.

Каждое ВЗК имеет собственный виром

Помимо бактерий, микробиота кишечника состоит также из вирусов. Хотя исследования, посвященные вирусам, все еще редки, наличие или отсутствие некоторых семейств вирусов, очевидно, являются специфическими маркерами БК и ЯК.

Вторым компонентом микробиоты, который может быть связан с ВЗК, является виром (вирусный компонент микробиоты), состоящий из вирусов, заражающих эукариоты, и бактериофагов, заражающих бактериальные клетки, которые наиболее изучены. У больных с ВЗК наблюдается дисбиоз этого вирома: утрата разнообразия наряду с большей вариабельностью кишечных вирусов у больных с БК. Исследование, проведенное в Соединенных Штатах и Соединенном Королевстве в 2015 году, также показало увеличение численности и разнообразия кишечного вирома у больных с БК или ЯК⁷.

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ МИКРОБИОТУ

Бактериофагов в десять раз больше, чем бактерий, и они участвуют в функционировании микробиоты, контролируя численность и разнообразие бактерий и оказывая либо защитное, либо вредное воздействие: у больных с БК размножение бактериофагов *Caudovirales* сопровождается утратой бактериального разнообразия и может быть связано с бактериальным дисбиозом и воспалением кишечника⁸.

ВИРОМНАЯ ПОДПИСЬ

Исследования вирома – редкость, а специальные исследования эукариотических вирусов тем более редки. В одном из таких исследований сравнивали слизистую оболочку кишечника здоровых людей и молодых пациентов, не получавших ранее лечения, у которых ВЗК диагностировали на ранней стадии⁹, и предположили, что некоторые вирусы эукариот могут влиять на возникновение воспаления кишечника и вносить вклад в патогенез ВЗК, и при каждом заболевании имеется специфическая подпись: при ЯК больше вирусов

семейства *Hepadnaviridae* по сравнению с контрольной группой и больными с БК, и меньше вирусов *Polydnaviridae* и *Tymoviridae*; при БК повышенное количество *Hepeviridae* (семейство вирусов, включающее, например, ВГЕ) и меньшее

количество *Virgaviridae* по сравнению с контрольной группой. Эти виромные подписи могут приобретаться в раннем возрасте (например, через питание) и позднее повышают восприимчивость организма к ВЗК⁸.



Связь между грибковым дисбиозом и внешней средой

Грибковая составляющая кишечной микробиоты (или микобиота) намного менее изучена, чем бактериальная составляющая, но также может оказывать влияние, поскольку у больных с ВЗК отмечают грибковый дисбиоз в том числе. Имеются упоминания о возможном взаимодействии между бактериями и грибами.

Очевидно, у больных с ВЗК воздействию подвергаются не только бактериальные и вирусные составляющие микробиоты. Судя по всему, страдает также микобиота, т. е. все грибы, присутствующие в экосистеме кишечника.

НАРУШЕННАЯ МИКРОБИОТА

Исследование, проведенное с участием 235 больных с ВЗК и 38 здоровых людей, выявило наличие у больных грибкового дисбиоза: увеличение соотношения *Basidiomycetes/Ascomycetes*, уменьшение доли *Saccharomyces cerevisiae* и увеличение доли *Candida Albicans*⁹. Считается, что у больных с БК размножение грибов происходит в ущерб бактериям, что приводит к утрате разнообразия. Кроме того, взаимодействие между двумя этими царствами (бактериями и грибами), очевидно, также ухудшается по сравнению с таковым у здоровых испытуемых, выявляя тем самым характерные для ВЗК изменения. Хотя данные о грибковой составляющей микробиоты по-прежнему очень разрозненные, эти первоначальные результаты позволяют предположить, что микобиота участвует в патогенезе ВЗК. Этот дисбиоз, характеризующийся изменением биоразнообразия и состава, добавляется к бактериальному дисбиозу.



УРБАНИЗАЦИЯ КАК ПРИЧИНА ЭТОГО ДИСБИОЗА?

