



С. М. Ткач

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

Кишечная микробиота как терапевтическая мишень в лечении заболеваний кишечника

Существуют убедительные основания для манипулирования микробиотой с целью лечения воспалительных заболеваний кишечника. Хотя в исследованиях на животных моделях при воспалительных заболеваниях кишечника получены многообещающие результаты, испытания на людях разочаровали. В отличие от воспалительных заболеваний кишечника роль микробиоты в развитии синдрома раздраженного кишечника стали изучать только недавно, но результаты являются обнадеживающими. Поскольку фармацевтические компании разрабатывают меньше новых препаратов для лечения этих расстройств, потребители ищут более безопасные и долгосрочные стратегии для борьбы с хроническими симптомами. Рассмотрены обоснования для модуляции микробиоты с целью лечения воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника. Обсуждено, является ли толкование понятий пребиотики и пробиотики упрощенным, завышенным или не до конца изученным. Затруднения с терминологией и технологией работы с микробиотой, а также различия между пациентами и неоднородность упомянутых заболеваний создают дополнительные проблемы в терапии воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника с помощью модификации микробиоты.

Ключевые слова: пребиотики, пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты, фармабиотики.

Существует мало областей биомедицинских исследований, которые развивались бы так быстро и были столь же многообещающими, как изучение кишечной микробиоты (КМ) [1, 32]. Поскольку эта область исследований касается широкого круга пациентов, существует постоянная потребность в коррекции преувеличенных или нереалистичных ожиданий. В то время как скептики постоянно предъявляют претензии к эффективности и безопасности модификации КМ, оптимисты видят надежду на успех даже при минимальной эффективности и отсутствии значимых побочных эффектов. Терапевтические манипуляции с КМ позволили решить важные проблемы, касающиеся КМ, например, излечение язвенной болезни и *Helicobacter pylori*-ассоциированной лимфомы желудка путем эрадикации инфекции *H. pylori*, а также применение трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) для излечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*. Кроме того, агенты, нацеленные на ферменты, вырабатываемые

КМ, могут снижать токсичность химиотерапевтического лечения [2]. Так, СРТ-11 (иринотекан), который вводят парентерально для лечения колоректального рака, инактивируется в печени глюкуронидазой и снова активируется бактериальной глюкуронидазой в кишечнике после экскреции с желчью. Эта реактивация часто вызывает дозозависимую диарею, которая может быть предотвращена с помощью ингибиторов этого микробного фермента.

Приведенные примеры свидетельствуют о важности правильного терапевтического воздействия на КМ, а также о том, что в этой области имеется много спорных вопросов, которым посвящено большое количество исследований и метаанализов [4, 9, 20–22, 31–36]. Ниже рассмотрена эффективность и безопасность модификации КМ при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и синдроме раздраженной кишки (СРК).

Проблемы терминологии

Не только политики, но и ученые и клинические исследователи согласны с высказыванием

Джорджа Оруэлла о том, что «неряшливость нашего языка облегчает ...возможность иметь глупые мысли» [24]. Когда врачи находятся в плену ошибок в номенклатуре и неточной терминологии, когда применяются неологизмы, часто формируется неточное мышление. Например, термин «дисбактериоз» является бесполезным, если используется для того, чтобы просто описать изменения в КМ, которые считаются вредными для организма хозяина. Хотя изменения могут быть неблагоприятными для хозяина, однако это редко показано или доказано абсолютно для всех хозяев. В некоторых случаях измененная КМ может быть адекватным ответом на изменения в организме хозяина или может представляться эпифеноменом без патофизиологических последствий.

