



С. М. Ткач¹, А. Э. Дорофеев², А. К. Сизенко², Л. М. Купчик²

¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Роль кишечной микробиоты и питания при синдроме раздраженной кишки

Синдром раздраженной кишки (СРК) является гетерогенным функциональным расстройством, многофакторная этиология которого включает взаимодействие организма с факторами окружающей среды. Среди экзогенных этиологических факторов, связанных с СРК, особого внимания заслуживает питание, поскольку у большинства пациентов с СРК симптоматика провоцируется приемом пищи либо конкретных продуктов. Питание обеспечивает субстраты для микробной ферментации, а с учетом доказанного нарушения состава кишечной микробиоты у пациентов с СРК взаимосвязь между этими факторами (питание, состав микробиоты и продукты микробной ферментации) может играть важную роль в этиологии СРК. В обзоре проанализированы современные данные о влиянии питания и микробиоты кишечника на симптоматику СРК, а также о взаимосвязи питания и состава кишечной микробиоты. На основании имеющихся данных выделены механизмы, посредством которых пищевые компоненты вследствие микробной ферментации могут провоцировать развитие симптомов СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, кишечная микробиота, питание.

Синдром раздраженной кишки (СРК) в развитых странах является одним из наиболее частых гастроинтестинальных расстройств, затрагивая около 10–15% всей взрослой популяции [26]. Наряду со снижением качества жизни и большим количеством ассоциированных заболеваний это оказывает существенное негативное влияние как на пациентов с СРК, так и на общество в целом [31]. Согласно III Римским критериям СРК является гетерогенным функциональным расстройством, которое в зависимости от преимущественного нарушения функции кишечника разделяют на несколько субтипов: СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д), смешанный СРК (СРК-С) и неклассифицируемый СРК [8].

Несмотря на то, что этиология СРК до конца не известна, данное состояние, как правило, рассматривают как многофакторное расстройство, связанное с особенностями взаимодействия организма с окружающими факторами, включая диету. К эндогенным факторам относятся как центральные (патологическая реакция на стресс, сопутствующие психические расстройства и

когнитивные дисфункции), так и кишечные (нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность, вялотекущая активация иммунной системы, нарушение барьерных функций и микробиоты кишечника) [8].

В последние годы с патофизиологией СРК все чаще ассоциируются изменения кишечной микробиоты. О важной роли микробиоты кишечника при СРК свидетельствуют повышенный риск возникновения СРК после перенесенного острого гастроэнтерита и связь с предшествующим применением антибиотиков [45]. Многочисленные исследования показали разные нарушения микробного профиля у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами [21, 22, 38]. Микробиота кишечника активно взаимодействует с внешними факторами, в частности с питанием, которое может прямо или опосредованно провоцировать симптомы заболевания.

Влияние диеты на кишечную микробиоту

Традиционно считается, что кишечник плода стерилен, хотя последние исследования показали, что его колонизация может начинаться еще до родов, путем бактериальной трансмиссии через плацентарный барьер [1]. Колонизация во время и

после родов включает наследование микробных популяций, которое в значительной степени зависит от пути родоразрешения и характера вскармливания. Кишечник младенцев, рожденных естественным путем, колонизируется материнскими фекальными и вагинальными микроорганизмами, такими как *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Lactobacillus spp.*, в то время как кишечник детей, рожденных при помощи кесарева сечения, — типичными бактериями кожи и внутрибольничными бактериями [2, 34]. Сильное влияние питания на резидентные микробные сообщества можно наблюдать даже до отнимания от груди. По сравнению с детьми на искусственном вскармливании микробиота у грудных младенцев менее разнообразна и характеризуется преобладанием *Bifidobacterium spp.* [34]. Это, как правило, обусловлено свойствами биологически активных соединений, таких как олигосахариды грудного молока, которые служат метаболическими субстратами для ограниченного количества микробов, несмотря на то, что грудное молоко само по себе содержит переносимую микрофлору [23]. Быстрая диверсификация кишечной микробиоты у младенцев и ее сдвиг в сторону типичных для взрослых видов происходит с введением в рацион твердой пищи. Созревание микробиоты происходит параллельно с физиологическим развитием, например, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, в течение всего детства и подросткового возраста [34].

Однажды установившаяся кишечная микробиота сохраняет относительную индивидуальную стабильность в течение достаточно длительного времени, в то время как между индивидуумами данный показатель характеризуется высокой вариабельностью [25–29]. Выраженные отличия в составе и функциональной способности человеческой микробиоты между географически отдаленными популяциями указывают на важную роль питания в формировании данной вариабельности [35]. Доказано, что микрофлора людей в западных популяциях, употребляющих пищу с высоким содержанием углеводов растительного происхождения, более разнообразна и богата *Prevotella spp.* за счет *Bacteroides spp.* по сравнению с западными популяциями, употребляющими пищу с высоким содержанием животного белка, сахара, крахмала и жиров [37]. Остается определить, в какой степени состав микробиоты формируется диетой по сравнению с влиянием генетики, этнических и культурных факторов, таких как гигиена и условия жизни, которые не могут быть исключены в подобных исследованиях, сравнивающих группы населения.

