

# Запальні та функціональні захворювання кишечника: вплив і корекція кишкової мікрофлори

Останніми роками в усьому світі відзначають суттєве підвищення частоти розвитку запальних і функціональних захворювань кишечника. Одним із результатів цього є значне глобальне зростання зацікавленості дослідників у вивченні взаємопов'язаних нозологічних одиниць, пошуку спільних патогенетичних ланок серед різних кишкових захворювань. Також це стало однією з цілей проведення першої в Україні конференції про корисні мікроорганізми «PRO/PRE BIOTIC» — зустрічі іноземних спеціалістів, практикуючих лікарів та експертів Міністерства охорони здоров'я України для висвітлення останніх наукових результатів і досягнень про- та пребіотичної терапії у світі.

## Розгляд глобальних проблем крізь призму міжнародного досвіду

Важливо відзначити, що захід, який відбувся 20–21 лютого 2019 р. в Києві, охопив ряд актуальних теоретичних і різнобічних практичних міждисциплінарних медичних питань. У рамках декількох сесій присутні змогли ознайомитися з особливостями індивідуального застосування фармабіотиків у медичній практиці, даними, заснованими на доказовій медицині, проблемами та перспективами корекції мікробіома слизових оболонок людини, біоінформаційними підходами тощо. Окремо у форматі «за і проти» розглянуто питання ролі пробіотиків у профілактиці акушерських і неонатальних ускладнень, а також медикаментозного та психологічного супроводу вагітності у жінок із коморбідністю.

Загалом закордонні колеги з Німеччини, Туреччини, Нідерландів, Італії, Хорватії, Польщі та Фінляндії охоче ділилися досвідом та сучасними досягненнями у вивченні взаємозв'язку кишкової мікробіоти з респіраторними та алергічними захворюваннями, ожирінням і захворюваннями печінки, трансплантації фекальної мікробіоти, доказовій медицині стосовно певних пробіотичних штамів тощо. Зазначимо, що доповіді провідних українських вчених також привернули особливу увагу аудиторії, зокрема коли йшлося про захворювання, які з кожним роком стають все поширенішими в Україні та світі, стаючи глобальною проблемою і значно погіршуючи якість життя людей.

## Вітчизняний погляд на актуальні питання захворювань кишечника



Однією з таких стала доповідь члена правління Української гастроентерологічної асоціації, національного представника України в Європейському товаристві Коліту і Хвороби Крона, члена Американської гастроентерологічної асоціації, члена Товариства терапевтів України, доктора медичних наук, професора кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика **Андрія Дорофеева**. За словами промовця, ще декілька років тому патогенез захворювань кишечника в цілому базувався на чотирьох основних принципах: змінах у геномі, імуні, мікробіомі та зовнішньому середовищі. Сьогодні із врахуванням бурхливого розвитку напряму до цього переліку додано зміни у транскриптомі, метаболімі тощо, але для практикуючого лікаря найцікавішою є реалізація цих передумов. І тут важливо розуміти, що найчастіше ця реалізація проходить саме через слизовий бар'єр кишечника.

А. Дорофеев зазначив, що традиційно одні з найвпливовіших — генетичні фактори та схильність, а також тенденції, що спостерігаються в Україні та в цілому у світі, свідчать про те, що, вірогідно, частота розвитку кишкової патології (як запальної, так і функціональної) буде підвищуватися у наступних поколіннях. Концепція епігенетики, коли у людини протягом життя виникають

генетичні поліморфізми чи мутації, які вона може передавати у спадок, є доволі наочним поясненням тому, чому в усьому світі (і в Україні зокрема) підвищується захворюваність на хворобу Крона та виразковий коліт. Звісно, це — тільки базис, а спосіб життя, особливості зовнішнього середовища та зміни у мікробіомі можуть створювати ті «надбудови», які згодом переходять у реалізацію захворювання.

«Ми маємо чітко розуміти, що те, що ми робимо щоденно, може потім впливати на наших дітей і онуків в тому числі», — наголосив професор, додавши, що, говорячи загалом про генетичну схильність, фрагментом, що реалізує розвиток переважно запальних захворювань кишечника, безумовно є зміни регуляторних молекул і цитокінів, тому вивчення головних (координуючих), а також найбільш функціонально активних субстанцій, на які можна впливати з метою корекції, модифікації лікування, а також генно-модифікуючої терапії, є дуже актуальним.

