

Синдром раздраженного кишечника с запором: возможности пребиотической терапии

Многочисленные исследования показали, что синдром раздраженного кишечника (СРК) может быть обусловлен динамичным, индивидуальным сочетанием внутренних и внешних условий, включая генетику, иммунный ответ, окружающую среду, стресс, диету и кишечный микробиом. К дополнительным факторам риска относятся воздействие антибиотиков широкого спектра действия и инфекция желудочнокишечного тракта. Несмотря на многофакторную природу СРК, существуют четкие, обнаруживаемые микробные различия у пациентов по сравнению со здоровыми лицами, а исследования, посвященные тестированию и мониторингу микробиома, предполагают, что измененный микробиом может сделать человека более восприимчивым к данному заболеванию.

В последние годы исследования были сосредоточены на использовании пищевых волокон и пребиотиков, поскольку многие из этих полисахаридов могут метаболизироваться микробиотой кишечника, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот. Пребиотическая специфичность фруктанов (инулина) опосредуется через видоспецифичные генные кластеры в сахаролитических бактериях, контролируемые сигнальными сенсорами для разных субстратов. Польза пребиотика для здоровья связана с иммунной регуляцией и выработкой бактериальных метаболитов.

Большое количество рандомизированных клинических исследований применения инулина как бифидогенного пребиотика показали его клиническую эффективность при лечении запоров у пациентов с СРК, воспалительными заболеваниями кишечника, возможность модулировать кишечную микробиоту, влиять на дисбиоз кишечника, оказывать иммуномодулирующее, противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, поддерживать гомеостаз колоноцитов.

В качестве терапевтической мишени перспективным является стимулирование специфического пребиотического роста бифидобактерий инулином.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, инулин, пребиотик.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее часто диагностируемых функциональных нарушений желудочнокишечного тракта, затрагивающим более 11–15% населения мира, что обуславливает необходимость лучшего понимания причин заболевания и его патогенетических механизмов развития. Это расстройство представляет проблему как для врачей, так и для пациентов, так как обычно проявляется гетерогенными и неспецифическими симптомами, которые сильно влияют на качество жизни.

Многочисленные исследования показали, что СРК может быть обусловлен динамичным, индивидуальным сочетанием внутренних и внешних условий, включая генетику, иммунный ответ, окружающую среду, стресс, диету и кишечный микробиом. К дополнительным факторам риска относятся воздействие антибиотиков широкого спектра действия и инфекция желудочнокишечного тракта.

В настоящее время приоритетным направлением в изучении патофизиологических механизмов развития заболевания является выявление микробных сигнатур (микробного разнообразия) СРК в зависимости от



**Т. Д. Звягинцева,
А. И. Чернобай**

Харьковская
медицинская академия
последипломного
образования

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Звягинцева Тетяна Дмитрівна
д. мед. н., проф., зав. кафедри
61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58
Тел. (57) 738-71-96

Стаття надійшла до редакції
2020 р.

его подтипа для совершенствования диагностики и лечения.

Несмотря на многофакторную природу СРК, существуют четкие, обнаруживаемые микробные различия у пациентов по сравнению со здоровыми лицами, а исследования, посвященные тестированию и мониторингу микробиома, предполагают, что измененный микробиом может сделать человека более восприимчивым к данному заболеванию [6].

Микробиота нормального кишечника человека представляет собой сложную, в основном анаэробную экосистему, которая играет ключевую роль в поддержании здоровья и физиологических функций хозяина. Эта микробиота действует как барьер против патогенов, стимулирует иммунную систему хозяина и вырабатывает большое количество соединений, образующихся в результате метаболизма пищевых и эндогенных субстратов, которые могут воздействовать на организм хозяина. Нарушение стабильности микробной экосистемы способствует возникновению и персистенции симптомов СРК [9].

Углеводный обмен является центральным процессом, снабжающим организм питательными веществами и энергией.

Критический функциональный дисбиоз микробиоты кишечника у пациентов СРК в конечном итоге нарушает ферментативные процессы в кишечнике и физиологию хозяина. Этот дисбиоз может изменить метаболический выход и особенно увеличить производство токсичных сульфидов, которые могут влиять на моторику, висцеральную чувствительность и вызвать симптомы СРК.

Кишечная микробиота при СРК характеризуется выраженным функциональным дисбалансом, заключающимся в значительном увеличении популяции *Enterobacteriaceae* по сравнению со здоровыми лицами и уменьшении популяций молочнокислых бактерий (бифидобактерий, в меньшей степени — лактобацилл), при этом количество бифидобактерий более чем в 10 раз ниже при СРК [5, 13, 17].

Бифидобактерии считают полезными для хозяина, поскольку они могут ингибировать рост потенциально патогенных бактерий, поэтому при СРК уменьшение популяции бифидобактерий может негативно влиять на здоровье кишечника, способствуя росту энтеробактерий [9].

