

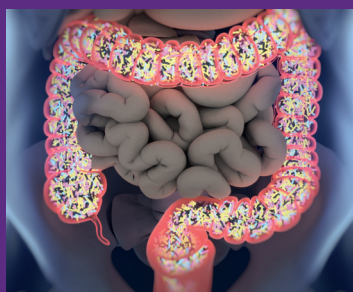
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ
РАССТРОЙСТВА
У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

О функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР) долгое время не было известно ни специалистам здравоохранения, ни пациентам.

Они включают в себя ряд патологий, диагностированных только на основе симптоматических критериев, описанных в Римской классификации¹. Ее недавнее обновление (Римские критерии IV) выдвигает на первый план этиологические и патофизиологические исследования, а также идентификацию биологических маркеров, определяющих развитие новых методов лечения и персонализированного ухода за пациентами. В этом отношении кишечные популяции бактерий представляют собой область интенсивных исследований, результаты которых иногда являются спорными, они обсуждаются ниже.

¹ Римский фонд является независимой некоммерческой организацией, призванной производить и распространять научные данные о ФГИР и классифицировать их симптомы (theromefoundation.org)

СОДЕРЖАНИЕ



1

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Функциональные
гастроинтестинальные
расстройства: набор
заболеваний, определяемых
в соотношении с кишечной
микробиотой
Стр. 4

Особое внимание на ось
«кишечник – мозг»
Стр. 8

ИНТЕРВЬЮ ЭКСПЕРТА

Д-р Марк Бельяш
(Marc Bellaiche) Стр. 18



2

ФГИР У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

У новорожденных
Стр. 9

У детей и подростков
Стр. 11

У взрослых
Стр. 13



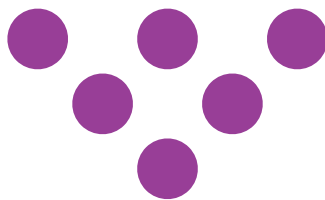
3

КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЖЕТ ИМЕТЬ МОДУЛИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ?

Модулирование
микробиоты методом ТФМ:
спорные результаты
Стр. 14

Диета без FODMAP:
не для всех пациентов
Стр. 15

Пробиотики:
каковы преимущества?
Стр. 17

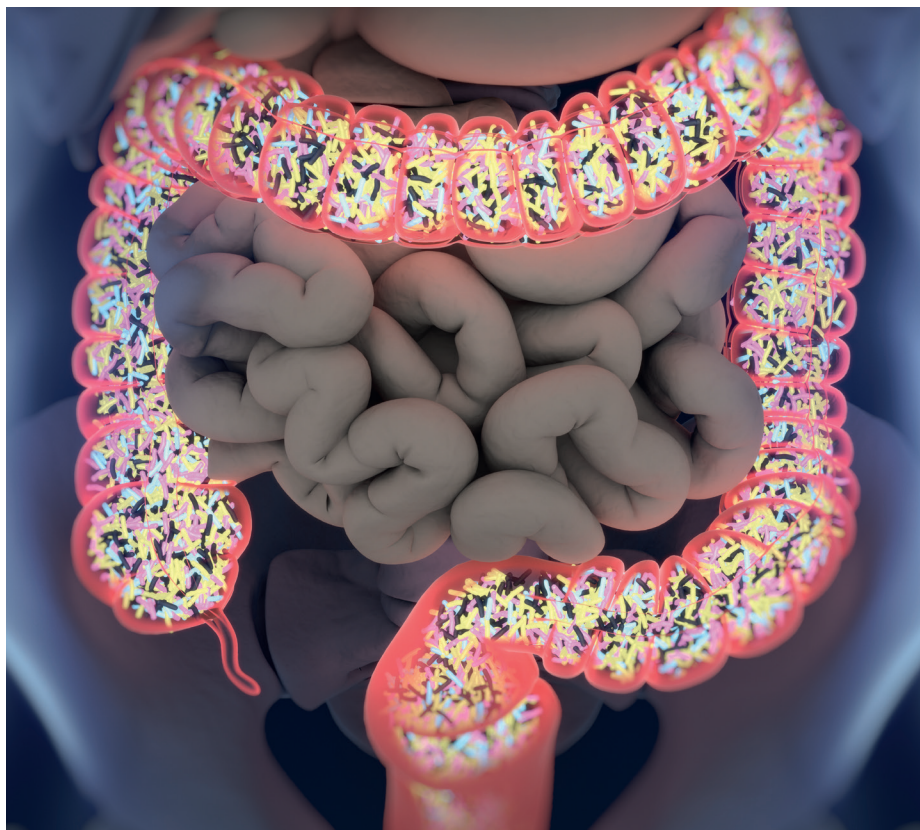


1

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Микробиота кишечника: этиологический фактор или способ терапевтического ответа на ФГИР? Оба предположения постепенно подтверждаются и завершаются по мере получения новой научной информации. Тем не менее использование диагностической классификации встречается с ограничениями в клинической практике и приводит к частым задержкам в диагностике. Необходимо уточнить механизмы, как соотносятся микробиота и ФГИР, включая нейроэндокринные процессы, связанные с осью «кишечник – мозг».

Функциональные гастроинтестинальные расстройства – набор заболеваний, определяемых в соотношении с кишечной микробиотой