## Особливості діагностики окремих кишкових захворювань

Говорячи про патофізіологію синдрому подразненого кишечника, А. Дорофеев звернув увагу аудиторії на те, що активне вивчення цієї проблеми привело до того, що два роки тому були опубліковані Римські критерії IV, в які внесено деякі зміни, причому принципово важливим є те, що функціональні захворювання кишечника сьогодні розглядають як патологію з елементами запалення, а також зі змінами у кишківій мікробіоті. Важливо звернути увагу на концепцію побудови діагнозу синдрому подразненого кишечника, адже згідно з Римськими критеріями IV ця нозологічна одиниця неможлива без феномену абдомінального болю. Виходячи з цього, на думку оратора, слід очікувати зміни у структурі функціональної патології кишечника і, що найголовніше, застосування нових препаратів, які впливають на абдомінальний біль.

А. Дорофеев також наголосив на важливості визначення ступеня тяжкості синдрому подразненого кишечника, окрім його підтипу. Також ключовим питанням у контексті прогнозу захворювання та подальшої тактики його лікування є ще одна опція в діагнозі — додаткові біомаркери, які можуть бути як мікробіологічними, так і вже відомими, наприклад — кальпротектин. Виходячи з цього, оратор наголосив, що у Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду, впровадження якої заплановано наприкінці поточного чи на початку наступного року, слід очікувати нові варіанти функціональних патологій кишечника. Професор констатував, що роль зміненої мікробіоти слід розглядати не лише у контексті синдрому подразненого кишечника, а і щодо всієї функціональної патології кишечника.

Доповідач звернув увагу присутніх на те, що механізм розвитку змін у кишківій мікробіоті є доволі складним. Дуже важливу роль відіграють місцевий імунітет, дієта та, чи не найголовніше, не лише склад власне мікрофлори, а її метаболічна та функціональна активність. У розрізі цього питання важливо звернути увагу і на слизовий бар'єр кишечника, частиною якого є його епітелій, мікрофлора, а також слиз із його компонентами, мета-

болітами та активними молекулами, що секретуються як хазяїном, так і бактеріальною флорою. На сьогодні актуальним є запитання: як наразі оцінити особливості кишкової мікробіоти? За словами промовця, скринінговим аналізом є вивчення синдрому надмірного бактеріального зросту, причому найчастіше у практиці використовують дихальний водневий тест із глюкозою чи лактулозою. Результати діагностики демонструють приблизно однакову поширеність синдрому надмірного бактеріального зросту серед пацієнтів із запальними чи функціональними захворюваннями кишечника, отже, роль зміни флори є важливою при обох типах патологій.

Повертаючись до основної теми доповіді та спираючись на результати досліджень, широко висвітлених у літературі, А. Дорощев зазначив, що у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника відзначають зменшення кількості облигатної флори переважно за рахунок біфідобактерій. З практичної точки зору перспективним і принципово важливим є пошук і вивчення бактерій, які є «диригентами мікробіологічного оркестру», переконаний доповідач, тому сьогодні цим питанням займаються провідні вітчизняні та закордонні наукові центри. Спікер звернув увагу, що у пацієнтів із кишковою патологією, окрім мікробіоти та її змін, дуже важливо враховувати слизоутворення, найпоширенішим і найпростішим методом дослідження якого є стандартна PAS-реакція (мікроскопічне гістологічне дослідження).

## Можливості фармакологічної корекції кишкового мікробіому

Зважаючи на вагомий роль слизового бар'єра кишечника, визначально важливою є можливість його коригування. Для цього доступний достатньо широкий спектр фармакологічних препаратів, але при цьому важливо розуміти, що вони мають різноспрямовану дію. З-поміж різноманітності фармакологічних підходів важливо приділити увагу препаратам, які можуть впливати на коригування мікробіому. Одним із таких варіантів, за словами доповідача, є трансплантація фекальної мікробіоти, яка є дуже поширеним методом як в Україні, так і в усьому світі, а іншим, не менш розповсюдженим, — ад'ювантна терапія, тобто застосування додаткових лікарських засобів.

А. Дорощев зробив акцент на новому світовому тренді — тенденції до вивчення та застосування препаратів, які складаються з моноштамів, наприклад біфідобактеріум інфантіс 35624™. Загалом, на переконання промовця, до пробіотиків слід ставитися як до лікарських засобів, і в жодному разі не як до біологічних добавок, а найголовніше — оцінювати усі властивості препарату так само, як і лікарського засобу. Мова йде про наявність острівків патогенності, лікарської стійкості, чутливості до антибактеріальної терапії тощо. У даному аспекті важливо наголосити, що вищезазначений біфідобактеріум інфантіс 35624™ сприяє підвищенню резистентності до сальмонели.

Не менш важливим є те, що механізм дії біфідобактеріум інфантіс 35624™ реалізується через ядерний фактор NF-κB, а принципова значущість полягає в тому, що це є ключовим варіантом стимуляції імунної відповіді. Також А. Дорощев наголосив, що, згідно з результатами досліджень, застосування біфідобактеріум інфантіс 35624™ має дозозалежний вплив: у пацієнтів, які отримували препарат у максимальній дозі, окрім інших сприятливих ефектів відзначено і швидше зменшення вираженості абдомінального болю, що є дуже важливим результатом в аспекті комплексної терапії при кишкових захворюваннях. Резюмуючи свій виступ, професор наголосив, що корекція кишкової мікрофлори — перспективний напрямок терапії при деяких запальних і функціональних захворюваннях кишечника.

З огляду на вищенаведене важливо дотримуватися принципів доказовості у лікарській практиці. На ці фундаментальні основи сучасної медицини сьогодні спираються провідні міжнародні профільні установи, однією з яких є Всесвітня гастроентерологічна організація (World Gastroenterology Organisation), яка у вересні 2015 р. оновила практичні рекомендації щодо синдрому подразненого кишечника (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective, update September 2015).

У цих рекомендаціях, окремо розглядаючи біль як специфічний симптом (до того ж це одна з найсуттєвіших проблем, що погіршують якість життя пацієнтів) і при цьому наголошуючи на тому,



що ацетамінофен є пріоритетним лікарським засобом для застосування порівняно з нестероїдними протизапальними препаратами (а застосування опіатів взагалі слід уникати будь-якою ціною), вчені водночас додають: «Пробіотичний штамп *Bifidobacterium infantis* 35624® (одна капсула на добу) продемонстрував здатність до зменшення вираженості болю, здуття, труднощів при дефекації та нормалізував діяльність кишечника у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника незалежно від його домінуючої проблеми. Але на 2015 р. він доступний лише у Сполучених Штатах Америки, Канаді, Великобританії та Ірландії».

Іншим, не менш проблематичним специфічним симптомом, окремо розглянутим у презентованих практичних рекомендаціях, є здуття та розтягнення живота. Поряд із традиційно першочерговими дієтичними модифікаціями, що мають сприяти зменшенню газоутворення, а також наголосом на відсутності доказів щодо доцільності застосування продуктів з активованим вугіллям, «вітрогонних» засобів та інших препаратів, виділено, що в такому разі слід застосовувати пробіотичні штами, які мають достатню клінічну доказову базу щодо ефективності при здутті, метеоризмі та розтягненні живота. При цьому чітко вказано, що такі штами, як *Bifidobacterium infantis* 35624®, доведено зменшують здуття живота та інші кардинальні симптоми синдрому подразненого кишечника.

Слід додати, що у кишечнику здорової людини знаходиться приблизно 100 млрд мікроорганізмів — бактерій і грибів — які живуть у тісній взаємодії між собою та організмом хазяїна, формуючи мікрофлору кишечника. Встановлено, що кишкова мікробіота значно впливає на стан здоров'я людини, особливо на шлунково-кишковий тракт. Варто розуміти, що кількісний та якісний склад нормальної мікрофлори кишечника може порушуватися під впливом різних зовнішніх та внутрішніх чинників і призводити до дисбалансу. Застосування у відповідній кількості певних пробіотичних мікроорганізмів, зокрема біфідобактеріум інфантіс 35624™, який міститься у препараті Альфлорекс, може допомогти збалансувати мікрофлору кишечника, що, у свою чергу, може призводити до зменшення дискомфорту в черевній порожнині та здуття кишечника, покращення характеру випорожнень. Зазначимо, що дія пробіотичного штаму біфідобактеріум інфантіс 35624™ швидко зникає після припинення застосування, тому дуже важливо не пропускати прийом препарату.

□

Олег Мартиниш,  
фото Сергія Бека