Привычные долговременные пищевые модели также имеют прямо пропорциональную связь с кишечными микробными энтеротипами. В частности, употребление белков и животных жиров связано с преобладанием *Bacteroides*, а высокое потребление углеводов — с преобладанием *Prevotella* [47]. Краткосрочные изменения в рационе питания оказывают незначительное влияние на состав микробиоты в отличие от резко выраженных изменений рациона [11, 37]. L. A. David и соавт. продемонстрировали, что даже в течение нескольких дней после перехода на диету, полностью состоящую из животной или растительной пищи, можно наблюдать изменения в микробной структуре, метаболической активности и экспрессии генов [13]. У пациентов, получающих пищу животного происхождения с высоким содержанием жира и белка, наблюдается преобладание устойчивых к желчи бактерий (*Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*) в сочетании с увеличением количества разветвленных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), характерных для увеличения уровня ферментации аминокислот, в то время как количество бактерий, способных утилизировать растительные полисахариды (*Eubacterium rectale*, *Roseburia*, *Ruminococcus bromii*), снижается. Соответственно переход на диету с высоким содержанием неперевариваемого крахмала приводит к увеличению количества *Ruminococcus bromii* и *Eubacterium rectale*, известных своими сахаролитическими свойствами [46]. В целом данные исследования свидетельствуют о том, что структура кишечного микробного сообщества, так же, как и его функциональная и метаболическая активность, находятся под влиянием нашего питания, особенно в случаях радикально отличающихся пищевых режимов.

Влияние питания на синдром раздраженной кишки

Исследования субъективной пищевой непереносимости показывают, что у 64–89 % пациентов с СРК симптоматика провоцируется приемом пищи или конкретными продуктами [20]. Большинство больных указывают, что они ограничивают или исключают определенные продукты без профессиональной консультации диетолога, тем самым увеличивая риск дефицита пищевых нутриентов. В некоторых исследованиях были выявлены признаки неадекватного питания у 12 % пациентов с СРК, тогда как другие исследования указывали на адекватное, а в некоторых случаях — даже на повышенное употребление определенных питательных веществ

[5, 36]. В целом данные о привычном пищевом рационе ограничены и могут зависеть от исследуемой популяции. Ассоциированное с пищей усиление симптомов нашло подтверждение в исследованиях, в которых изучали либо постпрандиальное усиление боли (по данным изучения пищевых дневников в течение 6 нед), либо изменение ректального давления [6, 27].

К продуктам, часто ассоциирующимся с появлением абдоминальной боли и связанной с газами симптоматикой, относят пшеницу/зерновые, овощи, молочные продукты, жирные продукты, острую пищу, кофе и алкоголь [6, 20]. Частота положительного ответа на элиминационные диеты варьирует от 15 до 71 %, хотя следует учитывать тот факт, что большинство исследований имеют значительные методологические недостатки. Истинная реакция при проведении двойного слепого провокационного исследования с пищей наблюдается у меньшей доли пациентов [9].

Возможные физиологические механизмы субъективной пищевой непереносимости включают усиление сенсорного и моторного ответа и/или нарушение абсорбции, что может приводить к развитию симптомов в восприимчивом организме, хотя нельзя исключать плацебо- и ноцебо-эффекты. Высокое потребление жиров, например, приводит к усилению моторного ответа толстой кишки на пищевые стимулы и повышению висцеральной чувствительности у пациентов с СРК, тогда как инфузия липидов в двенадцатиперстную кишку замедляет кишечный транзит. Однако количество рандомизированных исследований, контролирующих употребление жиров, ограничено [20]. Плохо абсорбируемые углеводы, такие как лактоза, фруктоза, галакто- или фрукто-олигосахариды (фруктаны), могут приводить к растяжению просвета кишечника в результате повышенной осмотической нагрузки и увеличению газообразования как следствию микробной ферментации. Несмотря на то, что это считается нормальным физиологическим феноменом, данные процессы могут приводить к появлению симптомов у лиц с дисбалансом кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью и/или нарушением связывания кишечного газа. Недавние исследования, проведенные J. Yang соавт., выявили увеличение количества тучных клеток в слизистой оболочке и повышение уровня фактора некроза опухоли α в сыворотке крови, ректальную чувствительность и тревожность у пациентов с СРК-Д, не переносящих лактозу, что доказывает потенциальное вовлечение в патологический процесс нейроиммунной регуляции висцеральных функций [48].