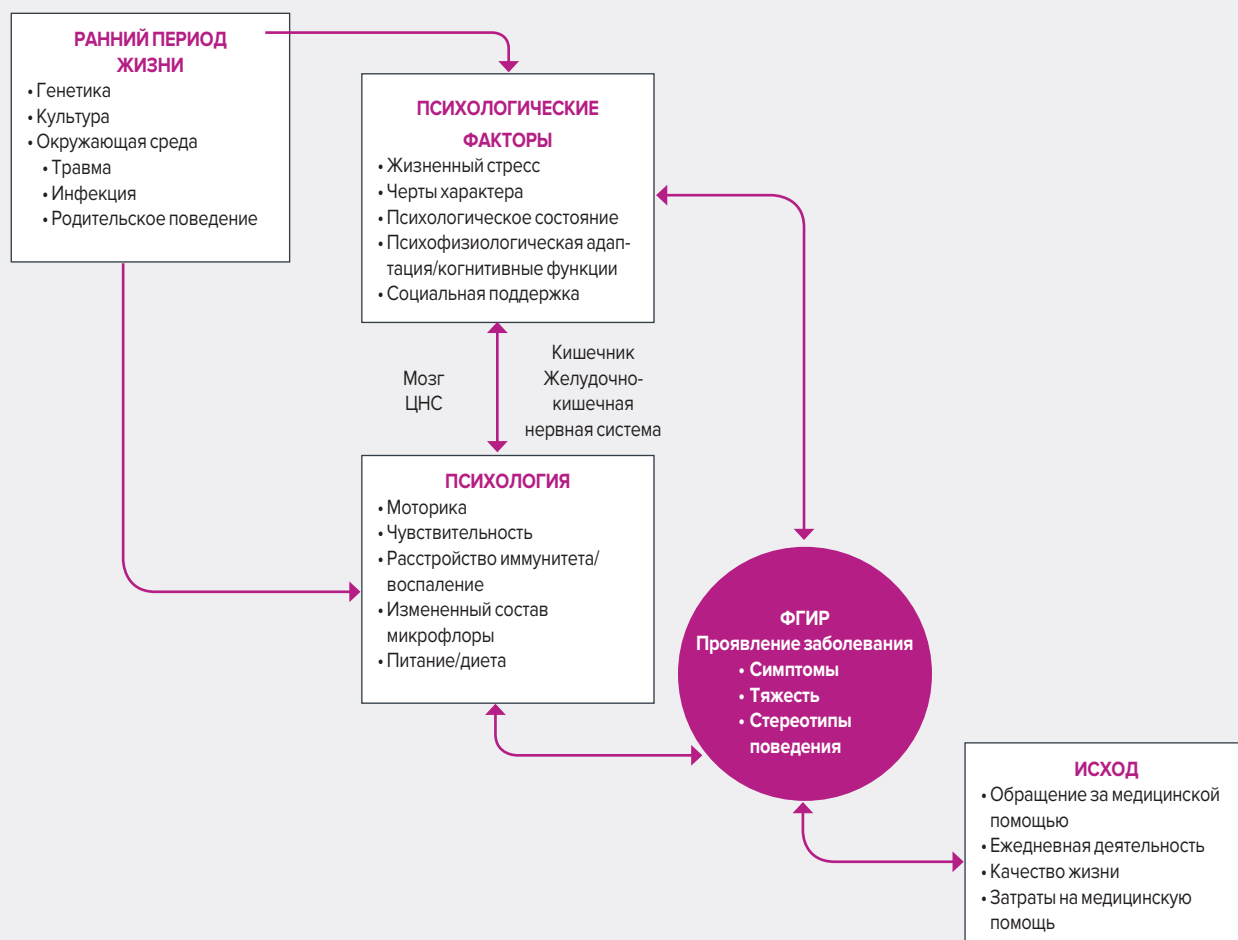
ИЗМЕНЕНИЕ В ВОСПРИЯТИИ

Функциональные расстройства ЖКТ воспринимаются как постыдные во многих культурах, они долго считались частным делом и связывались со стрессом и ощущениями, а не легкоузнаваемыми органами проблемами. Восприятие изменилось в 1960-х годах благодаря техническим и научным достижениям: работы по этиологии и патофизиологии послужили основой для понимания органной основы ФГИР. В последующие десятилетия «исключительно физиологическое» понимание данной патологии постепенно дополнялось и углублялось пониманием психо-социальных процессов, в конечном итоге была достигнута стандартная современная биопсихологическая модель.

РИМ, КОЛЫБЕЛЬ КЛАССИФИКАЦИИ

В четвертом издании своей известной работы (Римские критерии IV) Римский фонд предлагает определение ФГИР, совместно разработанное группой экспертов: они включают нарушения по оси «кишечник – мозг», то есть «группу заболеваний, классифицированных на основе симптомов желудочно-кишечного тракта, связанную с комбинацией следующих симптомов: нарушение моторики ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, нарушение слизистого барьера и иммунной функции, изменение состава микробиоты кишечника и нарушения со стороны центральной нервной системы».

РИСУНОК 1.
БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПОСЛЕДСТВИЯ ФГИР: МОДЕЛЬ, СОЧЕТАЮЩАЯ НЕЙРОГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КИШЕЧНИКА И МОЗГА²



53 РАЗЛИЧНЫХ ТИПА ФГИР

Классификация Римских критериев IV основана на симптоматических критериях, сгруппированных по анатомической области (пищеводная, гастродуоденальная, кишечная, желчная и аноректальная). Тем не менее классификация симптомов по принципу локализации сама по себе является недостаточной особенно в отношении синдрома раздраженного кишечника (СРК), функцио-

нальной диспепсии или абдоминального болевого синдрома (его трудно локализовать и он подвержен влиянию системных воздействий, что приводит к нарушению сигнальных путей между центральной и кишечной нервными системами), опосредованных центральной нервной системой. 33 пункта классификации у взрослых и 20 у новорожденных, детей и подростков обеспечивают точный диагноз и облегчают

осуществление целенаправленного ухода за пациентами. В этой связи Римский фонд подчеркнул важность того, чтобы не ограничивать терапевтические подходы только медикаментозным лечением, и рекомендует биопсихосоциальный подход к решению проблемы вариабельности случаев и индивидуальных ожиданий пациентов, страдающих ФГИР.

² Drossman D. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: история, патофизиология, клинические особенности и Римские критерии IV. Гастроэнтерология. 19 февраля 2016 г.

РИСУНОК 2. ФГИР В СООТВЕТСТВИИ С РИМСКИМИ КРИТЕРИЯМИ IV²**A. Эзофагеальные расстройства**

- A1. Функциональная загрудинная боль
- A2. Функциональная изжога
- A3. Рефлюксная гиперчувствительность
- A4. «Ком» в горле
- A5. Функциональная дисфагия

B. Гастродуоденальные расстройства

- B1. Функциональная диспепсия
 - B1a. Постпрандиальный дистресс-синдром (PDS)
 - B1b. Эпигастральный болевой синдром (EPS)
- B2. Расстройства отрыгивания
 - B2a. Чрезмерная супрагастральная отрыжка
 - B2b. Чрезмерная желудочная отрыжка
- B3. Тошнотные и рвотные расстройства
 - B3a. Синдром хронической тошноты и рвоты (CNVS)
 - B3b. Циклический рвотный синдром (CVS)
 - B3c. Синдром чрезмерной каннабиоидной рвоты (CHS)
- B4. Руминационный синдром

C. Кишечные расстройства

- C1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)
 - СРК с преобладанием запора (СРК-З)
 - СРК с преобладанием диареи (СРК-Д)
 - СРК смешанного типа (СРК-СТ)
 - Неклассифицируемый СРК (НК-СРК)
- C2. Функциональный запор
- C3. Функциональная диарея
- C4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение
- C5. Неспецифический функциональный кишечный синдром
- C6. Опиоид-индуцированный запор

**D. Центральнo-опосредованные расстройства
гастроинтестинальной боли**

- D1. Центральнo-опосредованный абдоминальный болевой синдром (CAPS)
- D2. Опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия (NBS)

E. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (SO)

- E1. Билиарная боль
 - E1a. Функциональное билиарное пузырное расстройство
 - E1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди
- E2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди

F. Аноректальные расстройства

- F1. Недержание кала
- F2. Функциональная аноректальная боль
 - F2a. Синдром *m. levator ani*
 - F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль
 - F2c. Прокталгия
- F3. Функциональные расстройства дефекации
 - F3a. Неадекватная дефекационная пропульсия
 - F3b. Диссенергическая дефекация

G. Педиатрические ФГИР (новорожденные и младенцы)

- G1. Регургитация новорожденных
- G2. Руминационный синдром
- G3. Циклический рвотный синдром (CVS)
- G4. Колика новорожденных
- G5. Функциональная диарея
- G6. Дисхезия новорожденных
- G7. Функциональный запор

H. Педиатрические ФГИР (дети/подростки)

- H1. Функциональные тошнотные и рвотные расстройства
 - H1a. Циклический рвотный синдром (CVS)
 - H1b. Функциональная тошнота и функциональная рвота
 - H1b1. Функциональная тошнота
 - H1b2. Функциональная рвота
 - H1c. Руминационный синдром
 - H1d. Аэрофагия
- H2. Функциональные абдоминальные болевые расстройства
 - H2a. Функциональная диспепсия
 - H2a1. Постпрандиальный дистресс-синдром
 - H2a2. Эпигастральный болевой синдром
 - H2b. Синдром раздраженного кишечника (СРК)
 - H2c. Абдоминальная мигрень
 - H2d. Функциональная неспецифическая абдоминальная боль
- H3. Функциональные расстройства дефекации
 - H3a. Функциональный запор
 - H3b. Неретентивное недержание кала

МИКРОБИОТА: ГЛАВНЫЙ ИГРОК В КИШЕЧНИКЕ^{3,4}

Микробиота кишечника оказывает комплексное влияние на обмен веществ, питание и иммунные функции организма хозяина. Ее изменения играют основную роль в развитии ФГИР. Дисбиоз был специально изучен в отношении СРК, исследования на животных показали, что этот дисбаланс может быть связан с наблюдаемой висцеральной гиперчувствительностью (через эндолуминальные желчные кислоты), а также при нарушении моторики ЖКТ посредством экспрессии ферментов, участвующих в синтезе нейромодуляторов (например, гамма-

аминомасляной кислоты [ГАМК]) и продуктов ферментации в толстой кишке (газовые или короткоцепочечные жирные кислоты, SCFA). Наконец, дисбиоз, по-видимому, способствует нарушению кишечного барьера: повышенная проницаемость кишечника улучшает проникновение бактериальных антигенов, ответственных за неспецифическое воспаление, что приводит к сенсibilизации сенсорных афферентных волокон кишечной нервной системы.