Другие термины не соответствуют своему первоначальному предназначению и в связи с научным прогрессом требуют нового определения. Например, термин «антибиотик», который ранее применяли к метаболитам микробного происхождения, в настоящее время включает сульфониламиды и синтетические вещества. Пробиотики чаще всего определяют как «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу для здоровья хозяина» [33]. Однако это определение исключает мертвые организмы и биоактивные молекулы, производимые бактериями, такие как белки, полисахариды, короткоцепочечные жирные кислоты, нуклеотиды. Термин «пребиотик» также является проблематичным. Как правило, он подразумевает диетические ингредиенты, преимущественно углеводной природы, оказывающие благотворное влияние на состав КМ. Это слишком неопределенно, поскольку постоянно увеличивается количество доказательств того, что почти все пищевые ингредиенты влияют на КМ. Термин «фармабиотик» может быть предпочтительным для описания любого биологического объекта, оказывающего воздействие на КМ с потенциальной терапевтической пользой.

Императив для точности в номенклатуре в настоящее время и в будущем будут контролировать регулирующие органы. Это уже произошло в Европе и США, где рутинное использование терминов «пробиотик» и «пребиотик» на этикетках неприемлемо из-за иногда связанных с ними жалоб на ухудшение здоровья. Кроме того, многие потребители полагают, что все пробиотические продукты являются одинаковыми или что все штаммы пробиотиков имеют одинаковый эффект, что является ошибочным мнением.

Модификация кишечной микробиоты в лечении воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженной кишки

КМ участвует в патогенезе болезни Крона и язвенного колита, однако неясно, является ли это результатом повреждения тканей вследствие измененного иммунного ответа на нормальную микрофлору или нормального иммунного ответа против патологически измененной КМ. Животные модели предоставили доказательства для обеих гипотез и показали, что иммунный дефицит может изменять КМ в сторону повышения коликогенной активности [32]. На животных моделях также проиллюстрирована сложность и неоднородность микробного сообщества, что способствует хроническому воспалительному расстройству. Поскольку КМ требуется для полного развития и созревания иммунной системы, она также необходима для воспалительной реакции независимо от стимула. Как установлено в одном исследовании, генетическая восприимчивость и патологическая КМ отвечали за патогенез хронического воспаления, но сроки его наступления зависели от экологических факторов, таких как химические вещества и вирусы. Исследование острых кишечных инфекций дало понимание механизма, посредством которого окружающие факторы вызывают кишечное воспаление [11]. Временное разрушение барьера слизистой оболочки инфекционными или другими экологическими факторами настраивает иммунную систему хозяина против резидентной КМ, что приводит к пролиферации специфических комменсальных и патогенных Т-клеток. Эти долгоживущие клетки мигрируют в другие слои слизистой оболочки, где они реагируют с комменсальной микрофлорой и могут изменить физиологические процессы на патологическое воспаление. Поскольку общая иммунная система слизистой оболочки позволяет лимфоцитам мигрировать между слоями слизистой оболочки, возможно, что комменсальные специфические Т-клетки, генерируемые из-за инфекции, из внекишечных структур могут мигрировать в кишечник. Это может объяснить возникновение у некоторых пациентов рецидивов ВЗК после респираторных и других инфекций. Менее хорошо оценена роль упомянутых клеток для КМ и, следовательно, для ее модификации, в других фазах болезни. Например, исследователи связали бактериальные продукты со спонтанным или послеоперационным фиброзным процессом, спайками и рубцеванием. Есть доказательства участия микробов в спонтанном и ассоциированном с колитом канцерогенезе в толстой кишке [32], а так-

же свидетельства непосредственного участия микробиоты в транслокации и сепсисе и косвенном влиянии на риск осложняющих инфекций, таких как *C. difficile*-ассоциированные заболевания [32, 34]. Микробиота также связана с ожирением и другими нарушениями обмена веществ и поэтому может быть вовлечена в изменение фенотипа ВЗК, поскольку распространенность ожирения в мире возрастает.