Часто сообщают об индивидуальной непереносимости лактозы, фруктозы и фруктанов, а неконтролируемые клинические исследования указывают на улучшение симптоматики СРК после исключения продуктов, содержащих молоко и злаки [42]. Тем не менее из-за большой вероятности плацебо- и ноцебо-эффектов у пациентов с СРК эти исследования следует интерпретировать с осторожностью. Свидетельства о повышенной частоте непереносимости лактозы у пациентов с СРК были признаны слабыми или умеренными для формирования клинических рекомендаций по ограничению употребления лактозы данными пациентами [31].

На основании результатов исследований, посвященных непереносимости лактозы и фруктозы, был разработан более генерализованный подход, заключающийся в ограничении плохо абсорбируемых и быстро ферментируемых углеводов (FODMAP — ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и близкие по строению полиолы). Как ретроспективные, так и проспективные открытые исследования показали уменьшение симптомов после назначения диеты с низким содержанием FODMAP у больных с СРК и подозреваемой или доказанной мальабсорбцией фруктозы или лактозы [15, 19]. Эти выводы были подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований, которые показали значительное улучшение всех симптомов, снижение выраженности абдоминальной боли и метеоризма у пациентов со вздутием живота и/или диареей, а также в небольших группах пациентов с СРК [19, 41]. Одно исследование продемонстрировало возобновление симптомов на фоне провокации фруктозой и/или фруктанами. Вовлечение процессов газообразования подтверждено более высокой продукцией водорода пациентами с СРК по сравнению со здоровой контрольной группой и недостаточным увеличением метанопродукции на фоне диеты с высоким содержанием FODMAP по сравнению с низким их содержанием [44]. Однако долгосрочное влияние диеты с низким содержанием FODMAP в больших рандомизированных группах пациентов не известно, что связано со сложностью подхода, требующего строгого соблюдения рекомендаций диетолога, и потенциальным риском, например, снижения употребления пищевых волокон и изменения состава и активности микробиоты [18, 41]. Для подтверждения преимуществ данного подхода над другими диетическими вмешательствами (например, ограничением лактозы и фруктозы) или общими диетическими рекомендациями (например,

руководство NICE) необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований. Уровень FODMAP отличается в зависимости от исследования, страны и продуктов, что следует принять во внимание при интерпретации результатов исследования и назначении диеты с низким содержанием FODMAP.

Пища также может провоцировать появление симптомов посредством иммунной активации или нарушения нейроиммунной регуляции [20]. Пищевая аллергия или непереносимость, ассоциируемая с IgE-опосредованным иммунным ответом, встречается редко, а данных об IgG/IgG4-опосредованной гиперчувствительности недостаточно [20, 25]. В группах пациентов с СРК обнаружено увеличение количества Т-лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов и/или гастроинтестинальных эндокринных клеток, хотя их точная роль в формировании пищевой непереносимости и генерации симптомов не известна [29].

В последнее время возрос интерес к роли непереносимости глютена (и возможной пользы от безглютеновой диеты). По данным систематического метаанализа, общая распространенность целиакии среди пациентов с СРК составляет около 4% [10]. Частота повышенной чувствительности к глютену без целиакии среди пациентов с СРК неизвестна, а ее изучение осложняется отсутствием четких диагностических критериев и перекрестом симптоматики. Несмотря на уменьшение выраженности симптомов после безглютеновой диеты и последующее их ухудшение на фоне повторного введения в рацион глютена, последнее исследование J. R. Biesiekierski и соавт. не подтвердило индукцию симптоматики на фоне введения чистого глютена пациентам с СРК, придерживавшимся безглютеновой диеты и диеты с низким содержанием FODMAP [4]. Эти данные позволяют предположить, что не глютен, а именно фруктаны и/или другие составляющие могут провоцировать симптомы субъективной непереносимости злаков. Кроме того, A. Carroccio и соавт. выявили, что у большинства пациентов с СРК и диагностированной злаковой непереносимостью наблюдалась множественная пищевая непереносимость [10].

Исследования пищевых добавок сосредоточены на пробиотиках, пребиотиках, синбиотиках и клетчатке. Недавний метаанализ использования пробиотиков показал значительное влияние на субъективное улучшение симптоматики, однако статистически значимая гетерогенность исследования не позволила сделать выводы о наиболее эффективных видах или штаммах [17]. Исследований по изучению пребиотиков и синбиотиков

недостаточно и они имеют ограничения для формирования конкретных выводов. Данные, свидетельствующие в пользу употребления пищевых волокон, были подтверждены только относительно растворимых волокон, однако общее качество исследований было средним, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований для изучения эффектов пищевых волокон в разных подгруппах пациентов с СРК [32].