Наиболее многочисленными группами в образцах фекалий пациентов с СРК являются преобладающие группы *Bacteroides* — *Prevotella*, *Lachnospiraceae* (кластер *Clostridial* XIV), *Ruminococcaceae* (*Clostridial* кластер IV), а также *Veillonellaceae* (*Clostridial* кластера IX).

Численность *Roseburia* — *Eubacterium rectale* — преобладающей бактериальной группы *Lachnospiraceae*, продуцирующей бутират в кишечнике человека, и бифидобактерий значительно меньше у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами без значительного различия в количестве лактобацилл и *Faecalibacterium prausnitzii*, еще одного важного вида бактерий, продуцирующих бутират.

Небольшое снижение производства бутирата микробиотой при СРК может быть связано с уменьшением количества определенных бактерий, вырабатывающих бутират, который оказывает противовоспалительный эффект, усиливает защитный барьер толстой кишки и снижает агрессивность окислительного стресса.

Микробные изменения, выявленные у пациентов с СРК, могут быть связаны с генезом симптомов заболевания, что обосновывает возможность патогенетической терапии с использованием диетических модификаций (low-FODMAP diet), пребиотических пищевых волокон с бифидогенной активностью и пребиотиков [19].

Неперевариваемые углеводы, которые могут вызвать бифидогенный сдвиг в микробиоте толстой кишки, называются пребиотиками. G. R. Gibson и M. Roberfroid дали следующее определение пребиотикам: «неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые благотворно влияют на хозяина путем избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного числа видов бактерий в толстой кишке и, таким образом, улучшают здоровье» [31].

В последние годы исследования были сосредоточены на использовании пищевых волокон и пребиотиков, поскольку многие из этих полисахаридов могут метаболизироваться микробиотой кишечника, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Метаболиты пребиотической ферментации также обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что позволяет использовать их в лечении ряда патологических состояний. К этой категории продуктов относятся фруктаны с короткой и длинной цепью (фруктоолигосахариды (ФОС) и инулин), галактоолигосахариды (ГОС) и лактулоза [3, 4, 15, 31]. Эти соединения, если их вводить в рацион питания в небольших количествах (5–20 г/сут), стимулируют рост бифидобактерий, бактероидов и лактобацилл. Галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды и инулин являются наиболее изученными пребиотиками.

Пребиотическая специфичность фруктанов (инулина) опосредуется через видоспецифичные генные кластеры в сахаролитических бактериях, контролируемые сигнальными сенсорами для

разных субстратов. Польза пребиотика для здоровья связана с иммунной регуляцией и выработкой бактериальных метаболитов.

У человека пребиотические добавки приводят к увеличению роста специфической кишечной микробиоты (например, бифидобактерий), иммунной модуляции и в зависимости от увеличения бактерий — к продукции КЦЖК.

Исследования с добавлением пребиотиков показали перспективность использования их в низких дозах для модуляции кишечных бактерий и уменьшения симптомов при СРК [7, 15, 31].

Основные характеристики пребиотиков (фруктанов типа инулина):

- не усваиваются эндогенными ферментами в кишечнике человека;
- селективно ферментируются определенными родами/видами резидентной кишечной микробиоты;
- целенаправленно увеличивают количество специфических бактерий, которые приносят пользу для здоровья хозяина (бифидобактерии), и оптимизируют симбиоз между хозяином и микрофлорой;
- специфически увеличивают максимальную удельную скорость роста для *Bifidobacterium* spp. без увеличения роста других бактерий;
- осуществляют иммунную модуляцию через увеличение кишечных специфических иммуноглобулинов и иммунорегуляторных интерлейкинов, благотворно влияют на лимфоидную ткань, связанную с кишечником;
- повышают уровень фекального иммуноглобулина А;
- экспрессируют большую выработку интерлейкина-10 и интерферона- γ ;
- стимулируют выработку КЦЖК (ацетата, пропионата, бутирата) и лактата, которые снижают рН в просвете кишки и предотвращают колонизацию чувствительных к кислотам энтеропатогенов. Производство ацетата способствует через перекрестное взаимодействие производству бутирата, который является основным субстратом для колоноцитов, сохраняя целостность кишечного эпителия;
- улучшают метаболические функции комменсальной флоры;
- модулируют трофические функции микробиоты;
- восстанавливают слизистый барьер кишечника;
- уменьшают количество провоспалительных интерлейкинов и оказывают противовоспалительное действие.

Пребиотики, как правило, диетические углеводы. Двумя основными углеводами, которые соответствуют критериям для пребиотиков, являются фруктаны инулинового типа и ГОС.

В последние годы появилось много публикаций и исследований пребиотического бифидогенного действия инулина.