Между тем, некоторые группы исследователей обратили внимание на зависимость между быстрой урбанизацией и возрастающей частотой аутоиммунных заболеваний, в том числе ВЗК⁷. Было предложено несколько гипотез, в том числе одна, связанная с микобиотой, о том, что западная диета, богатая углеводами, способствует размножению *Candida* в кишечнике; воздействие загрязненной атмосферы в городах может снижать биоразнообразие грибов, а городской воздух содержит меньше спор некоторых грибов (*Actinomyces*, *Botrytis*...), чем воздух сельской местности. Очевидно, урбанизация не только влияет на микобиоту, но также может быть связана с дисбиозом других сообществ микроорганизмов (бактерий, вирусов, паразитов...).

ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОВ^{7,10}

Гельминты – это паразитические черви. К ним относятся нематоды (круглые черви) и платигельминты (плоские черви).

Отсутствие гельминтов связывают с развитием ВЗК, тогда как их присутствие, очевидно, препятствует развитию ВЗК.

Вероятно, в микробиоте кишечника они играют роль иммунорегуляторов (выработка противовоспалительных механизмов, усиление секреции слизи и жидкости в просвете кишечника...).

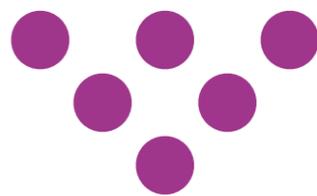
Попадание в пищеварительный тракт яиц *Trichuris suis* может оказывать защитное действие против ВЗК.

⁷ Zuo T, Kamm MA, Colombel JF et al. *Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;15(7):440-452

⁸ Ungaro F, Massimino L, Furfaro F et al. *Metagenomic analysis of intestinal mucosa revealed a specific eukaryotic gut virome signature in early-diagnosed inflammatory bowel disease*. Gut Microbes. 2019;10(2):149-158

⁹ Sokol H, Leducq V, Aschard H et al. *Fungal microbiota dysbiosis in IBD*. Gut. 2017 Jun

¹⁰ Helmbly H. *Human helminth therapy to treat inflammatory disorders – where do we stand?* BMC Immunol. 2015 Mar 26;16:12. doi: 10.1186/s12865-015-0074-3



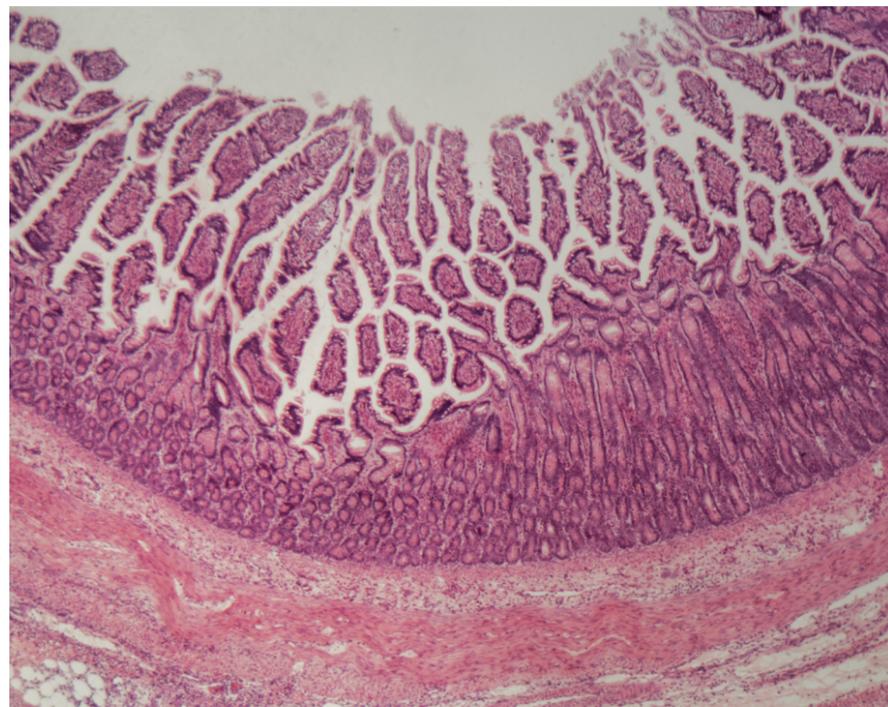
2

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИСБИОЗА

Дисбиоз, наблюдаемый при ВЗК, может быть связан с изменением эпителия кишечника, который уже не способен выполнять свою барьерную функцию, а также с нарушением регуляции местного врожденного иммунного ответа, способствующим воспалению. Пояснения и особое внимание к антимикробным пептидам.