Теоретически существуют несколько возможностей для терапевтического манипулирования микробиотой для уменьшения клинических проявлений на разных стадиях ВЗК. Однако возможность предотвратить или обратить вспять патологический иммунный ответ при ВЗК, вероятно, ограничивается теми периодами, когда происходит микробная колонизация, формируется функция слизистого и гематоэнцефалического барьера, развивается иммунная система. Несколько доказательных исследований указывают на то, что экологические факторы, связанные с современным образом жизни, влияют на риск ВЗК, особенно сильна связь между распространенностью ВЗК и социально-экономическим статусом. Поскольку КМ влияет на иммунное развитие и созревание, ранние нарушения микробиоты могут повлиять на иммунную функцию и в дальнейшем привести к иммунной патологии. Так, применение антибиотиков в младенческом возрасте увеличивает риск развития ВЗК [12]. Больше убедительных доказательств было получено в миграционных исследованиях. Так, риск ВЗК и других иммуноаллергических расстройств увеличивается при переезде из развивающихся регионов с низким уровнем риска в развитые регионы с высоким риском. Однако риск тем ниже, чем в более позднем возрасте происходит миграция.

Зависимый от времени характер влияния КМ на иммунный ответ и относительно раннее наступление большинства случаев болезни Крона и язвенного колита показывает, что стратегии манипулирования микробиотой после развития заболевания имеют небольшой потенциал. Частота осложнений болезни Крона толстой кишки уменьшается при проведении ТФМ, что указывает на то, что некоторые особенности заболевания можно лечить с помощью модификации КМ.

По сравнению с ВЗК модификация микробиоты у пациентов с СРК менее обоснована. СРК — наиболее широко изученное функциональное заболевание среди желудочно-кишечных расстройств. Он является источником значительного дискомфорта, снижения качества жизни и трудоспособности для большого количества пациентов. Существенного прогресса

в понимании патофизиологии СРК не удалось достичь. СРК представляет ряд проблем для клинического исследователя: он не имеет проверенных и универсально применимых биомаркеров, существует значительная гетерогенность в его презентации и прогрессировании, симптомы СРК являются неспецифическими. Поэтому разработка новых препаратов для лечения СРК связана с существенными затруднениями, особенно в отношении снижения возникновения серьезных побочных эффектов. Пациенты с СРК прибегают к помощи альтернативных лекарственных средств, причем на протяжении десятилетий этими препаратами были продукты, якобы содержащие пробиотики или пребиотики.

В патогенез СРК вовлечены такие факторы, как нарушение моторики и висцеральной гиперчувствительности, аномальное церебральное представление висцеральных событий и неправильный ответ на стресс. Хотя комбинация этих факторов может способствовать развитию симптомов, ни один из них не является достаточным, чтобы вызвать их все сразу. Существует немало свидетельств того, что различные патофизиологические процессы играют определенную роль в развитии субтипов СРК (с преобладанием диареи или запоров и смешанного) [16].

Были разработаны терапевтические агенты для действия на разные патофизиологические аспекты (моторику, секрецию или висцеральную чувствительность). К сожалению, в исследованиях на животных моделях или даже людях препараты, влияющие на упомянутые механизмы, не всегда приводят к терапевтическому эффекту. Некоторые эффекты, такие как воздействие на моторику и секрецию, были полезны для пациентов, тогда как влияющие на висцеральную гиперчувствительность, реакцию на стресс или центральное представление висцеральных событий имеют меньший эффект. Поэтому нереалистично ожидать пользы от одного агента для лечения всех симптомов СРК.

С учетом частого возникновения постинфекционного СРК исследователи попробовали выяснить, связано ли развитие СРК с изменением микрофлоры [27, 30]. Отношение микробиоты к функциональным желудочно-кишечным расстройствам подтверждается наличием ассоциации, хотя и слабой, между *H. pylori* и функциональной диспепсией, а также между использованием антибиотиков и повышенным риском СРК [39, 42].

Обнаружена прямая связь между СРК и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Небольшой избыточный бактериальный рост, как правило, обнаруживается у паци-

ентов с измененной кишечной анатомией, нарушением моторики или снижением секреции желудочной кислоты. При отсутствии этих факторов СИБР участвует в развитии гастроинтестинальных симптомов, особенно СРК-подобных [25]. Однако статус СИБР в развитии СРК пока является спорным. В нескольких недавно проведенных исследованиях пытались установить связь между СРК и количественными и качественными изменениями в флоре толстой кишки у взрослых и детей. Однако эти исследования были преимущественно небольшими по размеру и не учитывали факторы окружающей среды, например, диета. Были получены неоднозначные результаты, поэтому связь между микробиомом и СРК не установлена.