Инулин, олигофруктоза или ФОС являются наиболее изученными пребиотиками. Инулин — это общий термин для обозначения всех β (2–1)-линейных фруктанов с разной степенью полимеризации. Из-за наличия β (2–1)-связей инулин не переваривается пищеварительными ферментами в тонкой кишке, он достигает в целостности толстой кишки, где ферментируется до КЦЖК и газов кишечными бактериями. Производство КЦЖК происходит путем сбраживания непереваренных углеводов. При ферментации образуются не только ацетат, пропионат и бутират как основные КЦЖК, но и лактат, важное промежуточное соединение при образовании КЦЖК. Считают, что эти продукты ферментации углеводов полезны для здоровья хозяина.

Бифидогенный эффект инулина и олигофруктозы в настоящее время хорошо известен. Фруктаны инулинового типа могут снижать выработку потенциально токсичных метаболитов и вызывать важные иммуноопосредованные эффекты (рисунок).

В экспериментальных и клинических исследованиях получены доказательства пребиотического действия фруктанов, которые образуются из инулина: одновременно с бифидогенным изменением состава кишечной микрофлоры изменяется метаболизм микробиоты.

Q. Le Bastard и соавт. провели систематический обзор исследований влияния инулина на кишечный микробиом у взрослых лиц. Авторы искали в базах данных MEDLINE, EMBASE, Web of Science и Scopus статьи, опубликованные в рецензируемых журналах и проиндексированные до марта 2019 г. В 9 оригинальных статьях сообщалось о влиянии инулина на состав микробиома у взрослых лиц. Семь исследований были рандомизированными, двойными слепыми, плацебоконтролируемыми. Исследования значительно различались по дизайну (в 3 изучали инулин и олигофруктозу), протоколам приема добавок (от 5 до 20 г/сут инулина) и методам оценки микробиома (секвенирование гена 16S рНК). Наиболее частым изменением было увеличение количества *Bifidobacterium*. Другие согласующиеся результаты включали повышение относительного содержания *Anaerostipes*, *Faecalibacterium* и *Lactobacillus*,