Роль кишечного эпителия и врожденный иммунный ответ

Изменение кишечного барьера, наблюдаемое у больных с ВЗК, может объяснять патофизиологию дисбиоза: изменяется не только этот механический рубеж, но и его первая линия иммунной защиты.



Помимо функции всасывания ионов, воды и других питательных веществ, кишечный барьер служит преградой на пути бактерий в просвет кишечника. Однако в острой фазе болезни Крона (БК) его проницаемость усиливается, что способствует транслокации бактерий через слизистый слой и развитию местного воспаления⁵.

ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Возможные причины: изменение плотности соединения кадгеринов кишечного эпителия (гликопротеинов, играющих ключевую роль во внутриклеточной адгезии); вовлечение в патологический процесс некоторых транскрипционных факторов¹¹, связанных с регенерацией эпителия. Также рассматриваются другие механизмы, в том числе слизистый слой кишечника, толщина которого содержит патогенные бактерии, но у больных с ВЗК она значительно уменьшается. Это явление можно объяснить изменениями в продуцирующих слизь бокаловидных клетках, повреждение которых вызывает развитие колита в мышиных моделях. У больных с БК это можно объяснить также нарушением функции клеток Панета, располагающихся на дне крипт тонкого кишечника, которые, как известно, участвуют в гомеостазе и защитной функции слизистого слоя кишечника, секретируя противомикробные вещества^{5,11}.

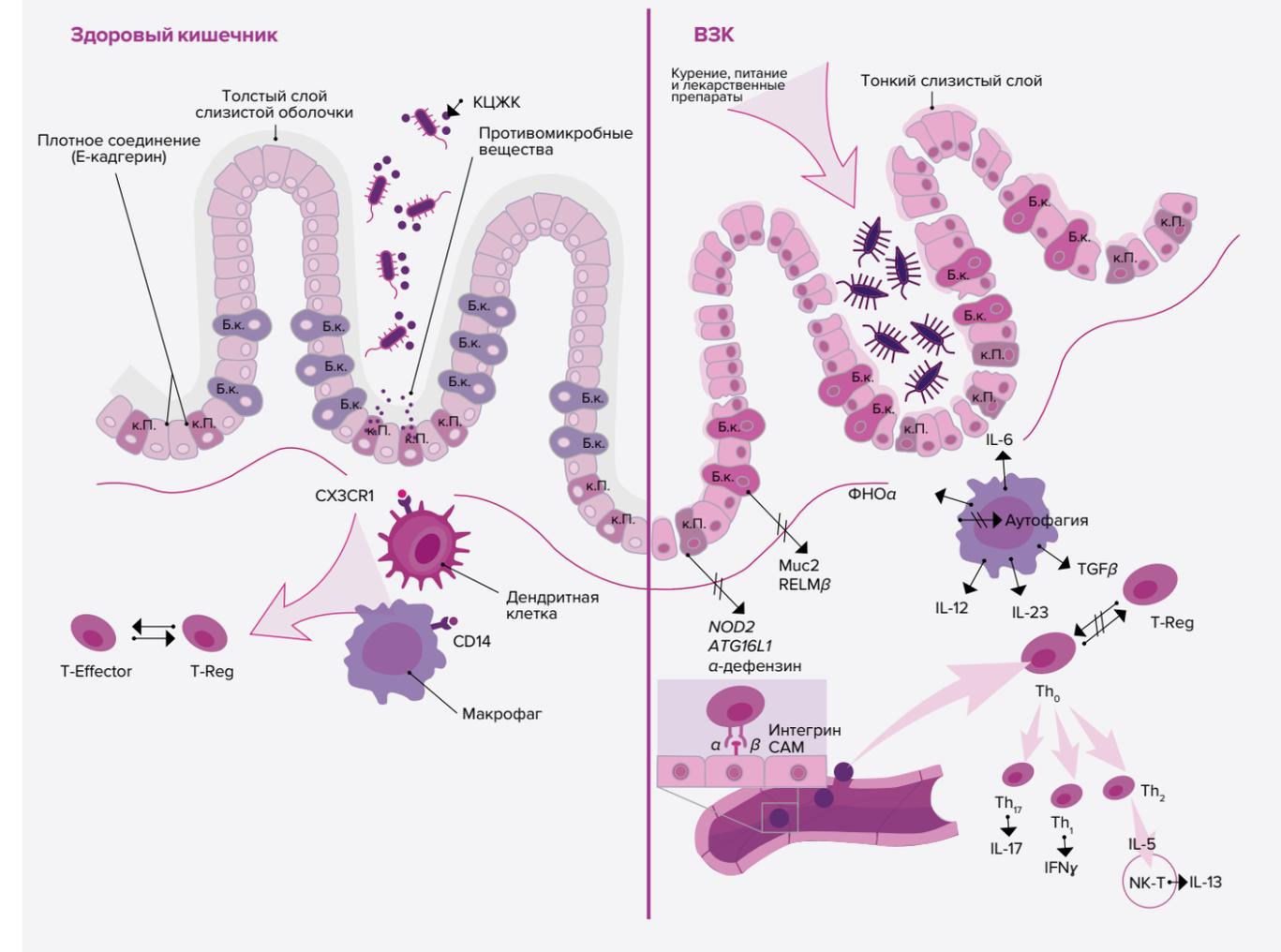
ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В научной литературе также упоминаются некоторые механизмы, связанные с врожденным иммунитетом, а именно с дендритными клетками, макрофагами, врожденными лимфоидными клетками и нейтрофилами. Эти клетки, которые дополняют описанную ранее систему, выступают в качестве первой линии защиты