Кроме того, предложили, что микробиота является причиной низкой иммунной активации у больных с СРК [13]. Изменения в микробиоте или иммунном ответе слизистой оболочки были связаны с СРК с преобладанием диареи [5, 12]. Изменения в регуляции деконъюгации желчных кислот под влиянием микробиоты влияют на объем стула и его частоту, тогда как нарушение ферментации из-за изменений КМ было ассоциировано с повышенным газообразованием [8, 16, 18]. Клиницисты оценивали клинические преимущества модификации КМ (применение антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков) у пациентов с СРК и другими функциональными кишечными расстройствами [17, 26, 28, 29]. Как было показано, антибиотики, например, рифаксимин, оказывают стойкий эффект у пациентов с СРК [25].

Рифаксимин — это селективный кишечный антибиотик, одобренный FDA для лечения печеночной энцефалопатии, диареи путешественников и СРК с диареей (СРК-Д). Проведено три рандомизированных клинических исследования (РКИ) невсасывающегося антибиотика рифаксимины при СРК. Во всех РКИ рифаксимин демонстрировал статистически значимое улучшение симптоматики у пациентов с СРК, особенно уменьшение вздутия. В наибольшем РКИ (II фаза мультицентрового двойного слепого РКИ) A. Lembo и соавт. исследовали краткосрочную и долговременную эффективность рифаксимины для облегчения симптомов у больных с СРК-Д по сравнению с плацебо. Сравнивали две группы взрослых пациентов с СРК-Д, которые получали рифаксимин в дозе 550 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 14 дней. После этого в обеих группах назначали плацебо в течение 14 дней, а затем наблюдали больных на протяжении 12 нед. Пациенты, получавшие рифаксимин, отмечали значительное улучшение всех симптомов СРК по срав-

нению с группой плацебо (52% против 44%; $p=0,03$) и уменьшении вздутия (46% против 40%; $p=0,04$). Через 12 нед наблюдения доля пациентов с облегчением симптомов СРК и вздутия в группе приема рифаксимины увеличилась до 62%, в группе плацебо — до 59% ($p<0,05$). Во всех исследованиях рифаксимин хорошо переносился. Общая частота побочных эффектов не превышала таковую при применении плацебо [19]. Поскольку рифаксимин исследовали у больных с СРК-Д, в последних рекомендациях Американской ассоциации гастроэнтерологов сделан вывод о том, что он наиболее эффективен у пациентов с СРК-Д или СРК с преобладанием вздутия в дозе 1200 мг/сут в течение 10–14 дней [44].

В последнее время изучают взаимодействие между микробиотой и работой головного мозга. В исследованиях на животных было показано, что составляющие микробиома влияют на развитие мозга, функцию и морфологию [6]. Учитывая важность как кишечника, так и мозга в патогенезе СРК, можно предположить, что изменения микробиоты могут способствовать развитию СРК посредством влияния на двусторонний канал связи между мозгом и кишечником.

Основания для направленного вмешательства в микробиоту при лечении СРК кажутся слабее, чем при ВЗК, однако сейчас эти представления пересматриваются. Исследования показывают, что пробиотики в эксперименте оказывают положительное влияние на факторы, вовлеченные в патофизиологию СРК, такие как инфекция, нарушение барьерной функции кишечника, висцеральной гиперчувствительности и моторики, аномальный ответ кишечника на центральную стимуляцию, измененные местные и системные иммунные реакции [28]. Однако лишь немногие из этих воздействий были воспроизведены в исследованиях на людях. Есть несколько сообщений о способности пероральных пробиотиков ускорять или замедлять транзит по толстой кишке, влиять на активацию мозга и изменять циркуляцию цитокинов [1, 10, 15, 41].

Существуют другие возможности для манипулирования КМ. Эмоциональная и физическая травма, полученная в детстве, может стать фактором риска развития СРК. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что такие стрессовые факторы могут существенно влиять на КМ [40]. Эти данные получены в основном в экспериментальной материнской модели СРК. В этой модели даже короткий период воздействия антибиотиком широкого спектра действия в неонатальный период приводил к висцеральной гиперчувствительности в поздний период жизни [23]. Мо-

гут быть другие возможности для профилактики или лечения постинфекционного СРК. Хотя описано достаточно много случаев развития СРК сразу после эпизода острого бактериального или вирусного гастроэнтерита, не ясно, можно ли предотвратить СРК до или в момент заражения [38, 43].

Противоречивость выводов из исследований на животных и людях

Исследования на животных моделях помогли изучить взаимодействие генетических и экологических факторов, повышающих восприимчивость к ВЗК, а также двусторонний характер связи «хозяин — микробиота» и эффекты КМ на метаболизм хозяина. Хотя животные модели имеют большое значение для изучения стадий воспаления, существуют отличия в результатах модификации КМ у мышей и людей, что привело к нереалистичным ожиданиям относительно потенциальных последствий модификации КМ у людей. Разные эффекты такого воздействия могут быть результатом отличий в составе КМ у мышей и человека или в диете, обмене веществ, активности иммунного ответа или реакции на стресс.

Большинство экспериментальных моделей ВЗК и СРК являются монофазными и не воспроизводят многофазовые расстройства у человека, которые включают рецидивы и ремиссии. Животные модели СРК являются еще более проблематичными и в значительной степени сосредоточены на отдельных патофизиологических аспектах (висцеральной гиперчувствительности, нарушении моторики и др.) или провоцирующих факторах (стресс, кишечная инфекция и т. д.). Отсутствуют объективные маркеры активности СРК. Диагноз устанавливают на наличии совокупности симптомов. Таким образом, опасно экстраполировать выводы, полученные на животных моделях СРК, на человека.

Кроме того, в модели ВЗК установлено, что многие препараты уменьшают тяжесть заболевания, если их вводить до развития воспаления, а в моделях СРК — до развития функциональных или поведенческих изменений. Если говорить об использовании агентов, предназначенных для модификации КМ, то лечение пациентов после появления симптомов может быть неэффективно.

Хотя наблюдаемые на животных моделях преимущества пробиотиков относительно эффективности для большинства пациентов с ВЗК не доказаны, исследования пробиотиков у пациентов с СРК оказались более перспективными. Несмотря на то, что проведение клинических исследований у больных СРК сопряжено со многими проблемами, в частности с трудностями при планиро-

вании исследования и размера образца, а также с широкой вариацией штаммов, дозы и способа доставки пробиотиков, общие выводы из исследований подтверждают эффективность пробиотиков у пациентов с СРК [4]. В ряде недавно проведенных метаанализов показано, что пробиотики в целом приносят пользу пациентам с СРК [20, 28, 29]. Труднее определить относительные преимущества видов микроорганизмов или штаммов. Так, в одном метаанализе установлено, что виды *Bifidobacterium*, как правило, у пациентов с СРК эффективны, а виды *Lactobacillus* — нет [20].

Одна из основных проблем — низкое качество многих исследований (небольшое количество больных, разные конечные точки, штаммы микроорганизмов, что затрудняет их интерпретацию и сравнение). В большинстве исследований пробиотиков у пациентов с СРК не сравнивают эффект при разных субтипах СРК или имеют достаточно данных для анализа подгрупп. В некоторых из них показано преимущество исключительно у пациентов с СРК-Д [22].

Препятствия на пути практического применения достижений науки

В продовольственных магазинах, аптеках и супермаркетах расширяется ассортимент так называемых пробиотиков, содержащих разные штаммы или их комбинации. Только некоторые из них являются истинными пробиотиками, большинство же не проходили контроль качества, не имеют доказательств их пользы для здоровья или не были испытаны на людях. До тех пор, пока не разберутся с их составом и не проанализируют жалобы на ухудшение здоровья вследствие приема этих продуктов, потребителям будет трудно отличить товары, являющиеся полезными, от тех, чья эффективность не доказана. Обнадеживает то, что авторитетные основные поставщики пробиотиков взяли под контроль качество и обеспечение достоверности своих продуктов, целостность штамма(-ов), воспроизводимость партий и жизнеспособности организмов при заявленном сроке хранения продукта в надлежащих условиях. Однако преимущества конкретного штамма микроорганизма у пациентов с СРК или ВЗК могут быть определены только в тщательно спланированных и проведенных клинических испытаниях, которых на данный момент мало. Это, в частности, объясняется необходимостью проведения больших популяционных исследований для доказательства того, что тот или иной агент приносит умеренную пользу. Стоимость таких исследований является главным препятствием для пищевой промышленности, в которой поле прибыли

гораздо уже, чем в фармацевтическом секторе. Неопределенность нормативно-правовой базы относительно жалоб на ухудшение здоровья, даже если исследования были проведены, усиливает нежелание некоторых компаний проводить серьезные исследования. С другой стороны, в пищевой промышленности больше не могут скрываться за такой риторикой, и это не должно быть предлогом для использования маркетинга вместо проведения клинических исследований, необходимых для выяснения возможности ухудшения состояния здоровья у некоторых потребителей. Тем временем врачи должны влиять на ожидания пациентов, предупреждая их, что последствия приема пробиотиков могут быть разными, так же, как и прием лекарств и действие процедур. Для широкого круга потребителей важно критически относиться к таким продуктам. Многие люди не способны соизмерять соотношение «риск–польза», но их можно уверить в безопасности длительного приема пробиотиков, в том числе у пациентов с ВЗК и СРК [33, 35, 36].

Перспективы и приоритеты для новых видов экотерапии

Для того, что предположить, как дальше будет развиваться рассматриваемая проблема, необходимо идентифицировать и устранить пробелы в наших знаниях. Во-первых, необходимы лучшие биомаркеры не только для прогнозирования начала заболевания или рецидива, но и для прогнозирования риска заболевания. Можно ожидать, что в дополнение к генетическим факторам риска появятся новые микробные биомаркеры для оценки степени риска развития ВЗК. Кроме того, могут быть идентифицированы микробные биомаркеры, позволяющие определить подтип ВЗК и СРК. Клиническая неоднородность ВЗК обуславливает неоднородность ответов на терапию, включая стратегии, основанные на действии на КМ. Так, эффективность антибиотиков велика у пациентов с толстокишечной или перианальной болезнью Крона при отсутствии явного эффекта в случаях неосложненной болезни Крона тонкой кишки [9, 12]. Также требуется новое поколение пробиотиков, помимо лактобацилл и бифидобактерий [36, 37]. Многие пациенты хотят изменить свою КМ путем ТФМ. Хотя эта процедура пока утверждена FDA только для лечения рецидивирующей *C. difficile*-инфекции, имеется много обнадеживающих сообщений об эффективности ТФМ при воспалительных заболеваниях кишечника [2, 3, 7]. Однако необходи-

мо провести контролируемые исследования, чтобы изучить эффективность ТФМ у больных с разными подтипами ВЗК. Есть опасения по поводу манипулирования микробиотой у пациентов с врожденными иммунными дефектами. Исследования, проведенные на животных моделях, показали, что иммунная система влияет на состав микрофлоры и что дефекты врожденного иммунитета могут привести к колитогенным изменениям в микробиоте [32, 34]. Это будет ограничивать долгосрочную эффективность любого типа терапии, основанной на модификации КМ.

Другая теоретическая проблема заключается в том, что некоторые микробные популяции могут быть связаны с колоректальным канцерогенезом. Поэтому необходимо провести исследования, чтобы определить, какое минимальное количество микроорганизмов требуется для эффективного вмешательства. После того, как это будет установлено, микробные компоненты можно будет вводить с незначительными опасениями по поводу безопасности.

В будущем наука о фармабиотиках станет более доказательной, а бактериальные штаммы будут отбирать для назначения на основе их функции либо получать методами генной инженерии для решения конкретных задач. Однако сперва следует установить молекулярную основу отношений «хозяин – микробиота» и узнать, как выбрать правильный пробиотик для разных показаний. Показана способность находить микробиоту для противовоспалительного, цитопротекторного и антимикробного воздействия в клинике [32], однако необходимо провести исследования не только бактерий в составе кишечного микробиома, но и вирусов, и определить, как они взаимодействуют между собой. Так, установлено, что взаимодействие между бактериями и вирусами влияет на развитие колита и клиническое течение вирусной инфекции у мышей. Исследователи должны определить способы использования вирусных фагов для изменения определенных составляющих КМ. Вариации состава КМ у людей (даже у генетически идентичных близнецов) служат аргументом в поддержку концепции о том, что терапия, модифицирующая КМ, может быть разработана для каждого пациента [43]. Поскольку кампании, направленные на предупреждение врачей и потребителей о риске устойчивости к антибиотикам, не уменьшили их назначение, объяснение того, как антибиотики могут нарушить здоровый микробиом, особенно в младенчестве, может быть эффективной стратегией.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

- Agrawal A., Houghton L.A., Morris J. et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing bifidobacterium lactis DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 104–114.
- Anderson J.L., Edney R.J., Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 503–516.
- Brandt L.J., Aroniadis O.C. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes // *Gastrointest. Endosc.* — 2013. — Vol. 78. — P. 240–249.
- Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D. et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1033–1049.
- Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O. et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G799–G807.
- Cryan J.F., O'Mahony S.M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 187–192.
- Damman C.J., Miller S.I., Surawicz C.M. et al. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a role for fecal microbiota transplantation? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1452–1459.
- Duboc H., Rainteau D., Rajca S. et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 513–520.
- Doherty G.A., Bennett G.C., Cheifetz A.S. et al. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 802–809.
- Groeger D., O'Mahoney L., Murphy E.F. et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut // *Gut Microbes.* — 2013. — N 4. — P. 325–339.
- Hand T.H., Dos Santos L.M., Bouladoux N. et al. Acute gastrointestinal infection induces long-lived microbiota-specific T cell responses // *Science.* — 2012. — Vol. 337. — P. 1553–1556.
- Hviid A., Svanström H., Frisch M. Antibiotic use in inflammatory bowel diseases in childhood // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — P. 49–54.
- Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L. et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 997–1006.
- Jeffery I.B., Quigley E.M., Öhman L. et al. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story // *Gut Microbes.* — 2012. — N 3. — P. 572–576.
- Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M. et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005. — Vol. 17. — P. 687–696.
- Macfarlane G.T., Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health // *J AOAC Int.* — 2012. — Vol. 95. — P. 50–60.
- McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2650–2661.
- 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.
- Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M. et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 28–35.
- Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 325–332.
- Naidoo K., Gordon M., Fagbemi A.O. et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — 12. — CD007443.
- Nikfar S., Rahimi R., Rahimi F. et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Dis. Colon. Rectum.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1775–1780.
- O'Mahony S.M., Savignac H.M., O'Brien T. et al. Early-life dysbiosis-induced visceral hypersensitivity in adulthood // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 138. — P. S4–S5.
- Orwell G. Politics of the English language. 1946. Available at: http://www.npr.org/blogs/ombudsman/Politics_And_the_English_Language-1.pdf. Accessed Dec 17, 2013.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 22–32.
- Preidis G.A., Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era // *Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 136. — P. 2015–2031.
- Quigley E.M. Bacterial flora in irritable bowel syndrome: role in pathophysiology, implications for management // *J. Dig. Dis.* — 2007. — N 8. — P. 2–7.
- Quigley E.M., Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2007. — Vol. 19. — P. 166–172.
- Quigley E.M. Probiotics in gastrointestinal disorders // *Hosp. Pract.* — 2010. — Vol. 38. — P. 122–129.
- Quigley E.M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation. Antibiotics, probiotics/prebiotics/synbiotics, anti-inflammatory therapies // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 207–222.
- Quigley E.M. Bugs on the brain: brain in the gut-seeking explanations for common gastrointestinal symptoms // *Ir. J. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 182. — P. 1–6.
- Sang L.X., Chang B., Zhang W.L. et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 1908–1915.
- Shanahan F. The colonic microbiota in health and disease // *Curr Opin Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 29. — P. 49–54.
- Shanahan F. Probiotics in perspective // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1808–1812.
- Shanahan F. The gut microbiota — a clinical perspective on lessons learned // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — N 9. — P. 609–614.
- Shanahan F. A commentary on the safety of probiotics // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2012. — Vol. 41. — P. 869–876.
- Shanahan F., Quigley E.M. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD—challenges and controversies // *Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 146. — P. 1554–1563.
- Shen J., Ran H.Z., Yin M.H. et al. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease // *Intern. Med J.* — 2009. — Vol. 39. — P. 103–109.
- Spiller R., Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 18. — P. 258–268.
- Suzuki H., Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 168–174.
- Thomas C.M., Versalovic J. Probiotics-host communication: modulation of signaling pathways in the intestine // *Gut Microbes.* — 2010. — N 1. — P. 148–163.
- Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L. et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity // *Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 144. — P. 1394–1401.
- 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.
- Virgin H.V., Todd J.A. Metagenomics and personalized medicine // *Cell.* — 2011. — Vol. 147. — P. 44–56.
- Weinberg D., Smalley W., Heidelbaugh J., Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome // *Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 147. — P. 1146–1148.