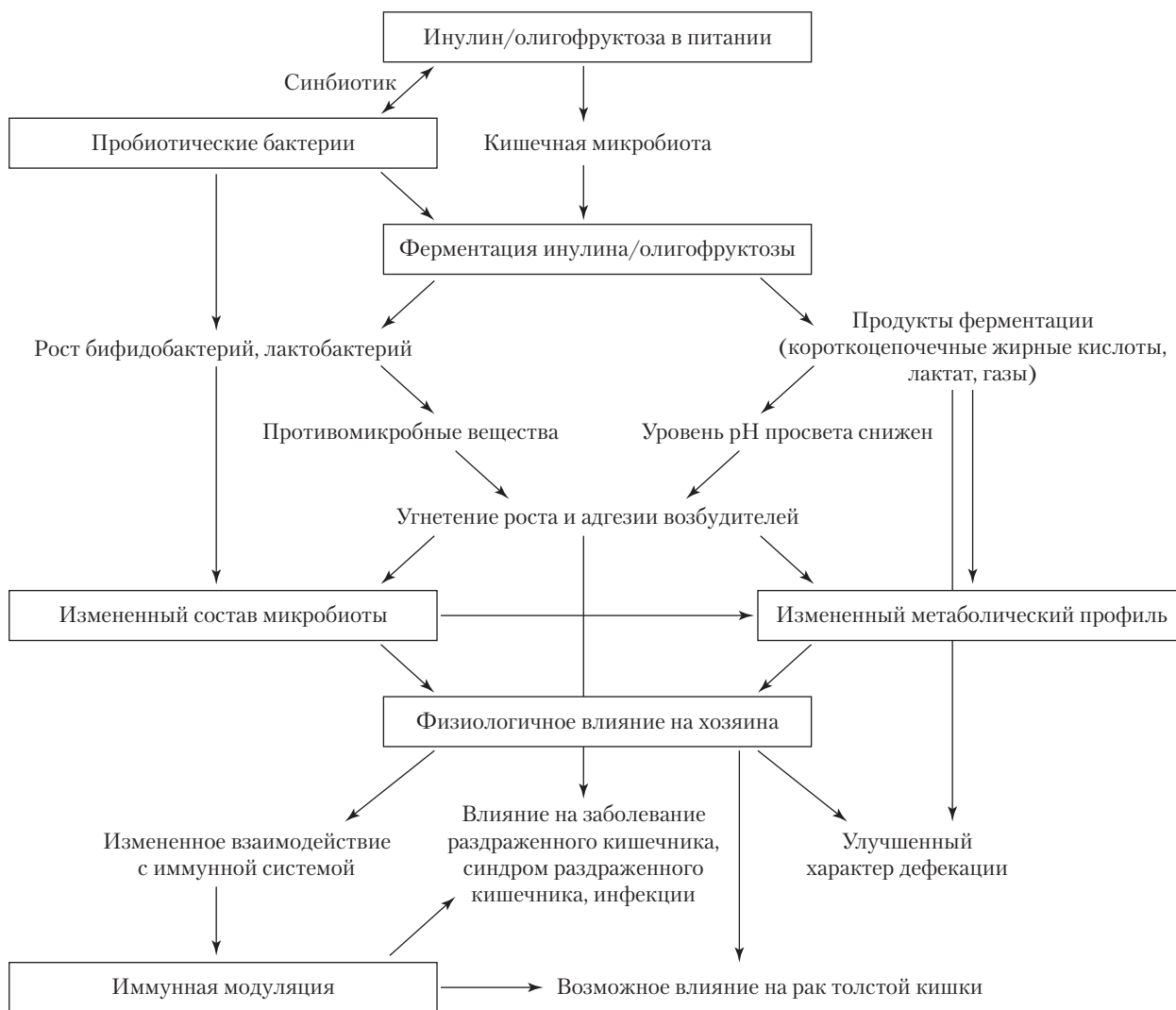


Рисунок. Микробиота-зависимые механизмы физиологических эффектов, индуцируемых инулин/олигофруктозой или пробиотическими бактериями [29]

а также уменьшение относительного содержания *Bacteroides* после приема инулина [21].

А. Міка и соавт. [23] сообщили о рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании с участием 44 здоровых добровольцев с запорами. Изучали частоту и консистенцию стула, желудочно-кишечные характеристики и качество жизни. Каждый период исследования включал начальную фазу, затем 4 нед ежедневного приема 3×4 г инулина или мальтодекстрина (плацебо). Использование «Орафти Инулин» значительно увеличивало частоту стула по сравнению с плацебо (медиана — 4,0 [IQR — 2,5–4,5] и 3,0 [IQR 2,5–4,0] стула в неделю, $p = 0,038$). Это сопровождалось смягчением стула и тенденцией к большей удовлетворенности дефекацией по сравнению с плацебо ($p = 0,059$). Препарат «Орафти Инулин» был эффективен у добровольцев с хроническим запором и значительно улучшил функцию кишечника.

L. Collado Yurrita и соавт. (2014) сообщили о проведении метаанализа рандомизированных контролируемых клинических испытаний, основанного на поиске литературы за период 1995–2013 гг. (дескрипторы: инулин и запоры) в базах данных Кокранов PubMed, ScieLo и Central Trials Register. Всего было найдено 24 статьи, 5 из которых были отобраны для этого метаанализа. В исследованиях участвовали в общей сложности 252 человека (экспериментальная группа ($n = 144$) и контрольная группа ($n = 108$)). Авторы обнаружили значительное общее влияние инулина на частоту стула (DEM = 0,69, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,04–1,34), консистенцию стула по Бристольской шкале (DEM = 1,07; 95 % ДИ 0,70–1,45), время прохождения (DEM = –0,57; 95 % ДИ –0,99–0,15) и твердость стула (OR = 0,42; 95 % ДИ 0,26–0,70). Авторы пришли к выводу о том, что прием инулина положительно влияет на функцию кишечника [10].

D. Vandeputte и соавт. [28] проанализировали образцы фекалий, собранные в ходе двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования, проведенного для оценки влияния потребления инулина на частоту стула у здоровых взрослых с легким запором. Уменьшение количества *Bilophila* (рода, содержащего известные патобионты) после потребления инулина было связано как с более мягким стулом, так и с благоприятным изменением специфических показателей запора, определяющих качество жизни.

A. Costabile и соавт. сообщили о проведенном двойном слепом перекрестном исследовании с участием 32 здоровых взрослых, которые были рандомизированы на две группы и потребляли 10 г/сут инулина с очень длинной цепью (VLCI) или мальтодекстрина в течение двух 3-недельных периодов исследования. Количество фекальных бифидобактерий и лактобацилл было значительно выше при приеме инулина (VLCI) по сравнению с плацебо. Содержание бактерий группы *Atopobium* значительно увеличилось, а *Bacteroides-Prevotella* — значительно уменьшилось. Существенных изменений в концентрации фекальных КЦЖК не выявили. Не наблюдали неблагоприятных желудочно-кишечных симптомов, кроме легкого и умеренного вздутия живота при приеме внутрь VLCI. Авторы подчеркивают, что ежедневное потребление VLCI, извлеченного из топинамбура, оказывало выраженный пребиотический эффект на состав микробиоты фекалий человека и хорошо переносилось всеми добровольцами [11].

Большое количество исследований продемонстрировали значительные бифидогенные изменения в составе микробиоты толстой кишки после потребления инулина или олигофруктозы. Наиболее низкая доза, демонстрирующая бифидогенный эффект, составляла 5 г/сут для инулина и олигофруктозы и 9 г/сут в течение длительного времени — для инулина [22].

В некоторых исследованиях с инулином также было обнаружено уменьшение количества потенциально патогенных видов, таких как *Clostridium* spp. [16].

У пожилых лиц отмечено уменьшение количества бифидобактерий и увеличение — энтеробактерий и клостридий, поэтому предположительно у пожилых лиц бифидогенный эффект инулина может быть более выраженным [22].