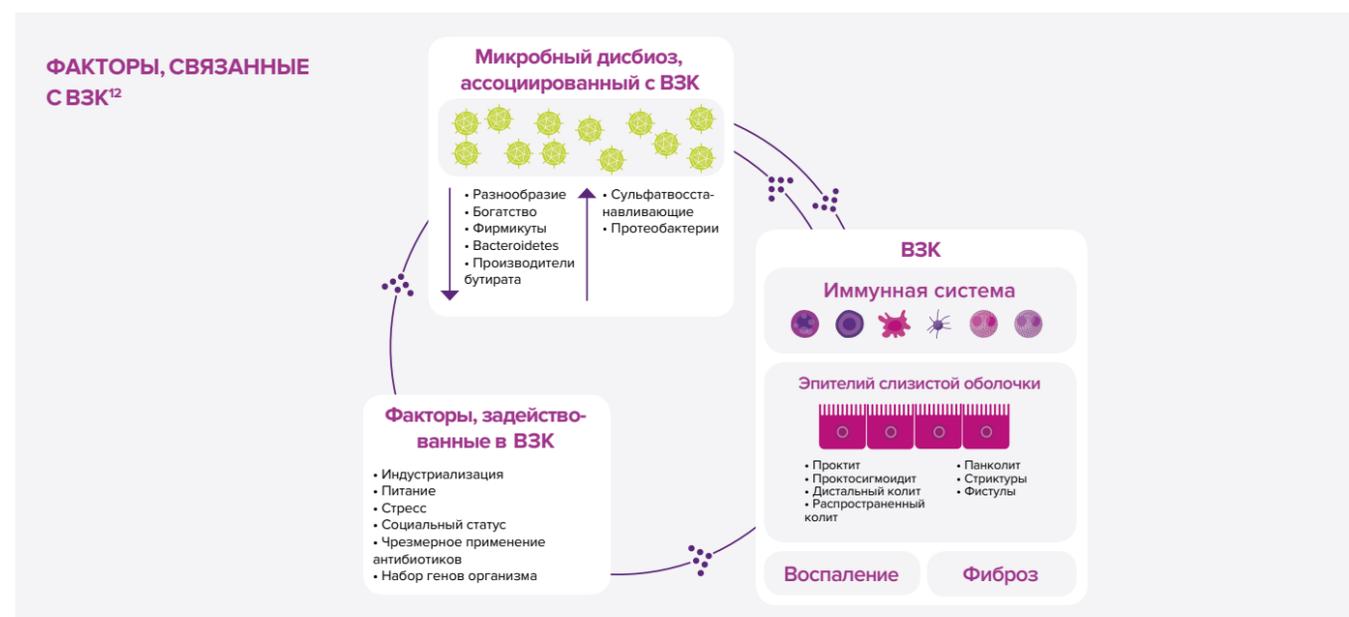
иммунной системы. В кишечнике здоровых людей макрофаги гипореактивны (снижена пролиферация и активность) и вырабатывают противовоспалительные цитокины¹¹. У больных с ВЗК дисбаланс в клеточных популяциях врожденного иммунитета, напротив, может быть связан с несколькими явлениями¹¹: бактериями, проникающими через слизистый слой, который становится