С. М. Ткач

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

Кишкова мікробіота як терапевтична мішень у лікуванні захворювань кишечника

Є переконливі підстави для маніпулювання мікробіотою з метою лікування запальних захворювань кишечника. Хоча у дослідженнях на тваринних моделях при запальних захворюваннях кишечника отримано багатообіцяючі результати, дослідження на людях розчарували. На відміну від запальних захворювань кишечника роль мікробіоти у розвитку синдрому подразненої кишки почали вивчати лише недавно, але результати є обнадійливими. Оскільки фармацевтичні компанії розробляють менше нових препаратів для лікування цих розладів, користувачі шукають більш безпечні та довгострокові стратегії для боротьби із хронічними симптомами. Розглянуто підстави для модуляції мікробіоти з метою лікування запальних захворювань кишечника і синдрому подразненої кишки. Обговорено, чи є тлумачення понять надто простим, завищеним або просто не до кінця вивченим. Труднощі з термінологією і технологією роботи з мікробіотою, а також відмінності між пацієнтами та неоднорідність зазначених захворювань створюють додаткові проблеми у терапії запальних захворювань кишечника та синдрому подразненої кишки за допомогою модифікації мікробіоти.

Ключові слова: пребіотики, пробіотики, трансплантація фекальної мікробіоти, фармабіотики.

S. M. Tkach

«Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv»

Intestinal microbiota as a therapeutic target in the treatment of intestinal diseases

The strong arguments exist for manipulating with microbiota to treat inflammatory bowel diseases (IBDs). Although experimental studies on animal models of intestinal inflammation produced promising results, the trials involving humans were disappointing. In contrast to the investigations of microbiota role at IBDs, its involvement in the development of irritable bowel syndrome (IBS) started to be considered only recently, but the early stage results proved to be encouraging. As pharmaceutical companies develop insufficient amount of truly novel agents for treatment of these disorders, the consumers are looking for safer, long-term strategies to fight against their chronic symptoms. The author gave the rationale for microbiota modulating, aimed on the treatment of IBD and IBS, and discussed whether the current concepts are too simple, overstated or simply under-researched. The difficulties with microbiota terminology and technologies, as well as differences among patients and the heterogeneity of these diseases, pose additional challenges in developing of the IBD and IBS treatments, based on the microbiota modifications.

Key words: probiotics, prebiotics, transplantation of fecal microbiota; pharmabiotics.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 8 серпня 2017 р.