Несмотря на то, что отдельные пищевые компоненты ассоциируются с формированием симптомов СРК, глубоких анализов влияния употребляемой пищи на генерацию симптомов и основные механизмы, лежащие в основе данного влияния, мало. Кроме того, многие исследования имеют существенные методологические ограничения, частично неизбежные из-за сложности исследований нутритивного статуса.

Изменение микробиоты кишечника при синдроме раздраженной кишки

В нескольких исследованиях выявлены отличия в составе кишечной микробиоты между подгруппами пациентов с СРК и здоровыми лицами [38]. Римская рабочая группа опубликовала клиническое руководство, касающееся изменений кишечной микробиоты у пациентов с СРК, в котором был сделан вывод о наличии высокого уровня доказательств, подтверждающих концепцию кишечного дисбиоза у данных пациентов [39]. На сегодняшний день считается, что связь между кишечной микробиотой и СРК очевидна, хотя результатов исследований недостаточно для окончательного вывода, а специфичный для СРК микробный фенотип остается малоизученным. Отсутствие подробной фенотипической характеристики пациентов, небольшие размеры групп, а также одномоментный дизайн большинства исследований (обеспечивающий только однократное описание микробиоты) являются причинами того, что микробные маркеры СРК, определенные в ряде исследований, не были определены во всех когортах. Кроме того, чаще всего не учитывают внешние факторы, в том числе питание, несмотря на доказанное влияние диеты на микробиоту. I. V. Jeffrey и соавт. идентифицировали подгруппы пациентов с СРК как с измененным, так и с нормальным составом кишечной микробиоты, что указывает на то, что нарушение микробиоты может иметь отношение к патологии только у части пациентов с СРК [22]. Интересно, что пациенты с нормальной микробиотой нередко характеризовались более неблагоприятным профилем психологических факторов, что является

аргументом в пользу преобладающей роли центральных механизмов у части пациентов с СРК.

Результаты нескольких последних комплексных анализов микробиоты при СРК указывают на увеличение относительного количества *Firmicutes*, главным образом — *Clostridium* группы XIVa и *Ruminococcaceae* на фоне снижения относительного количества *Bacteroidetes* [22, 38]. Установлено снижение количества бифидобактерий как в фекальных образцах, так и в образцах слизистой оболочки пациентов с СРК, что подтверждает мнение об умеренном положительном влиянии дополнительного использования *Bifidobacterium* с точки зрения улучшения основных симптомов СРК и снижения выраженности боли, содержащееся в метаанализе по изучению пробиотиков [17]. Получены дополнительные данные о снижении разнообразия и повышении нестабильности микробиоты у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой, однако эти результаты нуждаются в дополнительных исследованиях с более глубоким анализом микробиоты.

Большинство исследований, посвященных сравнению микробного профиля у пациентов с СРК и здоровых лиц, являются ассоциативными и не могут провести четкого различия между причиной и следствием. Тем не менее доказательства потенциальной причинной роли кишечной микробиоты поддерживаются результатами эксперимента с проведением фекальной трансплантации, показавшими, что висцеральная гиперчувствительность, лежащая в основе абдоминальной боли у части пациентов с СРК, может передаваться через микробиоту [12]. Так, у стерильных мышей, колонизированных микробиотой пациентов с СРК-Д, отмечено нарушение кишечной проницаемости и более высокая скорость желудочно-кишечного транзита по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой здоровых лиц [14]. Механизмы, при помощи которых микробиота оказывает данные эффекты, не ясны. Тот факт, что супернатант из биоптатов толстой кишки пациентов с СРК, содержащий повышенные уровни гистамина и протеаз, оказывает стимулирующее воздействие на подслизистые нейроны человека, может указывать на связь «головной мозг — кишечник» [7]. Кроме того, показано, что увеличение количества сериновых протеаз в фекалиях связано с развитием симптомов у пациентов с СРК [43]. Несмотря на то, что происхождение гистамина и протеаз может быть как человеческим, так и бактериальным, некоторые из *Firmicutes*, обнаруженные в повышенном количестве у пациентов с

СРК, секретируют большое количество внеклеточных протеаз [36]. С другой стороны, преимущественно эндогенные фекальные протеазы не могут быть разрушены микроорганизмами вследствие ускоренного транзита (что имеет место у пациентов с СРК-Д) или нарушения метаболической активности микробиоты. Ингибиторы сериновых протеаз продуцируются большим количеством бактерий, в том числе бифидобактериями, и могут вносить свой вклад в возможную пользу от дополнительного применения соответствующих пробиотиков [17, 36].

Нарушение регуляции кишечной иммунной функции, хроническое неспецифическое воспаление слизистой оболочки, повышение ее проницаемости и барьерная дисфункция рассматриваются в качестве предполагаемых патогенетических механизмов при СРК, в которых кишечная микробиота может играть определенную роль [24]. Кроме того, взаимодействие между кишечником и ЦНС, которое имеет важное значение в патогенезе СРК, предположительно также может модулироваться микробиотой [30]. На сегодняшний день отсутствует достаточное количество данных, объясняющих точные механизмы, посредством которых взаимодействие организма-хозяина и микрофлоры обуславливает патофизиологию и возникновение симптомов СРК. Определение этих механизмов осложняется также тем, что большинство гастроинтестинальных бактерий остаются не до конца изученными и охарактеризованными. Как известно, большинство предполагаемых микробных маркеров СРК не могут быть культивированы. К примеру, в некоторых когортах пациентов с СРК значительно возрастает количество некультивируемых бактерий семейства *Ruminococcus torques*, что прямо пропорционально коррелирует с кишечными симптомами [36]. Любопытно, что подавление роста данной бактериальной группы вследствие лечения многокомпонентными пробиотиками приводило к облегчению симптомов СРК [17, 36]. Некультивируемые бактерии семейства *Clostridiales* воспроизводимо обнаруживались в значительном количестве как у пациентов с СРК, так и с язвенным колитом [21, 35]. Изучение функции этих некультивируемых бактерий представляет интерес для будущих исследований.

Взаимодействие «микробиота — диета» при синдроме раздраженной кишки

Кишечные бактерии играют важную роль в переваривании пищевых компонентов, приводя к формированию метаболитов, которые могут

прямо или опосредованно способствовать развитию симптомов СРК.

Кишечная ферментация углеводов приводит к образованию КЖК, включающих ацетат, пропионат, бутират, а также различного количества водорода и диоксида углерода. Некоторые малочисленные группы микроорганизмов в дальнейшем могут преобразовывать полученный водород в ацетат, сероводород и метан. При ферментации белковых остатков, главным образом в дистальном отделе толстой кишки, продуцируются метаболиты, в том числе аммиак, органические кислоты, гетероциклические амиды, фенольные и индольные соединения, являющиеся очень токсичными и вредными для здоровья кишечника [39]. Кроме того, жиры и расщепленные белки увеличивают экскрецию желчных кислот, которые являются субстратом для активной бактериальной трансформации в желудочно-кишечном тракте. Этот факт имеет важное значение, так как желчные кислоты ингибируют большое количество микроорганизмов и могут модулировать состав микробиоты, а также имеют потенциальное влияние на основные патофизиологические факторы СРК, включая гастроинтестинальную моторику, секрецию и иммунную функцию [3]. Действительно, недавние масштабные исследования продемонстрировали усиление воздействия желчных кислот в толстой кишке у группы пациентов с СРК (преимущественно без запоров), что коррелировало с возникновением диареи и ускоренным кишечным транзитом.

Связь между кишечной микробиотой и белковым метаболизмом установлена на основании наличия тесной корреляции между обилием некоторых постинфекционных микробных маркеров СРК и аминокислотным метаболизмом хозяина [21]. Среди вредных продуктов белковой ферментации огромное значение для нарушения кишечного здоровья имеет сероводород, поскольку он непосредственно угнетает эпителиальный метаболизм и действует в качестве сигнальной молекулы в цепи «мозг — кишечник» [36]. Сероводород может быть преобразован в тиосульфат и в дальнейшем окислиться до тетраионата во время воспалительного процесса. Последний способствует росту *Salmonella* и других тетраионат-утилизирующих патогенов класса *Gamma-Proteobacteria*, многие из которых имеют связь с кишечными симптомами у пациентов с СРК [42].

Неперевариваемые углеводы могут ферментироваться кишечными бактериями, что влечет за собой повышенное газообразование и увеличение осмотической нагрузки, провоцирующие

симптоматику СРК у предрасположенных лиц, хотя у здорового человека подобные изменения могут пройти абсолютно незаметно [33, 40, 41]. У пациентов с СРК в повышенном количестве определяются гастроинтестинальные бактерии, ферментирующие углеводы, такие как *Dorea spp.* (основные газообразующие бактерии в кишечнике человека). Гиперпродукция газа, в особенности водорода, ассоциируется с симптомами СРК, преимущественно с абдоминальной болью и метеоризмом. У пациентов с СРК-Д, толстый кишечник которых более чувствительный к повышению кишечного объема, гиперпродукция газа может стать пусковым механизмом для повышения растяжения кишечной стенки [12]. Водород, продуцируемый в кишечнике, наиболее эффективно утилизируется метаногенными архебактериями, количество которых снижается у пациентов с СРК-Д и повышается у пациентов с СРК-З [36]. Несмотря на существование значительных доказательств о причастности метана к симптоматике СРК, большинство из них основано на результатах метанового дыхательного теста. Таким образом, для получения прямых доказательств при изучении связи между диетой и микробиотой при СРК следует провести количественную оценку метаногенов.

Альтернативным путем для элиминации газа является их превращение в ацетат ацетогенными бактериями, например *Blautia spp.*, широко распространенными и преобладающими кишечными бактериями, количество которых повышено у пациентов с СРК [36, 44]. Интересно, что уровень основного конечного продукта ферментации — ацетата был значительно повышен у пациентов с СРК, однако эти данные не были подтверждены в другом исследовании [36]. Это может быть связано с тем, что в большинстве исследований проводили измерение фекальных концентраций без учета общего объема стула, что потенциально могло скрывать повышенную продукцию ацетата из-за его разведения вследствие увеличения объема стула.

КЖК синтезируются в результате микробной ферментации непереваренных углеводов, а снижение их уровня может способствовать развитию симптомов СРК. КЖК имеют доказанное благоприятное влияние на здоровье, в особенности бутират, который является важным источником энергии для колоноцитов, уменьшает интенсивность воспаления и повышает барьерную функцию. Внутрисветное введение бутирата в дистальный отдел толстой кишки снижало висцеральную чувствительность у здоровых лиц. Однако чрезмерное употребление фермен-

тируемых углеводов и повышенный уровень КЖК также могут увеличивать осмотическую нагрузку и тем самым приводить к развитию диареи. Данные о КЖК при СРК ограничены и противоречивы [36]. Учитывая то, что КЖК являются основными продуктами ферментации FODMAP, и то, что основные КЖК-продуцирующие микроорганизмы при СРК могут изменяться, связь между FODMAP, КЖК, микрофлорой и симптоматикой СРК требует дальнейшего изучения.

В небольшом количестве исследований изучено влияние диетических воздействий, в частности, ограничения FODMAP, на микробиоту пациентов с СРК. Диета с низким содержанием FODMAP ассоциировалась со снижением численности бифидобактерий, что кажется парадоксальным, учитывая их положительное влияние на здоровье [40]. Недавние исследования выявили снижение общего и абсолютного количества бактерий, но не относительного содержания специфических групп бактерий, в том числе бифидобактерий, на фоне диеты с низким содержанием FODMAP по сравнению с обычным рационом [18]. По сравнению с диетой с высоким содержанием FODMAP диета с низким их содержанием ассоциировалась с заметным снижением количества бутират-продуцирующих бактерий и *A. muciniphila*, а также со значительным повышением количества *R. torques*, что придает еще больше парадоксальности данным о влиянии диеты с низким содержанием FODMAP [18].

Таким образом, отсутствует достаточное количество убедительных данных о связи состава и функциональности микробиоты, а также продуктов ферментации при использовании диеты с низким содержанием FODMAP с формированием симптомов.

Прямое влияние взаимодействия «диета — микробиота» на симптоматику СРК продемонстрировано в одном исследовании влияния диеты с высоким содержанием ферментируемых субстратов. Назначение этой флатулогенной диеты привело к значительному увеличению объема газа и количеству газоиспусканий, а также к возникновению абдоминальных симптомов и дискомфорта как у здоровых лиц, так и у пациентов с метеоризмом [28]. На фоне диетического воздействия в составе микробиоты пациентов определялась достаточная нестабильность, проявляющаяся вариациями в количестве *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также снижением микробного разнообразия, тогда как микрофлора здоровых лиц оставалась стабильной. Та-

ким образом, выраженность дисбиоза у пациентов с СРК, вероятно, зависит от их питания. В небольшом исследовании, проведенном среди детей с СРК, назначение диеты с низким содержанием ферментируемых субстратов привело к значительному снижению интенсивности и частоты абдоминальной боли у части детей. У детей, ответивших на данную диетотерапию, определялись исходные отличия в составе кишечной микробиоты по сравнению с детьми, у которых не отмечено улучшения симптоматики, что указывает на то, что эффективность диетических вмешательств может зависеть от микробиоты пациента [36]. Для подтверждения валидности этих предварительных результатов они должны быть воспроизведены в более крупных исследованиях.

Выводы и рекомендации для будущих исследований

Как экспериментальные, так и наблюдательные исследования предоставляют убедительные доказательства того, что микробные изменения, часто имеющие место у пациентов с СРК, могут потенциально провоцировать или способствовать сохранению желудочно-кишечных симптомов. Существующее сильное взаимодействие между особенностями питания и кишечными микробными сообществами, вероятно, является одним из объяснений неубедительности результатов исследований по сравнению состава микробиоты у пациентов с СРК и здоровых лиц.

Необходимо проведение дополнительных качественных исследований для изучения влияния питания на формирование симптомов и основных механизмов данного влияния. Представляется перспективной потенциальная польза от ограничения FODMAP, однако это требует дальнейшего изучения с обязательным созданием диетических рекомендаций, учитывая риск недостаточного потребления питательных веществ. Из-за возможности возникновения важных адаптационных механизмов требуется большее количество долгосрочных результатов, а также проведение качественных провокационных исследований или исследований с повторным введением определенных пищевых групп, а дополнительное изучение микробиоты могло бы дать информацию о механизмах воздействия диетических вмешательств на микробиоту и прогностических возможностях микробиоты.

Учитывая то, что пациенты с СРК составляют гетерогенную группу, как по типу кишечных симптомов, так и по типу потребляемых пищевых компонентов, на которые они могли бы реа-

гировать, а также то, что микробиота чрезвычайно сложна и имеет индивидуальные отличия, определение взаимосвязи между СРК, микробиотой и диетой является непростой задачей. Ее решению будет способствовать дальнейшее развитие и внедрение современных молекулярных методов, способных точно и углубленно изучать состояние кишечной микробиоты. Основной проблемой остается включение в будущие ис-

следования в данной области тщательного сбора информации о питании. Для улучшения нашего понимания роли изменений кишечной микробиоты в формировании разнообразных и варьирующих симптомов у пациентов с СРК в будущих исследованиях необходимо провести множественные анализы микробиоты в разные периоды времени и в большой группе пациентов с конкретными фенотипами.

Список литературы

1. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome // *Sci. Transl. Med.* — 2014. — Vol. 6. — P. 237–265.
2. Azad M.B., Konya T., Maughan H. et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months // *CMAJ.* — 2013. — Vol. 185. — P. 385–394.
3. Bajor A., Törnblom H., Rudling M. et al. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS // *Gut.* — 2014. — Vol. 64. — P. 84–92.
4. Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D. et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates // *Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 145. — P. 320–328.
5. Bohn L., Storsrud S., Simren M. Nutrient intake in patients with irritable bowel syndrome compared with the general population // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2013. — Vol. 25. — P. 23–30.
6. Bohn L., Storsrud S., Törnblom H. et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 634–641.
7. 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 // *Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 137. — P. 1425–1434.
8. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2012. — Vol. 303. — P. G775–G785.
9. Carroccio A., Brusca I., Mansueto P. et al. Fecal assays detect hypersensitivity to cow's milk protein and gluten in adults with irritable bowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 965–971.
10. Carroccio A., Mansueto P., D'Alcamo A. et al. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1845–1852.
11. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness // *Nature.* — 2013. — Vol. 500. — P. 585–588.
12. Crouzet L., Gaultier E., Del'Homme C. et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2013. — Vol. 25. — P. e272–e282.
13. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* — 2014. — Vol. 505. — P. 559–563.
14. De Palma G. Transfer of anxiety and gut dysfunction from IBS patients to gnotobiotic mice through microbota transplantation // *CDDW.* — 2014. — Vol. 2014. — P. A183.
15. De Roest R.H., Dobbs B.R., Chapman B.A. et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study // *Int. J. Clin. Pract.* — 2013. — Vol. 67. — P. 895–903.
16. Durban A., Abellan J.J., Jimenez-Hernandez N. et al. Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *FEMS Microbiol. Ecol.* — 2013. — Vol. 86. — P. 581–589.
17. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. 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. — Vol. 109. — P. 1547–1561.
18. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R. et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment // *Gut.* — 2014. — Vol. 64. — P. 93–100.
19. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J. et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 146. — P. 67–75.
20. Hayes P.A., Fraher M.H., Quigley E.M. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 10. — P. 164–174.
21. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome // *Gut.* — 2014. — Vol. 63. — P. 1737–1745.
22. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Ohman L. et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 997–1006.
23. Jost T., Lacroix C., Braegger C. et al. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches // *Br. J. Nutr.* — 2013. — Vol. 110. — P. 1253–1262.
24. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 8886–8897.
25. Ligaarden S.C., Lydersen S., Farup P.G. IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 166.
26. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 712–721.
27. Ludidi S., Conchillo J.M., Keszthelyi D. et al. Does meal ingestion enhance sensitivity of visceroperception assessment in irritable bowel syndrome? // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 47–53.
28. Manichanh C., Eck A., Varela E. et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet // *Gut.* — 2014. — Vol. 63. — P. 401–408.

29. Matricon J., Meleine M., Gelot A. et al. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 1009—1031.
30. Mayer E.A., Savidge T., Shulman R.J. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders // *Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 146. — P. 1500—1512.
31. McKenzie Y.A., Alder A., Anderson W. et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults // *J. Hum. Nutr. Diet.* — 2012. — Vol. 25. — P. 260—274.
32. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109. — P. 1367—1374.
33. Murray K., Wilkinson-Smith V., Hoad C. et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109. — P. 110—119.
34. Nylund L., Satokari R., Salminen S. et al. Intestinal microbiota during early life-impact on health and disease // *Proc. Nutr. Soc.* — 2014. — Vol. 73. — P. 457—469.
35. Rajilić-Stojanović M., Heilig H.G.H.J., Tims S. et al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition // *Environ. Microbiol.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1146—1159.
36. Rajilić-Stojanović M., Jonkers D., Salonen A. et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 278—287.
37. Salonen A., de Vos W.M. Impact of diet on human intestinal microbiota and health // *Ann. Rev. Food Sci. Technol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 239—262.
38. Salonen A., de Vos W.M., Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives // *Microbiology.* — 2010. — Vol. 156. — P. 3205—3215.
39. Simren M., Barbara G., Flint H.J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 159—176.
40. Staudacher H.M., Irving P.M., Lomer M.C. et al. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 11. — P. 256—266.
41. Staudacher H.M., Lomer M.C., Anderson J.L. et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *J. Nutr.* — 2012. — Vol. 142. — P. 1510—1518.
42. Thiennimitr P., Winter S.E., Winter M.G. et al. Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with the microbiota // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108. — P. 17480—17485.
43. Tooth D., Garsed K., Singh G. et al. Characterisation of faecal protease activity in irritable bowel syndrome with diarrhoea: origin and effect of gut transit // *Gut.* — 2014. — Vol. 63. — P. 753—760.
44. Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2014. — Vol. 20. — P. 31—40.
45. Villarreal A.A., Aberger F.J., Benrud R. et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome // *WMJ.* — 2012. — Vol. 111. — P. 17—20.
46. Walker A.W., Ince J., Duncan S.H. et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota // *ISME J.* — 2011. — Vol. 5. — P. 220—230.
47. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes // *Science.* — 2011. — Vol. 334. — P. 105—108.
48. Yang J., Fox M., Cong Y. et al. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 39. — P. 302—311.

С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев², Г. К. Сізенко², Л. М. Купчик²

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Роль кишкової мікробіоти і харчування при синдромі подразненої кишки

Синдром подразненої кишки (СПК) є гетерогенним функціональним розладом, багатofакторна етіологія якого включає взаємодію організму з чинниками навколишнього середовища. Серед екзогенних етіологічних чинників, пов'язаних із СПК, на особливу увагу заслуговує харчування, оскільки у більшості пацієнтів із СПК симптоматика провокується прийомом їжі або конкретних продуктів. Харчування забезпечує субстрати для мікробної ферментації, а з урахуванням доведеного порушення складу кишкової мікробіоти у пацієнтів із СПК взаємозв'язок між цими чинниками (харчування, склад мікробіоти та продукти мікробної ферментації) може відігравати важливу роль в етіології СПК. В огляді проаналізовано сучасні дані про вплив харчування та мікробіоти кишечника на симптоматику СПК, а також про взаємозв'язок харчування і складу кишкової мікробіоти. На підставі існуючих даних виділено механізми, шляхом яких харчові компоненти внаслідок мікробної ферментації можуть провокувати розвиток симптомів СПК.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, кишкова мікробіота, харчування.

S. M. Tkach ¹, A. E. Dorofeev ², G. K. Sizenko ², L. M. Kupchik ²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of the Endocrine Surgery,
Transplantation Endocrine Organs and Tissues of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The role of the intestinal microbiota and diet at irritable bowel syndrome

Irritable bowel syndrome (IBS) is a heterogeneous functional disorder with a multifactorial etiology that involves the interplay of both host and environmental factors. Among environmental factors relevant for IBS etiology, the diet stands out given that the majority of IBS patients report their symptoms to be triggered by meals or specific foods. The diet provides substrates for microbial fermentation, and, as the composition of the intestinal microbiota is disturbed in IBS patients, the link between diet, microbiota composition, and microbial fermentation products might have an essential role in IBS etiology. In this review, the authors summarized current evidence regarding the impact of diet and the intestinal microbiota on IBS symptoms, as well as the reported interactions between the diet and the microbiota composition. Based on existing data, the mechanisms have been summarized, by which diet components, via the microbial fermentation, could trigger IBS symptoms.

Key words: irritable bowel syndrome, intestinal microbiota, diet.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А

Стаття надійшла до редакції 10 липня 2015 р.