проницаемым из-за снижения активности макрофагов и привлечения дефектных нейтрофилов; воспалением в связи с продуцированием большого количества провоспалительных цитокинов (ФНО-α и IL-6) специфическими макрофагами и привлечением воспалительных Т-клеток за счет скопления дендритных клеток, вызывающих адаптивный иммунный ответ.

ИЗМЕНЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ВЗК¹¹

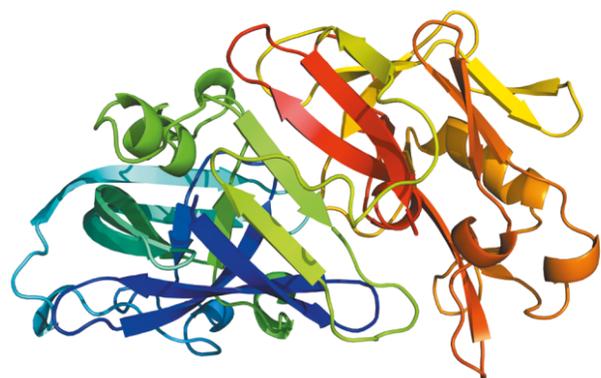


¹¹ Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clin Proc. 2019;94(1):155-165



Особое внимание к роли антимикробных пептидов

Антимикробные пептиды (АМП) – это небольшие многофункциональные пептиды, присутствующие в царствах животных и растений, которые защищают организм от атак патогенных микроорганизмов. Среди них есть дефензины, названные так, поскольку их функция – защита организма.



Дефензины играют решающую роль во врожденном иммунитете. У людей идентифицировано десять дефензинов: шесть α-дефензинов, которые секретируются в основном клетками Панета, нейтрофилами и отдельными популяциями макрофагов тонкого кишечника, и четыре β-дефензина, которые секретируются эпителиальными клетками⁹.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Механизмы действия антимикробных пептидов различны⁸: одни прокалывают бактериальные мембраны и вызывают отток ионов и питательных веществ, утрату структуры или даже лизис бактерий, другие «связываются» с бактериями и ограничивают их прохождение через кишечный эпителий, не убивая их,

другими словами, они уменьшают патогенную колонизацию и изменяют состав и плотность бактериальных сообществ в просвете кишечника.

БОЛЕЗЬ КРОНА И СНИЖЕНИЕ ЧИСЛЕННОСТИ ДЕФЕНЗИНОВ

Когда БК поражает подвздошную кишку, выработка некоторых α-дефензинов уменьшается; как следствие, снижается их антибактериальная активность, что способствует проникновению болезнетворных бактерий⁵. Одно из возможных объяснений – мутация гена NOD2, участвующего в распознавании бактериальной поверхности и запуске выработки дефензинов, а также нарушение функции сигнальных путей, дисрегуляция которых связана с развитием многих раковых заболеваний у человека. Некоторые исследователи полагают, что снижение содержания α-дефензинов является не причиной, а следствием воспаления⁴. При БК с поражением ободочной кишки нарушается выработка только β-дефензинов⁵: секреция β-дефензинов 2-го типа возрастает, а 1-го типа – снижается. Некоторые ученые считают, что винить следует меньшее количество копий гена, расположенных в хромосоме 8 (3 вместо 4) у больных.

КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ МОДУЛЯЦИЯ МИКРОБИОТЫ?

Поскольку дисбиоз кишечника, очевидно, связан с ВЗК, модуляция микробиоты открывает новые возможности для соответствующей терапии. Существуют два варианта: пересадка фекальной микробиоты или применение пробиотиков.

Трансплантация фекальной микробиоты: неоднозначные результаты

Благодаря пересадке фекальной микробиоты пациенты получают приблизительно 10^{11} бактерий на грамм стула, а также грибы, вирусы и археи. Цель трансплантации – устранение дисбиоза кишечника. Количество необходимых попыток и результаты зависят от индивидуальных особенностей пациентов и их патологии, а протокол требует наличия безупречных доноров¹³.



Модуляция микробиоты кишечника – потенциальный метод лечения ВЗК. На практике это осуществляется с помощью трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Фекальный материал получают от одного или нескольких здоровых доноров, а затем выполняют его пересадку в дистальный отдел желудочно-кишечного тракта больного с помощью назогастрального зонда, клизмы как при колоноскопии или более современным способом с помощью капсул для приема внутрь. Этот протокол уже успешно применяется для лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*. А что же с ВЗК?

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Хотя условия безопасности при первых испытаниях были удовлетворительными, и у некоторых больных с язвенным колитом (ЯК) терапия приводила к частичной или полной ремиссии, другие попытки были менее однозначными¹⁴. Качество состава донорского фекального материала, количество трансплантаций и ранняя терапия влияют на вероятность успеха и, очевидно, ретроспективно объясняют неоднородность результатов.

БОЛЕЗЬ КРОНА (БК)

Исследования, посвященные болезни Крона (БК), хотя их было меньше, давали либо положительные (клинически и эндоскопически подтвержденная

¹² Sominen HK, Kugathasan S. *The microbiome in Inflammatory Bowel Disease: from prevailing clinical evidence to future possibilities*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019

¹³ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>

3_ КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ МОДУЛЯЦИЯ МИКРОБИОТЫ?

ремиссия), либо нейтральные результаты. В единственном исследовании, которое не показало достоверного уменьшения проявлений болезни, больные все же отмечали улучшение качества жизни¹⁴. Для подтверждения клинической эффективности пересадки фекальной микробиоты при болезни Крона необходимы дополнительные исследования.

МНОГО НЕРЕШЕННЫХ ВОПРОСОВ
Безотносительно болезни, некоторые

вопросы остаются без ответа, а именно: приживление фекального трансплантата, для чего может потребоваться несколько пересадок; качество переносимой микробиоты, которую нередко получают от доноров, проживающих в странах с высокой распространенностью ВЗК; восстановление функций микробиоты после пересадки (например, выработка защитных короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират) и, конечно же, роль воспаления как причины или следствия дисбиоза¹⁴.



Применение пробиотиков: отличительные особенности штамма VSL#3

Лечение штаммами живых полезных бактерий давно считалось наиболее безопасным и рациональным методом борьбы с ВЗК. Хотя некоторые штаммы, очевидно, эффективны при лечении ЯК, исследования их пользы в отношении БК пока не дали убедительных результатов.



Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при попадании внутрь в достаточных количествах полезны для здоровья. В основе положительных эффектов пробиотиков при ВЗК могут лежать несколько механизмов: изменение состава микробиоты кишечника, способствующее уменьшению кишечного дисбиоза; регулирование метаболической активности кишечной микробиоты; устранение провоспалительных процессов и иммуномодуляция¹².

ПРОТИВОРЕЧИВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При ЯК эффективность пробиотиков, содержащих единственный штамм (вида *E. coli* Nissle 1917), а также молоко, сквашенное при помощи *Bifidobacterium*, в отношении вызывания ремиссии заболевания была сопоставима со стандартным лечением противовоспалительным препаратом (месалазином)¹². Были также испытаны различные комбинации бактериальных штаммов, но без влияния на ремиссию заболевания, за одним исключением: коктейль из 8 различных штаммов¹⁵ под названием «VSL#3», способствовал значи-



тельному уменьшению симптомов ЯК^{13,16} (ректальное кровотечение и частота стула), и исследование доказало его эффективность в поддержании ремиссии. Этот же коктейль представляется эффективным у больных с воспалением тонкокишечного резервуара: он предупреждает обострения воспаления при колопроктэктомии и поддерживает состояние ремиссии^{17,18}. Однако польза пробиотиков при БК пока не доказана. Результаты немногих проведенных исследований являются слабыми и неубедительными, в том числе в отношении штаммов, доказавших свою эффективность при ЯК и воспалении тонкокишечного резервуара^{12,15}.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неоднородность неклинических и клинических результатов объясняется, по крайней мере отчасти, факторами, связанными с организмом больного (возраст, пол, питание, локализация и тяжесть заболевания, ВЗК в семейном анамнезе) и применяемыми пробиотическими препаратами (тип штамма, концентрация, путь введения, потенциальная колонизация и выживаемость штамма). Предполагается, что другие факторы, такие как дозировка и продолжительность приема пробиотиков, также играют первостепенную роль в успехе этого метода терапии, побочные эффекты которого минимальны или вовсе отсутствуют¹².

ПРАВИЛА ГИГИЕНЫ И ПИТАНИЯ?

Избыточное поступление энергии и/или макроэлементов (насыщенные жиры? рафинированный сахар?), очевидно, усиливает воспаление кишечника, тогда как некоторые микроэлементы могут его модулировать: витамины А, С, Е и D, фолиевая кислота, бета-каротин, микроэлементы (цинк, селен, марганец и железо).

Ввиду отсутствия каких-либо специальных рекомендаций по питанию при ВЗК больным рекомендуют избегать пищи, которая может усугубить симптомы (продукты с высоким содержанием клетчатки в период обострений, кофеин, алкоголь, чрезмерно жирная пища и т. п.).

Специальная углеводная диета (СУД), ограничивающая потребление сложных углеводов и исключающая простые сахара, диета с низким содержанием FODMAP-веществ (без сбраживаемых сахаров) и средиземноморская диета продемонстрировали противовоспалительные свойства и могут в определенных условиях способствовать улучшениям. Тем не менее, элиминационные диеты являются спорными из-за риска возникновения пищевого дисбаланса.

Отказ от курения.

¹⁴ Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):238-252

¹⁵ *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*

¹⁶ Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ et al. *Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:389–400

¹⁷ Shen J, Zuo ZX, Mao AP. *Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials* (ERRATUM). *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21-35

¹⁸ Dong J, Teng G, Wei T et al. *Methodological Quality Assessment of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease and Pouchitis*. *PLoS One*. 2016 Dec 22;11(12):e0168785

ПРОФ. ФИЛИПП СЕКСИК



Профессор Филипп СЕКСИК – врач и исследователь, работающий в отделении гастроэнтерологии и нутрициологии больницы Сент-Антуан (государственная сеть лечебных учреждений, Париж), а также один из руководителей исследовательского отдела «Микробиота, кишечник и воспаление» в исследовательском центре Сент-Антуан (UMRS_U938).