Ряд исследований с участием взрослых пациентов с запорами показали благоприятные результаты при использовании инулина. Доказано, что нативный инулин в дозе 20 г/сут увеличивает частоту стула. Сопоставимый эффект выявлен в двух других исследованиях с использованием

длинноцепочечного инулина в дозе 15 г/сут или ФОС в дозе 10 г/сут. Исследование с участием 35 пожилых лиц с запором также показало значительное улучшение частоты стула. Стул был мягкий, но поноса не наблюдали. Кроме того, все пациенты сообщили об отсутствии тошноты и головных болей — жалоб, которые часто сопровождают запоры [8].

M. V. Roberfroid и соавт. утверждали, что суточная доза инулина не является определяющим фактором пребиотического эффекта, на величину бифидогенного эффекта в основном влияет количество бифидобактерий, содержащихся в толстой кишке до начала приема пребиотика, что отмечено во многих исследованиях с участием взрослых добровольцев [20, 27].

B. Kleessen и соавт. [20] показали, что добавление инулина в дозе 20 или 40 г/сут значительно увеличивает количество бифидобактерий у женщин, страдающих запорами. Этот результат подтвердил полученные ранее данные предварительного исследования в группе из восьми пожилых мужчин с запорами, которые принимали 40 г инулина в сутки.

В исследовании на добровольцах с обогащенным олигофруктозой инулином V. de Preter и соавт. [12] показали, что вместе с увеличением количества бифидобактерий в фекалиях снижается продуцирование аммиака и п-крезола в толстой кишке.

Таким образом, большое количество рандомизированных клинических исследований применения инулина как бифидогенного пребиотика показали его клиническую эффективность при лечении запоров у пациентов с СРК, воспалительными заболеваниями кишечника, возможность модулировать кишечную микробиоту, влиять на дисбиоз кишечника, оказывать иммуномодулирующее, противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, поддерживать гомеостаз колоноцитов.

В качестве терапевтической мишени перспективным является стимулирование специфического пребиотического роста бифидобактерий инулином.

«Инулин-нео» («Иннео-фарм») представляет собой диетическую добавку, содержащую концентрат топинамбура с 75 % содержанием инулина, которую рекомендуют при функциональных и органических заболеваниях кишечника, в частности при СРК с запором, функциональном запоре, дисбиозе кишечника.

Растительный инулин считают аналогом человеческого гликогена. Этот природный углевод содержится более чем в 3 тыс. видов растений. Им богата корневая система топинамбура, клубнеплоды,

нарцисса, одуванчика. Концентрация инулина в этих растениях достигает 20 %, что в пересчете на сухой остаток составляет более 70 %.

Инулин имеет сладковатый привкус и не имеет синтетических аналогов. Из-за невосприимчивости пребиотика к пищеварительным ферментам он полностью сохраняет целебные качества при прохождении через кишечник. Нерасщепленные остатки инулина очищают желудочно-кишечный тракт и выводят с собой наружу токсины, радионуклиды, вредный холестерин, соли тяжелых металлов.

Инулин как природный полисахарид обладает следующими свойствами:

- стимулирует на 30 % усвоение жизненно важных минералов. Это способствует формированию костной ткани, улучшает ее плотность, что замедляет прогрессирование возрастного остеопороза;
- является иммуномодулятором, стимулирует выносливость организма, активизирует метаболизм;
- помогает похудению, имитируя насыщение без прибавки калорий;
- заменяет кофе без его негативных эффектов;
- обладает способностью улучшать вкусовые качества при приготовлении блюд, придавая им сливочный вкус;
- активизирует лимфоидную ткань, повышая местный иммунитет в кишечнике, бронхах, мочеполовой системе;
- демонстрирует гепатопротекторные свойства, стимулирует регенерацию печени;
- прекрасно увлажняет кожу, насыщает ее кислородом, стимулирует синтез собственного коллагена;
- активно влияет на обмен веществ. Входит в состав спортивного питания, содержащего гейнеры, белковые массы;
- не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Обволакивая стенки желудка, инулин приобретает гелеподобное состояние и надежно защищает слизистую оболочку от любых раздражающих агентов, в том числе от этанола и никотина.

Нами проведено исследование с целью оценить терапевтическую эффективность препарата «Инулин-нео» у пациентов с СРК с запорами.

Под наблюдением находились 30 пациентов с диагнозом СРК с запором в возрасте от 22 до 46 лет. Среди пациентов было 19 (63,3 %) женщин, что согласуется с данными литературы о преобладании лиц женского пола среди больных с СРК с запорами и связано с гормональными отличиями (половые гормоны могут влиять на функцию желудочно-кишечного тракта и тяжесть симптомов СРК) [9]. Ожирение

I степени диагностировано у 46 % пациентов (средний индекс массы тела — $(30,6 \pm 4,1)$ кг/м²).

Диагноз был верифицирован в соответствии с Римскими критериями IV (диагноз СРК правомочен, если пациент испытывает абдоминальную боль по меньшей мере 1 раз в неделю в течение 3 последних месяцев; имеется связь боли с двумя или более из следующих критериев: связана с дефекацией, ассоциируется с изменением частоты опорожнения, ассоциируется с изменением внешней формы стула. Критерии соответствуют требованиям при наличии симптомов в течение последних 3 мес с начала проявления заболевания и по крайней мере 6 мес перед диагностикой) и на основании Бристольской шкалы формы стула (СРК диагностировали при наличии более 25 % опорожнений кишечника с формой стула, соответствующей 1 или 2 типу по Бристольской шкале и менее 25 % опорожнений кишечника с формой стула, соответствующей 7 или 8 типу по Бристольской шкале).

Всем пациентам выполняли посев кала на дисбактериоз до и после лечения. Оценку симптомов проводили с использованием 5-балльной шкалы (0 — отсутствие, 1 — очень незначительно, 2 — слегка, 3 — умеренно, 4 — крайне выраженный симптом) [23].

Среди предполагаемых причин запора были нарушение питания и вредные пищевые пристрастия (фаст-фуд, жареная и копченая пища, недостаточное употребление жидкости, отказ от первых блюд, несбалансированное питание и т. д.), стрессы, гиподинамия, употребление антибиотиков и препаратов, замедляющих кишечный транзит (седативные, транквилизаторы). В анамнезе болезни у 36 % пациентов при ирригоскопии выявлена долихосигма, у 32 % — снижение моторики толстой кишки.

Все пациенты на фоне модификации диеты получали пребиотическую добавку «Инулин-нео» по 1 саше (6 г) 2 раза в сутки перед приемом пищи, растворив содержимое пакетика в половине стакана воды или добавив в пищу (каши, пюре, кисломолочные продукты), в течение 3–4 нед.

Предъявляемыми жалобами были редкое опорожнение кишечника (в среднем 2–3 раза в неделю), сопровождающееся периодически невыраженной болью у 26 (86,6 %) больных; неполное опорожнение кишечника — у 22 (73,3 %), напряжение при дефекации — у 20 (66,6 %), вздутие живота — у 19 (63,3 %). Астенический синдром отмечен у половины больных, снижение качества жизни — у 25 (83,3 %), что соответствует данным литературы о том, что у пациентов с СРК часто наблюдается низкое качество жизни и высокий уровень тревожности и депрессии [6].

Большинство пациентов (22 (73,3%)) оценили выраженность запора и чувство неполного опорожнения кишечника 3 баллами, 4 (15,3%) — 4 баллами. Вздутие живота оценили 3 баллами 11 (57,8%) пациентов из 19 и 2 баллами — 7 (23,3%), что согласуется с данными, полученными другими исследователями [10, 11].

Уже на 3-и–5-е сутки лечения «Инулином-нео» отмечено улучшение опорожнения кишечника до 3–4 раз в неделю, более мягкая консистенция стула у 16 (61,5%) пациентов и исчезновение в связи с этим болевых ощущений у 73% больных, увеличение частоты дефекаций — у 10 (38,4%), уменьшение вздутия живота — у 13 (68,4%) и его исчезновение — у 6 (31,5%) из 19, у которых имелось вздутие живота до лечения ($p < 0,05$).

Механизм, с помощью которого инулин из топинамбура увеличивает частоту стула, заключается в его неперевариваемости в тонкой кишке и ферментации — в толстой.

Бактериальная ферментация инулина приводит к образованию КЦЖК, лактата и газов, что сопровождается увеличением бактериальной клеточной массы и повышением содержания воды в просвете кишечника, стимуляцией перистальтики, повышением моторики желудочно-кишечного тракта, стул становится мягче и кишечник легко опорожняется. КЦЖК могут стимулировать перистальтический рефлекс, подобный тому, который индуцируется механической стимуляцией [10, 16, 23].

При оценке результатов посева кала на дисбактериоз у большинства пациентов (22 (73,3%)) отмечено снижение уровня бифидо- и лактобактерий, причем количество бифидобактерий уменьшилось более значительно ($< 10^6$ КОЕ), что совпадает с мнением многих авторов о снижении содержания бифидофлоры при запорах у пациентов с СРК [9, 11].

К концу лечения (на 14-й день) общая оценка выраженности запора составила 2 балла

(слегка выраженный) у 24 (80%) пациентов и 1 балл (очень незначительно выраженный симптом) — у 6 (20%). Вздутие живота в 2 балла отмечали 10 (52,6%) пациентов, отсутствие симптома (1 балл) — 9 (47,3%). «Инулин-нео» способствует нормализации транзита содержимого по кишечнику, стимулируя опорожнение кишечника, улучшая процессы пищеварения и положительно влияя на кишечную микробиоту. На смягчение консистенции стула, облегчающей процесс дефекации при приеме инулина, указывают многие авторы рандомизированных клинических исследований [10, 23].

При оценке результатов посева кала на дисбактериоз в конце лечения отмечена тенденция к увеличению количества бифидобактерий до 10^7 КОЕ у 16 (53,3%) пациентов из 30, что свидетельствует о бифидогенном пребиотическом эффекте «Инулина-нео» ($p < 0,05$) и согласуется с результатами, полученными другими авторами [6, 9, 10].

Отмечено уменьшение симптомов астении у 8 (53,3%) из 15 пациентов и улучшение качества жизни — у 68% (уменьшился физический дискомфорт и появилась удовлетворенность процессом лечения). Более высокая удовлетворенность пациентов при лечении инулином может объясняться улучшением частоты стула. Это указывает на то, что регулярное опорожнение является важным аспектом благополучия и качества жизни, а запор — значимым нарушением повседневной жизни, которое может быть улучшено при приеме внутрь «Инулина-нео».

Терапевтическая эффективность «Инулина-нео» при СРК обусловлена его пребиотическими бифидогенными свойствами, мягким слабительным действием, улучшением транзита кишечного содержимого, повышением частоты стула и смягчением его консистенции, снижением проявлений астении и улучшением качества жизни пациентов с запорами, отсутствием нежелательных побочных эффектов.

Сбор материала, анализ результатов и написание статьи проводились авторами совместно.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д., Грднева С.В. Синдром раздраженного кишечника: современные представления и новые возможности коррекции // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2018. — № 2. — С. 4—9.
2. Звягинцева Т.Д., Скрипник І.М., Ткач С.М., Харченко Н.В. Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (Римські критерії IV — вибрані питання). — К., 2017. — 56 с.
3. Исаков В., Пилипенко В., Шаховская А. Эффективность обогащенного инулином йогурта на привычки кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором: пилотное исследование. 2013 // FASEB Journal. — Т. 27. — Аннотация к встрече: lb426.
4. Титова Л.М., Алексанян И.Ю. Технология инулина: основные тенденции развития отрасли и спорные вопросы // Пищевая промышленность. — 2016. — № 1. — С. 46—51.
5. Abu Baker M. F., Mahamid M. The evolving role of gut microbiota in the management of irritable bowel syndrome: an overview of the current knowledge // J. Clin. Med. — 2020. — Vol. 49(3). — P. 685—684.
6. Agnello M., Carroll L. N., Imam N. Gut microbiome composition and risk factors in a large cross-sectional IBS cohort // BMJ. Open Gastroenterol. — 2020. — Vol. 7, N 1. — P. 1—12.
7. Ama S., McElligott M., Stevens S. Effect of inulin on microbiota composition and irritable bowel syndrome: a case Report // 2019.

- Доступно SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3506404> или <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3506404>.
8. Causey J.I., Feirtag J.M., Gallaher D.D. et al. Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men // *Nutr. Res.* — 2000. — Vol. 20. — P. 191—201.
 9. Chassard C., Dapoigny M., Scott K.P. et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35(7). — P. 828—838.
 10. Collado Yurrita L., San Mauro Martín I., Ciudad-Cabañas M.J. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation: a meta-analysis of controlled randomized clinical trials // *Nutr. Hosp.* — 2014. — Vol. 30(2). — P. 244—252.
 11. Costabile A., Kolida S., Klinder A., Gietl E. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects // *Br. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 104(7). — P. 1007—1017.
 12. De Preter V., Vanhoutte T., Huys G. et al. Baseline microbiota activity and initial bifidobacteria counts influence responses to prebiotic dosing in healthy subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 504—513.
 13. Duan R., Zhu S., Wang B. et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16S rRNA-targeted sequencing: A systematic review // *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 10(2). — e00012.
 14. Esquerre N., Basso L., Defaye M. et al. Colitis-induced microbial perturbation promotes postinflammatory visceral hypersensitivity // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 225—244.
 15. Gibson G., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert Consensus Document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Prebiotics // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 14(8). — P. 491—502.
 16. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 1401—1412.
 17. Harris L.A., Baffy N. Modulation of the gut microbiota: A focus on treatments for irritable bowel syndrome // *Postgrad. Med.* — 2017. — Vol. 129, N8. — P. 872—888.
 18. Hiel S., Bindels L.B., Pachikian B.D. et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans // *J. Clin. Nutr.* — 2019. — Vol. 109. — P. 1683—1695.
 19. Hill P., Muir J.G., Gibson P.R. Controversies and recent developments of the Low-FODMAP Diet // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 13(1). — P. 36—45.
 20. Kleessen B., Sykura B., Zunft H.J. et al. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 65. — P. 1397—1402.
 21. Le Bastard Q., Chapelet G., Javaudin F. et al. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 39. — P. 403—413.
 22. Meyer D., Stasse-Wolthuis M. The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 63. — P. 1277—1289. doi: 10.1038/ejcn.2009.64.
 23. Mika A., Siepelmeyer A., Holz A. Effect of chicory inulin intake on bowel function in healthy individuals with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2017. — Vol. 68, N1. — P. 462—488.
 24. Muller M., Hermes G., Canfora E. et al. Distal colonic transit is linked to gut microbiota diversity and microbial fermentation in humans with slow colonic transit // *Am. J. of Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2020. — Vol. 318, N2. — P. 361—369.
 25. Pier M., Guarino L., Altomare A. Mechanisms of action of prebiotics and their effects on gastro-intestinal disorders in adults // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 9, N12(4). — P. 1037.
 26. Pittayanon R., Lau J.T., Yuhong Yuan. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 157(1). — P. 97—108.
 27. Roberfroid M.B., van Loo J.A., Gibson G.R. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128. — P. 11—19.
 28. Vandeputte B., Falony G., Vieira-Silva S. et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota // *Gut.* — 2017. — Vol. 66(11). — P. 1968—1974.
 29. Vos A., M'Rabet L., Stahl B. et al. Immune-modulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates // *Crit. Rev. Immunol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 97—140.
 30. Wang L., Alammari N., Singh R., Nanavati J. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies // *J. Acad. Nutr. Diet.* — 2020. — Vol. 120(4). — P. 565—586.
 31. Wilson B., Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galactooligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders // *JGH Gastroenterology and Hepatology.* — 2017. — Vol. 32, N51. — P. 64—68.

Т. Д. Звягінцева, А. І. Чернобай

Харківська медична академія післядипломної освіти

Синдром подразненого кишечника з запором: можливості пребіотичної терапії

Численні дослідження засвідчили, що синдром подразненого кишечника (СПК) може бути обумовлений динамічним, індивідуальним поєднанням внутрішніх і зовнішніх умов, зокрема генетики, імунної відповіді, навколишнього середовища, стресу, дієти і кишкового мікробіома. До додаткових чинників ризику зараховують вплив антибіотиків широкого спектру дії і інфекцію шлунково-кишкового тракту. Незважаючи на багатofакторну природу СПК, існують чіткі видимі мікробні відмінності у пацієнтів порівняно зі здоровими особами, а дослідження, присвячені тестуванням і моніторингу мікробіома, припускають, що змінений мікробіом може зробити людину більш сприйнятливою до даного захворювання.

Останніми роками дослідження були зосереджені на використанні харчових волокон і пребіотиків, оскільки багато як і з цих полісахаридів можуть метаболізуватися мікробіотою кишечника, що приводить до утворення коротколанцюгових жирних кислот. Пребіотична специфічність фруктанів (інуліну) опосередковується через видоспецифічні генні кластери в цукролітичних бактеріях, контрольовані сигнальними сенсорами для різних субстратів. Користь пребіотика для здоров'я пов'язана з імунною регуляцією і виробленням бактеріальних метаболітів.

Велика кількість рандомізованих клінічних досліджень застосування інуліну як біфідогенного пребіотика засвідчили його клінічну ефективність при лікуванні запорів у пацієнтів із СПК, запальними захворюваннями кишечника,

можливість модулювати кишкову мікробіоту, впливати на дисбіоз кишечника, надавати імуномодулювальну, проти-запальну дію на слизову оболонку кишечника, підтримувати гомеостаз колоноцитів.

Як терапевтична мішень перспективним є стимулювання специфічного пребіотичного зростання біфідобактерій інуліном.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, інулін, пребіотик.

T. D. Zvyagintseva, A. I. Chernobay

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Irritable bowel syndrome with constipation: possibilities of prebiotic therapy

Numerous investigations have provided evidence that irritable bowel syndrome (IBS) can be stipulated by the dynamical individual combination of internal and external conditions, including genetics, immune response, environment, stress, diet, and intestinal microbiome. The additional risk factors of the disease include effects of a wide-spectrum antibiotics and gastrointestinal infections. Despite the multifactorial IBS nature, there are clear microbial differences in patients in comparison with healthy subjects, and investigations directed on the microbiome testing and monitoring, suggest that altered microbiome can make a person more susceptible to this disease.

Recent investigations were directed on the implementation of dietary fibers and prebiotics, due to the fact that many of these polysaccharides can be metabolized by intestinal microbiota кишечника, resulting in the formation of short chain fatty acids. The prebiotic specificity of fructans (inulin) is mediated through species-specific gene clusters in sacrolytic bacteria controlled by signal sensors for different substrates. The health benefits of prebiotics are related to immune regulation and the production of bacterial metabolites.

A great number of randomized clinical trials of the use of inulin as bifidogenic prebiotic proved its clinical effectiveness in the treatment of constipation in patients with IBS, inflammatory bowel diseases, as well as possibility to modulate intestinal microbiota, affect intestinal dysbiosis, provide immune modulating, anti-inflammatory actions on the intestinal mucosa, to support homeostasis of colonocytes.

As a therapeutic target, the stimulation of specific prebiotic growth of bifidobacteria by inulin is promising.

Key words: irritable bowel syndrome, inulin, prebiotic.