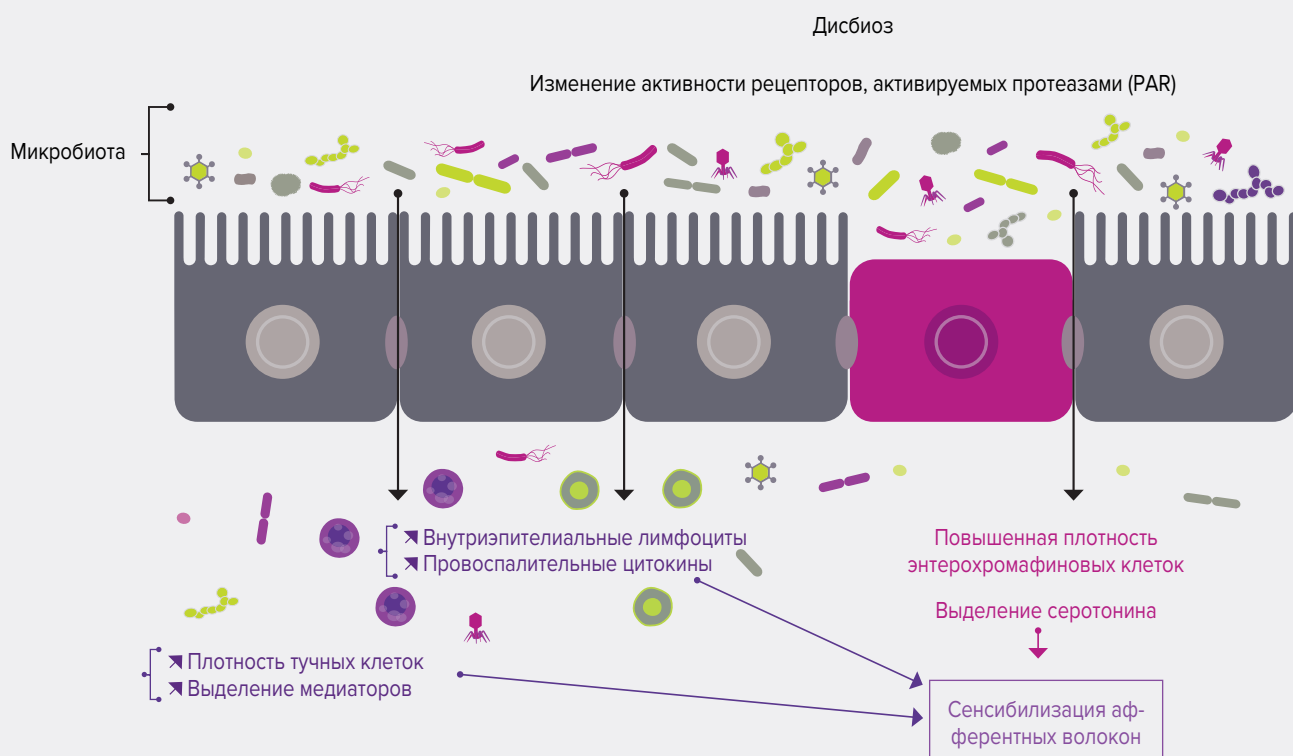
ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОДХОД

Неоднородность ФГИР и противоречивые результаты с точки зрения бактериально-

го состава в зависимости от исследований и методов не позволяют использовать микробиоту и ее метаболиты в качестве соответствующих маркеров для диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания или ответа на лечение.

Литературные данные, однако, подтверждают важность разнообразия и состава кишечной микробиоты в патофизиологии ФГИР и, следовательно, потенциальное влияние терапевтических подходов, связанных с модуляцией кишечных бактериальных популяций.

РИСУНОК 3.
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ДИСБАКТЕРИОЗОМ, ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ КИШЕЧНИКА И ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ⁴



³ Ringel Y. The Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Bowel Disorders. Gastroenterol Clin North Am. 2017 Mar.

⁴ Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. 2017

Особое внимание на ось «кишечник – мозг»^{4,5,6}

Психические расстройства и ФГИР взаимосвязаны через ось «кишечник – мозг», причем данная связь обоюдная. В связи с этим микробиота кишечника может оказывать влияние на проявление психиатрических симптомов.

КИШЕЧНИК – МОЗГ: ДВУНАПРАВЛЕННАЯ СВЯЗЬ

Психологические и психосоциальные факторы являются ключом к пониманию патофизиологии ФГИР. Психические расстройства (тревога, депрессия, невроз...) – частые сопутствующие заболевания у пациентов с ФГИР. Однако трудно определить, генерирует ли первая вторую или наоборот. Недавние исследования привели к выводу, что играет роль двунаправленность, то есть взаимное влияние. На висцеральном уровне такое влияние основано на кишечной нерв-

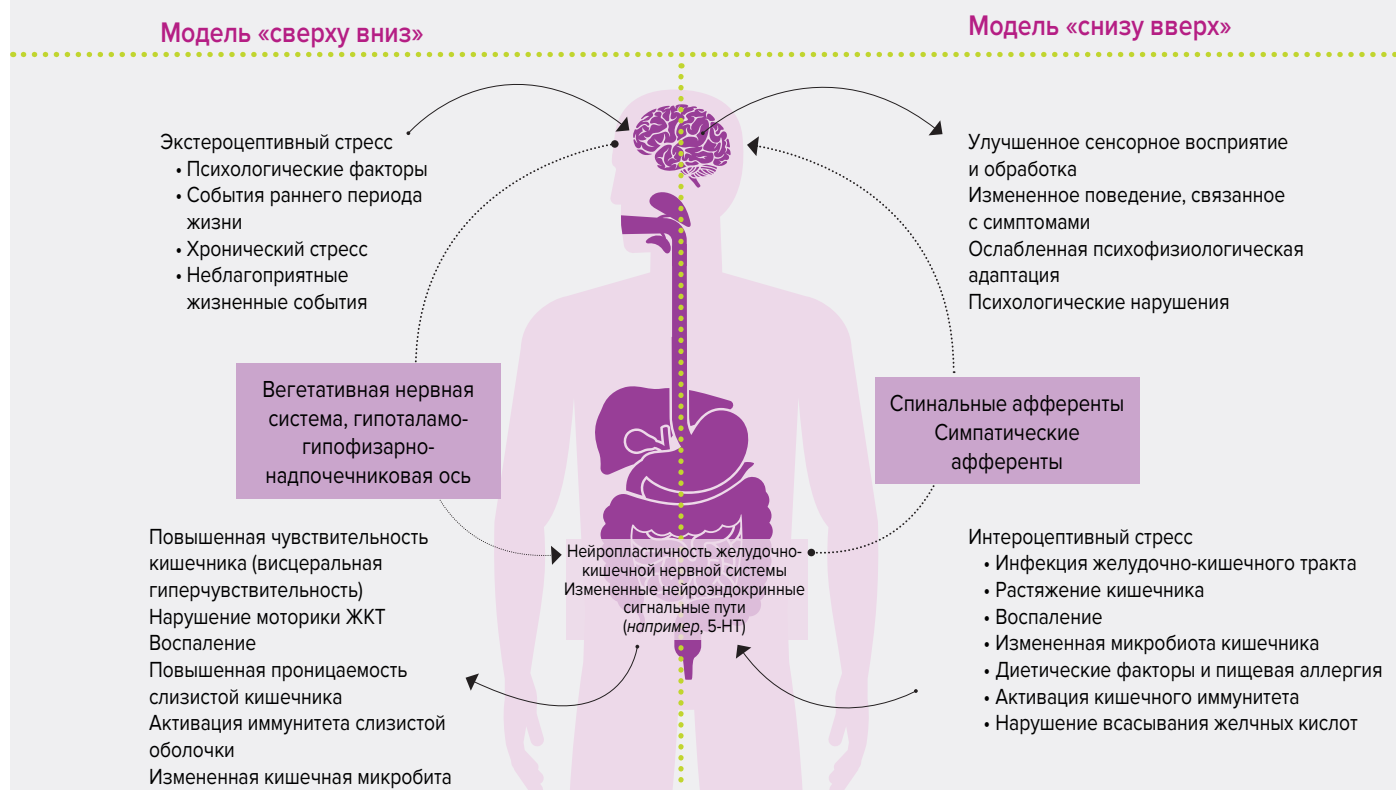
ной системе и веществах, продуцируемых кишечными бактериями (короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), метаболиты...). На центральном уровне задействованы структуры эмоциональной двигательной системы (передняя поясная кора, гиппокамп, гипоталамус...).

РОЛЬ ОСИ «КИШЕЧНИК – МОЗГ» В СРК

Модели животных показали, что у пациентов с СРК нарушена двунаправленная связь, хотя механизмы, обеспечивающие связь

между микробиотой и мозгом, не были выяснены. Однако было идентифицировано несколько элементов, которые, по-видимому, вносят вклад в этот механизм: микробиота посылает сигналы в ЦНС через энтероэндокринные клетки (выделение серотонина), дендритные клетки и В-клетки (высвобождение цитокинов), продукты бактериального обмена (SCFA, ГАМК...), а также стимуляцию вагусных афферентных волокон. В другом направлении стресс и эмоции влияют на состав микробиоты через гормоны стресса и симпатическую нервную систему.

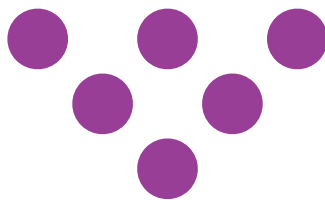
РИСУНОК 4.
МОДЕЛИ СРК СВЕРХУ ВНИЗ И СНИЗУ ВВЕРХ⁷



⁵ G. De Palma, S. Collins, P. Bercik, *The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders*. Gut Microbes. 2014 May-Jun

⁶ Fukui H, Xu X, Miwa H. *Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders*. J Neurogastroenterol Motil. 2018 Jul 30

⁷ Devanarayana NM, Rajindrajith S. *Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities*. World J Gastroenterol. 2018 Jun 7



2

ФГИР У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Функциональные желудочно-кишечные расстройства могут проявляться с первых минут жизни. Преобладание той или иной патологии варьируется в зависимости от возраста, но сопровождается широким вовлечением кишечной микробиоты.

У новорожденных

Основные ФГИР у младенцев – колики. Причиной этого расстройства, патофизиология которого недостаточно изучена, может быть микробиота. Оно требует выработки новых терапевтических подходов, поскольку эффективность стандартных методов лечения может значительно различаться у разных детей.

БОЛЕЗНЬ С НЕТОЧНЫМИ ГРАНИЦАМИ

По данным разных исследований, распространенность младенческих колик – от 5 % до 28 %; они представляют собой синдром, характеризующийся повторяющимися приступами плача, часто сопровождающимися физическими симптомами: сжатыми кулаками, выпрямленными ногами, покраснением лица. Появляясь классически в возрасте около двух недель, они достигают максимальной тяжести между 5 и 8 неделями и проходят сами по себе примерно в возрасте 4 месяцев. Их патогенез до сих пор неясен, в настоящее время диагноз основан на Римских критериях IV. Считается, что органические причины представляют собой лишь небольшую часть причин (5 %). Вероятно, определенную роль играют дополнительные факторы, такие как аллергия на белок коровьего молока, натянутые отношения в семье, беспокойство и т. д.

ТЕКУЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Множество причин усложняет уход за па-

циентами и способствует многообразию вариантов лечения, делая лечение неспецифичным. Каковы основные современные подходы? Лекарства (средства, защищающие слизистую оболочку, спазмолитики...), диета (модифицированные диеты, особенно



формулы на основе казеина гидролизата, сыворотки или соевого молока...), поведенческие техники (хиропрактика, снижение стимуляции ребенка...) и некоторые пробиотики.

ИННОВАЦИОННЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ГИПОТЕЗЫ, СВЯЗАННЫЕ С МИКРОБИОТОЙ⁸

Международная команда предложила три этиологические гипотезы, которые могут привести к новым терапевтическим подходам: во-первых, незрелость энтерогепатического кровообращения и действия желчных кислот, приводящие к нарушению всасывания жиров и других питательных веществ, а также возможные побочные эффекты на кишечную микрофлору. Во-вторых, дисбактериоз кишечника, вызывающий усиление ферментации питательных веществ и снижение уровня дегидроксилированных желчных кислот в толстой кишке. Наконец, незрелость кишечной нервной системы приводит к появлению аномальной сенсомоторной функции в кишечнике и толстой кишке. Будущая характеристика этих трех механизмов, которые демонстрируют многочисленные потенциальные взаимодействия, может привести к более конкретному диагнозу и персонализированному ведению больных на основе целевых биомаркеров.

⁸ Camilleri M, Park S, Scarpato E, et al. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Feb

ТАБЛИЦА 1.
ОСНОВНЫЕ ФГИР И СОПУТСТВУЮЩИЙ ДИСБАКТЕРИОЗ

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИЕ СИМПТОМЫ	НАБЛЮДАЕМЫЙ ДИСБАКТЕРИОЗ	
	ТИП/КЛАСС/ОТРЯД/СЕМЕЙСТВО	GENUS
Детские колики⁸ Периодический или постоянный плач, беспокойство или раздражительность без какой-либо конкретной причины	<i>Proteobacteria</i> ▲ <i>Bacteroidetes</i> ▼ <i>Firmicutes</i> ▼	<i>Lactobacillus</i> ▼* <i>Bifidobacterium</i> ▼ Butyrate-producing bacteria ▼ Coliform bacteria ▲ <i>Klebsiella</i> ▲ <i>Serratia</i> ▲ <i>Vibrio</i> ▲ <i>Escherichia</i> ▲ <i>Enterobacter aerogenes</i> ▲ <i>Yersinia</i> ▲ <i>Pseudomonas</i> ▲
СРК у детей⁷ Боль в животе облегчается при дефекации и связана с изменениями консистенции стула (диарея, запор или комбинация обоих) и частотой стула	Соотношение <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ▲ <i>Enterobacteriaceae</i> ▲ <i>Clostridiales</i> ▼	<i>Veillonella</i> ▲ <i>Dorea</i> ▲ <i>Bifidobacterium</i> ▼ <i>Collinsella</i> ▼ <i>Haemophilus parainfluenzae</i> ▲
СРК у взрослых⁹ Сочетание хронической боли в животе или дискомфорта в животе, вздутия живота и нарушения кишечного транзита (диарея, запор или их сочетание)	<i>Enterobacteriaceae</i> ▲ <i>Lactobacillales</i> ▲ Соотношение <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ▼ или ▲** <i>Ruminococcaceae</i> ▲	<i>Lactobacillus</i> ▼ или ▲** <i>Bifidobacterium</i> ▼ <i>Ruminococcus</i> ▲ Methanogens▼ <i>Veillonella</i> ▲ <i>Faecalibacterium</i> ▼
Хронический запор у взрослых¹⁰ Недостаточная дефекация из-за редкого стула и/или трудности с опорожнением кишечника		<i>Bacteroides</i> ▲ <i>Bifidobacterium</i> ▲ <i>Clostridium difficile</i> ▲ <i>Lactobacillus</i> ▼ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ▼

* Следует отметить, что есть некоторые особенности: некоторые лактобациллы встречаются только у здоровых детей (*L. acidophilus*), а другие только у детей с коликами (*L. brevis* и *L. lactis*).

** В зависимости от исследований.

⁹ Cited in Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. 2018 Mar

¹⁰ Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. Springerplus. 2016 Jul 19;5(1):1130. doi: 10.1186/s40064-016-2821-1. eCollection 2016. Review

Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, Gaskins HR, Bharucha AE. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):367-79.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.005. Epub 2015 Oct 13.

Cited in Cao H, Liu X, An Y. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. Sci Rep. 2017 Sep 4

У детей и подростков⁷

Функциональные боли в животе, связанные с детскими ФГИР, могут принимать различные формы, которые должны быть четко определены для правильного ведения пациента. Во многих случаях они вызваны синдромом раздраженного кишечника.

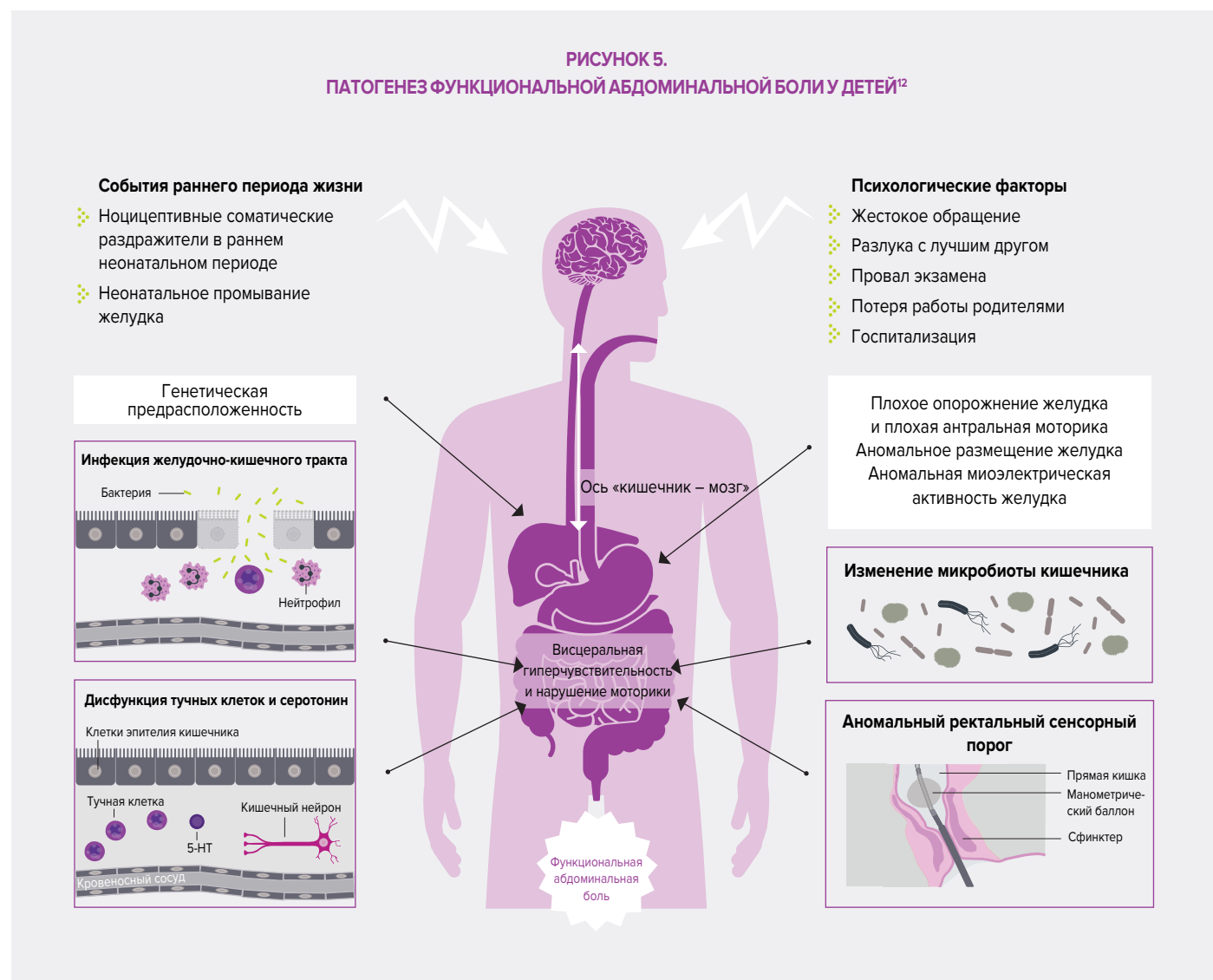
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БОЛИ В ЖИВОТЕ¹¹

Функциональная боль в животе является одним из наиболее распространенных синдромов у детей с оценкой глобальной распространенности 13,5 % в 2014 году.

Большинство причин являются функциональными и связаны с изменениями висцеральных ощущений (гипералгезия) и нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. Первые проявляются дискомфортом и болью, последние – диареей или запором, тошнотой, вздутием живота, растя-

жением... Многообразие наблюдаемых симптомов привело к тому, что в Римских критериях IV пересмотра выделили четыре обширные категории функциональных абдоминальных болей у детей: синдром раздраженного кишечника, функциональную диспепсию, брюшную мигрень и функциональные неспецифические боли в животе, не относящиеся к какой-либо из вышеупомянутых категорий.

РИСУНОК 5.
ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ¹²



¹¹ Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. *Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis*. PLoS One. 2015 May 20;10(5):e0126982. doi: 10.1371/journal.pone.0126982. eCollection 2015

¹² Korterink J, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Vlieger A, Benninga MA. *Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar

СРК: КУЛЬТУРНОЕ ВОСПРИЯТИЕ?

Несмотря на то, что синдром раздраженной толстой кишки является наиболее распространенным ФГИР у детей и реальной проблемой в здравоохранении на глобальном уровне, он по-прежнему игнорируется. Само восприятие этого состояния значительно отличается между странами и исследованиями, поскольку его распространенность варьируется от 5,1% в Соединенных Штатах до 22,6% в Турции, и от 2,8% до 25,7% в некоторых азиатских странах. Такие различия, с одной стороны, можно отнести к местным особенностям, но, скорее всего, они объясняются интерпретациями диагностических критериев в Римских критериях IV, которые варьируются в зависимости от культуры, отношения к боли и того, что считается истинным заболеванием, а не от простого изменения режима дефекации.

СРК У ДЕТЕЙ: ВСЕСТОРОННЕЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Характеризующийся менее разнообразной микробиотой желудочно-кишечного тракта (особенно при контакте со слизистой оболочкой), повышенным уровнем некоторых *клостридий* и *Firmicutes* (*Veillonella*), а также



сниженным уровнем бифидобактерий (таблица 1), СРК составляет от 40 до 45% ФГИР у детей. Медицинский «ликбез» родителей занимает центральное место в его лечении, так как их тревожность может оказать существенное влияние на выраженность симптомов и эффективность лечения, будь то лечение лекарствами или другими методами. Стандартные препараты, применяемые для лечения СРК у взрослых: стимуляторы моторики ЖКТ, спазмолитики, антациды, антигистаминные, антирефлюксные препараты

и т. д., эффективность которых не оценена. Обзор литературы показывает, что среди немедикаментозных методов лечения некоторые психологические подходы (психические образы, гипноз, когнитивно-поведенческая терапия, йога) могут помочь улучшить здоровье ребенка. Ввиду нарушений состава микробиоты, выявленных у молодых пациентов с СРК, применение пробиотиков также является перспективным вариантом терапии.

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ И ПРОФИЛАКТИКА

К развитию СРК предрасполагает множество факторов: пол, возраст, психологические факторы, неонатальная травма, желудочно-кишечные инфекции, астма, atopические расстройства, диета, социально-экономические, семейные и экологические факторы... Некоторые из них могут представлять собой потенциал для осуществления профилактических мер, направленных на снижение распространенности расстройств среди детей и взрослых, с ослабленным здоровьем в детстве, а также на снижение расходов на индивидуальное и общественное здравоохранение. Различные системы здравоохранения обязаны определять приоритеты своих подходов и действий в соответствии с рисками, потребностями и возможностями.



У взрослых^{13, 14, 15}

ФГИР, встречающиеся у взрослых: функциональная диарея, функциональное вздутие живота, а особенно СРК и функциональный запор. Как и у детей, их этиология плохо изучена.

ПОДТИПЫ СРК СОГЛАСНО РИМСКИМ КРИТЕРИЯМ IV

СРК-Д (связанный с диареей)
СРК-З (связанный с запором)
СРК-Ст (смешанного типа)
СРК-НК (неклассифицируемый)

Патофизиологические механизмы, которые подпадают под один подтип, а не другой, остаются неясными, но клинические различия предвещают существование специфических биологических маркеров, способных помочь в диагностике и ведении пациентов.

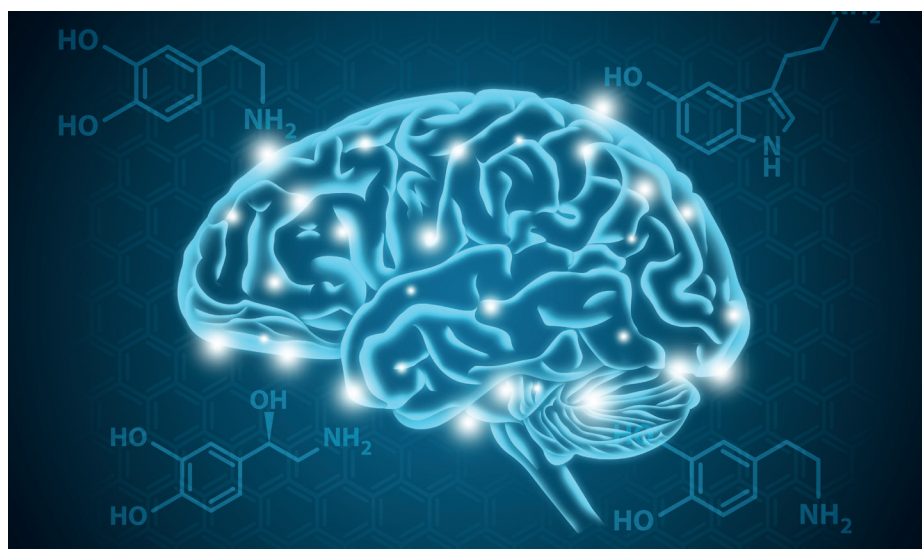
МИКРОБНАЯ ПОДПИСЬ

Итальянская группа экспертов выдвинула гипотезу о том, что бактериальные и биологические маркеры (SCFA) могут использоваться для разграничения различных подтипов СРК-расстройств, которые затрагивают от 7 % до 21 % населения в целом в зависимости от рассматриваемых стран. Характеристика фекальных образцов 40 пациентов, страдающих СРК (по 5 образцов, собранных с интервалом в 4 недели), показала, что некоторые виды бактерий помогают выявлять разные подтипы СРК, в частности, большое количество бактерий, принадлежащих семействам *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, было обнаружено в подтипе СРК-З по сравнению с подтипом СРК-Д. Фекальные концентрации SCFA также, по-видимому, являются эффективными маркерами для выявления различных подтипов, среди прочих фекальные концентрации ацетата, бутирата, пропионата и валерата значительно выше у пациентов с СРК-Д по сравнению с пациентами с СРК-З. Наконец, для каждого патологического подтипа

выявленные бактериальные проявления могут коррелировать со специфической фекальной концентрацией SCFA, уровнем фекальных цитокинов, а также консистенцией кала.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР: СЕРОТОНИНОВЫЙ ПУТЬ (5-HT)

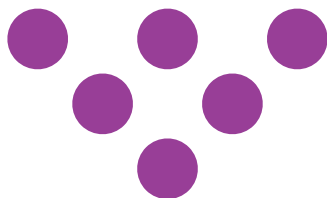
Хотя хронический запор у взрослых упоминается реже, он влияет на качество жизни. Расстройство затрагивает от 2 % до 20 % населения в зависимости от исследования, часто сопровождается кишечным дисбиозом и может включать гормонально-опосредованные взаимодействия. Международная команда исследовала выработку серотонина, ключевого нейромедиатора оси «кишечник – мозг», который, как полагают, участвует в моторике желудочно-кишечного тракта. Концентрация серотонина, 95 % которого выделяется из энтерохромаффинных клеток, может регулироваться кишечной микробиотой путем экспрессии транспортера серотонина (SERT). Эта гипотеза была проверена путем трансплантации фекальной микрофлоры от людей с хроническим запором и здоровых людей мышам, чья микробиота была ослаблена антибиотикотерапией. Мыши, получившие трансплантат, быстро демонстрировали снижение перистальтики кишечника, аномальные параметры дефекации, повышенную экспрессию SERT в толстой кишке и снижение концентрации серотонина. Характеристика бактериальных популяций в кишечнике этих мышей показала истощение родов *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* и *Methylobacterium*, а также обогащение родов *Bacteroides* и *Akkermansia*. Это отражает выраженный дисбактериоз, который, по мнению исследователей, может вызвать позитивную регуляцию экспрессии SERT и, следовательно, увеличить обратный захват серотонина, ответственного за снижение перистальтики кишечника.



¹³ Cao H, Liu X, An Y. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. Sci Rep. 2017 Sep 4

¹⁴ Gargari G, Taverniti V, Gardana C. Fecal Clostridiales distribution and short-chain fatty acids reflect bowel habits in irritable bowel syndrome. Environ Microbiol. 2018 May 11

¹⁵ Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. JAMA. 2015 Mar 3;313(9):949-58. doi:10.1001/jama.2015.0954



3

КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЖЕТ ИМЕТЬ МОДУЛИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ?

Трансплантация фекальной микробиоты, целевые диеты, пробиотические добавки и т. д.: хотя перспективы многообещающие, выводы некоторых публикаций указывают не только на сложность предмета, но и на его ограничения.



Модулирование микробиоты методом трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ): спорные результаты^{16, 17}

Эффективность трансплантации фекальной микробиоты в лечении дисбактериоза кажется доказанной, но ее влияние на ФГИР – более сомнительным.

РЕАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ДИСБИОЗА

Датское исследование, проведенное в 2016 году, показало эффективность трансплантации фекальной микробиоты в случаях дисбактериоза у пациентов с СРК и выявило значительное увеличение разнообразия микробиоты желудочно-кишечного тракта у таких пациентов. Сбор проб фекалий при каждом посещении (регистрация, 1, 3 и 6 месяцев) позволил характеризовать популяции бактерий путем секвенирования. Анализ микробиоты пациентов через 3 месяца после трансплантации выявил наличие 11 видов. У двух видов наблюдались слабые отрицательные корреляции согласно COT- СРК (системе оценки тяжести синдрома раздраженного кишечника) – оба вида относятся к роду *Blautia*, который ассоциируется со здоровым микробиомом желудочно-кишечного тракта, у трех видов – умеренно-положительные (два из них относятся к роду *Bacteroides*, а один к семейству *Ruminococcaceae*). Таким образом, на данный момент трансплантация фекальной микробиоты, по-видимому, представляет собой метод лечения дисбактериоза у пациентов с СРК и потенциально всех ФГИР, хотя для определения ее клинической эф-

¹⁶ Halkjaer S, Christensen A, Lo B, 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 Jul 6

¹⁷ Johnsen J, Hilpüsch F, Cavanagh J et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 2017 Nov 1

БАЛЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОТ-СРК

Как это работает

Система оценки тяжести СРК (СОТ-СРК) состоит из 5 параметров, количественно определяемых по аналоговой шкале в 100 точек.

Пять элементов, собранных вместе, дают оценку тяжести от 0 до 500.

- 0–75 > контрольная группа или пациент в ремиссии
- 75–175 > легкая форма
- 175–300 > умеренная форма
- 300 и более > тяжелая форма

Критерии

- Тяжесть боли в животе
- Частота боли в животе
- Тяжесть вздутия
- Рельеф после дефекации
- Вмешательство в качество жизни

фективности требуются более масштабные исследования.

ПРОТИВОРЕЧИВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Однако возникает вопрос: способны ли трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) также корректировать патологические явления, связанные с дисбиозом? Трудно дать окончательный ответ по поводу ФГИР в основном из-за скудного количества рандомизированных клинических исследований. Несколько исследований, доступных в научной литературе, касаются СРК и еще не позволяют судить об этом из-за различий в выводах.

ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

В исследовании, проведенном в 2015 году в Норвегии, участвовало 83 участника в возрасте от 18 до 75 лет, после клизмы 2/3 из них получили ТФМ и 1/3 – плацебо (их собственную фекальную микробиоту) в обоих случаях через толстую кишку. Снижение симптомов через три месяца оценивали с использованием балльной шкалы СОТ-СРК. Разница была значима в пользу

трансплантации: улучшение на 65 % против 43 % для плацебо – разница, которая не была подтверждена через 12 месяцев. «Потеря эффективности» может быть объяснена низкими процентами приживаемости трансплантированной микробиоты в кишечнике хозяина в отдаленном периоде из-за влияния экзогенных и/или эндогенных факторов. Год спустя (в 2016 году) еще одно исследование опровергло пользу ТФМ: после клизмы 52 пациента с умеренным или тяжелым течением болезни получили трансплантат (перорально) от здоровых доноров (n = 26) или плацебо (n = 26). Потом оценивали балл по СОТ-СРК и качество жизни. Через 3 месяца наблюдалось значительное улучшение симптоматики и качества жизни в группе плацебо. Предлагаемые гипотезы: трансплантация фекальной микробиоты может противодействовать положительному эффекту клизмы; некоторые патогенные микроорганизмы могут быть удалены клизмой, а затем повторно введены путем трансплантации; продолжительность лечения или количество повторно имплантированных фекальных бактерий может быть недостаточным.

Диета без FODMAP: не для всех пациентов^{18, 19}

Целесообразность их использования при ФГИР остается сомнительной, но возможная корреляция между популяциями бактерий и ответом на диету без FODMAP может помочь улучшить выбор терапии.



ЛЕЧЕНИЕ СРК

Считается, что диета без FODMAP (ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов) – является правильным терапевтическим подходом в лечении СРК. Инкриминируемые продукты фактически вызывают нарушение работы кишечника, когда они перевариваются бактериями посредством производства газа и короткоцепочечных жирных кислот. Ограничение их потребления обеспечивает преимущества, подтвержденные литературой, но они должны быть сопоставлены с возможными негативными последствиями для подтверждения ценности этого типа диеты в качестве терапевтического варианта первой линии. Отсутствие FODMAP может фактически приводить к пищевым расстройствам, к дефицитам и биологическим нарушениям непосредственно или после дисбиоза кишечной микробиоты. Они так-

¹⁸ Hill P, Muir J, Gibson P. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017 Jan

¹⁹ Valeur J, Småstuen M, Knudsen T, et al. Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci. 2018 Feb



же не должны использоваться в качестве диагностического теста для СРК вместо признанных симптоматических критериев (Римские критерии IV), отмечают эксперты, которые также напоминают о важности постепенного повторного введения исключенных продуктов питания после проверки их переносимости.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ

Таким образом, диета без FODMAP может подходить лишь для некоторых типов расстройств или отдельных пациентов. Эта область исследований была изучена норвежской командой ученых, которая изучила состав кишечной микробиоты пациентов с СРК в ответ на лечение. В этом исследовании пациент считался отвечающим на лечение, если он показал снижение симптомов

(по шкале COT-СРК) не менее чем на 50 % через 4 недели. Из 61 участника 32 (29 женщин, 3 мужчины) считались респондерами и 29 (25 женщин, 4 мужчины) – не респондерами. Анализ 54 бактериальных маркеров с помощью специфического теста показал достоверные различия между двумя группами по 10 маркерам. На основе собранных данных был создан индекс ответа (RI), градуированный от 0 до 10 и основанный на медианных значениях 10 бактериальных маркеров пациентов-респондеров. Результат: пациенты с RI выше 3 имели в пять раз больше шансов ответить на лечение. Возможно, это инновационный терапевтический подход для лечения ФГИР.

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ СРЕДИ ПРОЧИХ

Эти сомнения подтолкнули к изучению других немедикаментозных альтернативных

подходов к лечению ФГИР (гипнотерапия, безглютеновая диета и т. д.). В литературе, как правило, демонстрируется, что обычные рекомендации по питанию, составленные медицинскими работниками, обеспечивают меньшую пользу: список продуктов, которых следует избегать (жирную или острую пищу, кофе, алкоголь, лук...), привычки к еде, которые нужно принять (объем пищи в разумных количествах, тщательно пережевывать...). Напротив, гипнотерапия может предложить те же самые физиологические преимущества, что и диета с низким содержанием FODMAP, а также лучший психологический эффект у пациентов, страдающих от СРК. Что касается безглютеновой диеты, то сравнительного исследования с FODMAP-диетой нет, но графические сравнения между аналогичными исследованиями подтверждают перспективы подобных результатов.

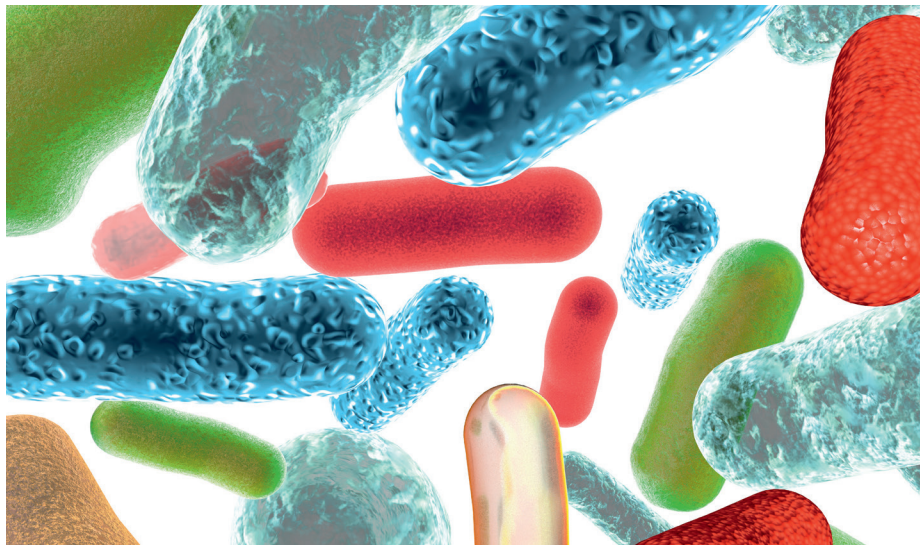
Пробиотики: каковы преимущества?

Пробиотики предназначены для модуляции микробиоты кишечника. Однако их эффективность еще не определена, хотя имеющиеся данные позволяют продолжить исследования для определения наиболее эффективных штаммов при лечении ФГИР.

ДЕЙСТВИЯ ПРИ СРК

Определение пробиотиков, а именно «живой микроорганизм, который при введении в достаточном количестве оказывает благотворное влияние на здоровье хозяина²⁰», на практике относится к трем большим семействам, используемым в сфере здравоохранения и пищевой промышленности в продуктах, продаваемых в розницу: лактобактерии, бифидобактерии и дрожжи. Влияние пробиотиков на симптомы ФГИР было предметом ограниченного числа публикаций²¹, поэтому трудно

идентифицировать комменсальные бактерии, обладающие особой ценностью в лечении ФГИР. Однако в лечении СРК наблюдается положительный эффект; и результаты опытов на животных предполагают, что эффективность пробиотиков связана с эффектами, которые влияют на пути, действующие на висцеральную подвижность и гиперчувствительность, воспаление и локальную иммунную активность, целостность кишечного барьера, состав микробиоты и ось «кишечник – мозг».



ПРОБИОТИК ДЛЯ КАЖДОГО СИМПТОМА

Неэффективность пробиотиков в одних исследованиях и частичная эффективность в других продолжает поддерживать дискуссию относительно частоты дефекаций, неотложных позывов, урчания и чувства неполного опорожнения прямой кишки. Однако при младенческих коликах использование пробиотиков на основе бифидобактерий могло бы помочь восстановить баланс микробиоты желудочно-кишечного тракта и оказать положительное влияние на иммунную защиту. Некоторые исследования^{22, 23} показали, что добавка *Lactobacillus reuteri* может уменьшить колики. Другие микроорганизмы, такие как *Bifidobacterium breve*, доминирующий вид, обнаруженный у детей, которые находились на грудном вскармливании, могут также представлять собой подходы к исследованию²⁴. У детей, страдающих от СРК, *L. rhamnosus* и *L. reuteri*, по-видимому, уменьшают частоту и тяжесть боли в животе^{25, 26}. Метаанализ²⁷ подтверждает эффективность пробиотиков у взрослых по симптомам, связанным с СРК (больше для СРК-Д, чем СРК-З), не указывая, в частности, на какие-либо штаммы. Всемирная организация гастроэнтерологов²⁸ рекомендует использовать *B. infantis* для уменьшения боли в животе, вздутия живота и нормализации процесса дефекации. Положительная динамика у пациентов с функциональным запором достигнута с помощью комбинации *Artichoke-L paracasei*²⁹. Эти наблюдения открывают путь к детальному исследованию приема синбиотиков (сочетание пре- и пробиотиков).

²⁰ Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Acid Bacteria, 1-4 October 2001

²¹ Lee H, Choi J, Ryu H, et al. Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jan

²² Indrio F et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2014; 168(3): 228-33

²³ Savino F et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2010; 126: e526-e533

²⁴ Giglione E, Prodam F, Bellone S, Monticone S, Beux S, Marolda A, Pagani A, Di Gioia D, Del Piano M, Mogna G, Bona G. The Association of Bifidobacterium breve BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study. Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015: S164-S167. J Clin Gastroenterol. 2016 Nov/Dec;50 Suppl 2.

²⁵ Pediatrics. 2010 Dec; A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain.

Francavilla R1, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, Lionetti E, Castellana S, Polimeno L, Peccarisi L, Indrio F, Cavallo L.

²⁶ Jadresin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, Kolaček S. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jun.

²⁷ Ford, A. C. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 109, 1547–1561; quiz 1546 (2014).

Cited in Simrén M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun 21

²⁸ <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-french>

²⁹ Riezzo G, Orlando A, D'Attona B, Guerra V, Valerio F, Lavermicocca P, De Candia S, Russo F. Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation—a double-blind, controlled, crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Feb.

Cited in Lee H, Choi J, Ryu H, et al. Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jan

Д-Р МАРК БЕЛЬЯШ
(MARC BELLAICHE)

Д-р Марк Бельяш, детский гастроэнтеролог в университетской клинической больнице им. Роберта Дебре для матерей и детей (Париж, Франция). Его опыт в отношении ФГИР у детей помогает нам подчеркнуть сложности диагностики и расширяет возможности лечения исследуемых заболеваний (про- и пребиотики направленного действия), особенно у детей в первые два года жизни.

ВЕДЕНИЕ ФГИР У ДЕТЕЙ

С какими диагностическими трудностями сталкиваются специалисты здравоохранения?

Напомним, что Римские критерии IV включают семь основных типов симптомов у новорожденных: срыгивание, циклическая рвота, руминация, функциональная диарея, функциональный запор, дисхезия и колики (что является наиболее частым ФГИР между 1 и 4 месяцами жизни). Все медицинские работники осведомлены о влиянии ФГИР на благополучие детей и их родителей, однако врачи общей практики менее осведомлены о классификации Римских критериев IV. Обобщение, уточнение и распространение критериев Римским фондом облегчит внедрение современных диагностических инструментов, особенно в отношении лечения (будь то медицинского или медико-психологического) детей младшего возраста. У детей старше двух лет ФГИР больше похожи на взрослые и лучше понимаются врачами общей практики.

Изменила ли ситуацию растущая осведомленность о микробиоте кишечника?

Я так думаю. Например, расширено определение детской колики: этиологические гипотезы в настоящее время основаны на составе микробиоты кишечника, а не исключительно на стандартных клинических данных.

Однако лечение ФГИР остается сложным у детей раннего возраста: чаще встречается не одно расстройство, а их сочетание, как показало недавнее когортное исследование 2700 новорожденных детей³⁰. Изобилие расстройств объясняет страдания некоторых родителей и увеличивает трудности диагностики. Для врачей важно систематически обращаться к Римским критериям IV.

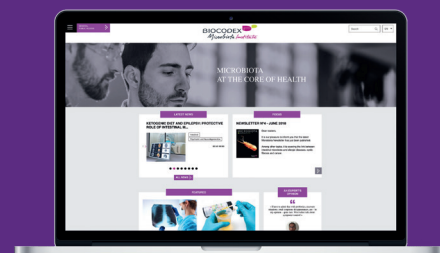
«Важно систематически
обращаться к Римским
критериям IV»

³⁰ Bellaiche M, Oozier R, Gerardi-Temporel G, et al. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. Acta Paediatr. 2018 Jul;107(7):1276-1282. doi: 10.1111/apa.14348. Epub 2018 Apr 26

«Пробиотики – перспективное терапевтическое направление»

Каковы приоритетные терапевтические направления?

Помимо воздействия на боль, регуляция дисбиоза пробиотиками является перспективным направлением терапии. Шведские исследователи первыми начали работать над добавлением специфических штаммов *Lactobacillus* (*L. reuteri*), в результате чего была доказана эффективность этих лактобактерий. Согласно недавнему клиническому исследованию, сочетание двух штаммов *Bifidobacterium breve* может уменьшать продолжительность плача у новорожденных с коликой, находящихся на искусственном вскармливании, что представляет потенциальный интерес. Еще одно нововведение: лекарственные формы, объединяющие бифидогенные пребиотики (фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды), что также уменьшает продолжительность плача. ●



Также смотрите
наш сайт
bmi.biocodex.ru





BIOCODEX 
Microbiota Institute

bmi.biocodex.ru