НА ПУТИ К ИННОВАЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВЗК

Как диагностируют ВЗК? Ввиду отсутствия специфического теста диагностика ВЗК основана на комплексе исследований, которые врач должен сопоставить, чтобы подтвердить воспаление и его хронический характер. При болезни Крона (БК) воспаление может поражать весь желудочно-кишечный тракт, тогда как при язвенном колите (ЯК) оно ограничено прямой и толстой кишкой. Обычно диагноз ставит специалист. Это относительно просто и подтверждается при помощи эндоскопии и биопсии, а иногда и МРТ кишечника. Следует напомнить, что ВЗК развивается в какой-то момент жизни у 1 из 100 европейцев, а жители Севера подвержены этому заболеванию еще больше. ВЗК часто выявляют у молодых пациентов: для БК средний возраст составляет 28 лет, для ЯК – около тридцати, а второй пик ЯК также наблюдается в возрасте около пятидесяти лет, через несколько месяцев после прекращения курения. (Курение усугубляет БК, но парадоксальным образом сдерживает симптомы ЯК).

«Микробиота кишечника, несомненно, является перспективным направлением для исследований»

Какие варианты лечения можно предложить пациентам?

Сложность лечения БК и ЯК состоит в корректировке фоновой терапии для профилактики анатомических повреждений, вызываемых повторяющимися обострениями, и необходимости максимально возможной

отсрочки любой хирургической операции. Что касается лечения обострений, важно избегать применения кортикостероидов, которые дают слишком много нежелательных явлений, осложнений и смертельных исходов. Ввиду отсутствия надежного биомаркера клинической степени тяжести заболевания соблюдение баланса – довольно деликатное занятие... Кроме того, больным с воспалительным заболеванием толстой кишки необходим тщательный мониторинг для подтверждения отсутствия дисплазии (т.е. отсутствия развития рака с течением времени) и недопущение любых инфекций (туберкулеза, герпеса...) при назначении одного или нескольких иммунодепрессантов (например, с помощью календаря прививок и серологического контроля). И, наконец, пациентам необходимо сопровождение в повседневной жизни: в период учебы, путешествий, в вопросах сексуальной жизни, брака, детей, питания... поскольку у части больных (от 30 до 50 %) ВЗК могут приводить к утрате трудоспособности.

Микробиота – основное направление терапии сегодня и завтра?

Исследования ВЗК идут очень активно и включают в себя поиск новых молекул, лечение обострений и реализацию стратегий лечения. Кишечная микробиота, несомненно, является одним из перспективных направлений исследований: мы начинаем понимать, что от нее зависит развитие и сохранение воспаления в желудочно-кишечном тракте. Микробиота и организм человека общаются посредством множества симбиотических действий, связанных с коэволюцией видов. Но иногда по неизвестным причинам эти симбиотические взаимоотношения нарушаются, поэтому столь необходимы исследования, позволяющие определить механизмы для модуляции микробиоты и восстановления потенциально нарушенных функций путем введения пробиотиков, метабиотиков (метаболитов микробиоты) или трансплантации фекальной микробиоты (прагматический метод замещения несбалансированной микробиоты другой, которая считается здоровой). ●



Также приглашаем
Вас на наш сайт

bmi-pro.com



Хронические воспалительные заболевания кишечника

Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (НЯК) – это два хронических воспалительных заболевания кишечника (ХВЗК), которые встречаются наиболее часто. Они характеризуются воспалением всего или части пищеварительного тракта, и в настоящее время растет их распространенность по всему миру, особенно в западных странах.

ХВЗК связаны с дисбалансом кишечной микрофлоры, для которого характерны изменения в популяциях микроорганизмов. Бактериальные (микробиота), вирусные (виром) или грибковые (микобиота) – эти дисбиозы предположительно являются одновременно причиной и следствием заболевания и иногда его специфическим симптомом.

Повреждение кишечного барьера, наблюдаемое у пациентов, является основным фактором, который способствует бактериальной транслокации и местному воспалению, а также нарушает врожденные иммунные реакции (снижение уровня дефензинов у пациентов с болезнью Крона), что подвергает организм воздействию патогенов.

Помимо здорового образа жизни и правильного питания, которые позволяют снизить воспаление кишечника, вполне вероятно, что в будущем неотъемлемой частью терапии станет модуляция микробиоты. Трансплантация фекальной микробиоты или прием пробиотиков могли бы восстановить симбиотические отношения хозяина и микробиоты, которые нарушены при ХВЗК.



BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro