

В.Т.Ивашкин, А.А.Шептулин,  
В.А.Киприанис

# ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Краткое практическое руководство

*2-е издание,  
переработанное и дополненное*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2017

УДК 616.33-002

ББК 54.13

И24

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

### **Ивашкин В.Т.**

И24      **Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство / В.Т.Ивашкин, А.А.Шептулин, В.А.Киприанис. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 144 с.**  
ISBN 978-5-00030-473-0

В кратком практическом руководстве излагаются современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе функциональной диспепсии, обсуждается проблема соотношения функциональной диспепсии и хронического гастрита, рассматриваются вопросы диагноза и дифференциального диагноза, а также современные подходы к лечению. В практическом руководстве представлен анализ современных данных литературы по проблеме функциональной диспепсии, а также многолетний собственный опыт авторов по обследованию и лечению таких больных.

Практическое руководство предназначено для гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, но может быть полезным и студентам медицинских институтов.

УДК 616.33-002

ББК 54.13

ISBN 978-5-00030-473-0

© Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.,  
Киприанис В.А., 2017

© Оформление, оригинал-макет.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2017

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

<b>Предисловие ко второму изданию</b> .....	5
<b>Предисловие</b> .....	6
<b>Введение</b> .....	7
<b>Глава 1. Определение функциональной диспепсии:</b> от Римских критериев I к Римским критериям IV ...	9
1.1. Понятие диспепсии и функциональной диспепсии ...	9
1.2. Римские критерии I .....	11
1.3. Римские критерии II .....	12
1.4. Римские критерии III .....	13
1.5. Римские критерии IV .....	16
<b>Глава 2. Функциональная диспепсия и хронический</b> <b>гастрит (с участием <i>Т.Л.Лапиной, И.М.Картавенко</i>)</b>	19
2.1. Современные представления о хроническом гастрите .....	20
2.2. Соотношение между хроническим гастритом и функциональной диспепсией .....	23
2.3. Хронический гастрит и функциональная диспепсия в свете Киотского консенсуса .....	27
<b>Глава 3. Эпидемиология, этиология и патогенез функцио-</b> <b>нальной диспепсии (с участием <i>О.З.Охлобыстиной,</i></b> <b><i>А.Р.Кудрявицкого, Н.В.Новожилова</i>)</b> .....	30
3.1. Эпидемиология .....	30
3.2. Этиология .....	33
3.3. Патогенез .....	41
3.3.1. Нарушения секреции соляной кислоты .....	41
3.3.2. Нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки .....	43
3.3.3. Нарушения висцеральной чувствительности ..	46
3.3.4. Другие патогенетические факторы функциональной диспепсии .....	48
3.3.5. Общая концепция патогенеза функцио- нальной диспепсии .....	49

---

<b>Глава 4.</b> Микробиом и микробиота человека ( <i>В.Т.Ивашкин, К.В.Ивашкин, Е.А.Полуэктова</i> ) . . . . .	52
<b>Глава 5.</b> Диагноз и дифференциальный диагноз при функциональной диспепсии . . . . .	63
5.1. Диагностические рекомендации Римских критериев III (стратегия «test and treat») . . . . .	63
5.2. Подходы к диагностике функциональной диспепсии в соответствии с Римскими критериями IV . . . . .	68
5.3. Диагноз функциональной диспепсии – диагноз исключения . . . . .	69
5.4. Методы исследования, применяемые в диагностике функциональной диспепсии . . . . .	79
5.4.1. Лабораторные методы исследования . . . . .	80
5.4.2. Инструментальные методы исследования . . . . .	80
5.4.3. Диагностика инфекции <i>Helicobacter pylori</i> . . . . .	86
<b>Глава 6.</b> Лечение функциональной диспепсии . . . . .	90
6.1. Общие мероприятия . . . . .	90
6.2. Антисекреторные препараты . . . . .	92
6.3. Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> . . . . .	94
6.4. Прокинетики . . . . .	102
6.5. Антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и методы психотерапии . . . . .	110
6.6. Другие препараты . . . . .	114
6.7. Алгоритм лечения функциональной диспепсии . . . . .	115
6.8. Прогноз заболевания . . . . .	116
<b>Заключение</b> . . . . .	118
<b>Литература</b> . . . . .	120

---

## ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

---

Первое издание монографии «Функциональная диспепсия» (2011) встретило благоприятный отклик как среди практических врачей (терапевтов, гастроэнтерологов), так и среди научных работников.

Однако за последние годы произошли значительные изменения в понимании этиологии и патогенеза данного заболевания. Так, в 2014 г. состоялось Киотское согласительное совещание, посвященное гастриту, ассоциированному с инфекцией *Helicobacter pylori*, которое представило новую трактовку соотношения между хроническим гастритом и функциональной диспепсией. В 2016 г. были приняты новые Римские критерии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра, которые внесли определенные коррективы в существовавшие прежде Римские критерии III. За прошедшие годы глубже изучены этиологические факторы и патогенетические звенья функциональной диспепсии, арсенал применяющихся при лечении данного заболевания фармакологических средств пополнился новыми лекарственными препаратами.

Все эти изменения были учтены при подготовке нового издания. Авторы выражают надежду, что второе переработанное и дополненное издание монографии будет так же тепло встречено читателями и поможет им в диагностике и лечении этого распространенного заболевания.

*Академик РАН В.Т.Ивашкин  
Профессор А.А.Шентулин*

---

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Это определяется их широкой распространенностью в популяции, слабой изученностью этиологии и патогенеза, трудностями надлежащей верификации диагноза, недостаточной эффективностью проводимой лекарственной терапии. Имеющиеся объективные сложности в освещении этих расстройств усугубляются еще и высказываемыми нередко возражениями, касающимися правомерности выделения тех или иных групп функциональных нарушений пищеварительного тракта. Если существование таких функциональных заболеваний, как дискинезии пищевода, синдром раздраженного кишечника или дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди, как правило, не подвергается сомнению, то вопросы, относящиеся к функциональной диспепсии и ее взаимоотношениям с хроническим гастритом, часто становятся предметом острых дискуссий как между морфологами и гастроэнтерологами, так и среди самих гастроэнтерологов. Трудности в понимании причин и механизмов расстройств, возникающих у больных функциональной диспепсией, испытывают и врачи общей практики, к которым в первую очередь обращаются эти пациенты.

Предлагаемая монография подготовлена сотрудниками Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, занимающимися изучением различных аспектов проблемы хронического гастрита и функциональной диспепсии, и основана как на анализе публикаций, так и на результатах собственных многолетних исследований.

*Академик РАН В.Т.Ивашкин  
Профессор А.А.Шептулин*

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

Вопросам функциональной диспепсии в нашей стране в последние годы уделяется очень большое внимание. Различные аспекты этой актуальной проблемы постоянно обсуждаются в ходе ежегодных Российских гастроэнтерологических недель, детально освещаются в лекциях на сессиях Национальной школы гастроэнтерологов. Был опубликован целый ряд методических рекомендаций и учебно-методических пособий по обследованию и лечению больных функциональной диспепсией (Барановский А.Ю., Щукина О.Б., 2001; Ивашкин В.Т. и др., 2001; Пиманов С.И., 2000; Функциональная (неязвенная) диспепсия, 2004).

К сожалению, приходится констатировать, что значительная часть практических врачей (в первую очередь, врачей-терапевтов, к которым прежде всего обращаются больные функциональной диспепсией) до сих пор не приняли концепцию данного заболевания, предпочитая пользоваться в своей работе «проверенным» диагнозом «хронический гастрит». Этому способствует и точка зрения ряда отечественных гастроэнтерологов, настаивающих на необходимости четко разграничивать между собой больных хроническим гастритом и пациентов с функциональной диспепсией (Циммерман Я.С., 2008). А коль скоро хронический гастрит практически всегда обнаруживается у пациентов с функциональной диспепсией, последняя закономерно превращается в некое гипотетическое заболевание, которое существует теоретически, но отсутствует в реальной действительности («Мы знаем о функциональной диспепсии, – говорят обычно практические врачи, – но у нас нет таких больных. У нас все больные с хроническим гастритом».).

Между тем, оба приведенных выше заболевания не противостоят друг другу и могут сочетаться (а в реальной жизни – практически всегда сочетаются) у одного и того же больного. Диагноз хронического гастрита – это диагноз морфологический, не имеющий, как было многократно показано, какого-либо клинического эквивалента и протекающий чаще всего бессимптомно. При этом морфологическая ремиссия хронического гастрита, достигаемая,

например, эрадикацией *Helicobacter pylori*, не сопровождается в большинстве случаев адекватным исчезновением или уменьшением выраженности симптомов диспепсии. Диагноз функциональной диспепсии – диагноз клинический, который отражает наличие у больного определенных клинических симптомов, возникающих не в результате сопутствующих хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, а вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, нередко обусловленных нервно-психическими факторами.

Современный алгоритм диагностики функциональной диспепсии регламентирован так называемыми Римскими критериями, которые на протяжении последних 20 лет подвергались неоднократно пересмотру и в настоящее время утверждены в виде Римских критериев III. Достоинством этих критериев является то, что они нацеливают врача на поиск действительных причин возникновения диспепсических симптомов.

В то же время, упомянутые критерии не являются панацеей. Как будет показано ниже, они далеко не бесспорны, противоречивы и заслуживают всестороннего критического анализа. Но авторы указанных критериев и не претендуют на истину в последней инстанции и сами признают их несовершенство. В своей статье «Дорога к Риму», посвященной принятию Римских критериев III функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, известный гастроэнтеролог W.Thompson (2006) подчеркивал: «Римские критерии III – это еще не конец, и даже не начало конца. Лучше всего охарактеризовать их как конец начала того процесса, который будет продолжаться до тех пор, пока будут оставаться недостаточно ясными патофизиологические аспекты функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта».



---

# ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ: ОТ РИМСКИХ КРИТЕРИЕВ I К РИМСКИМ КРИТЕРИЯМ IV

---

## 1.1. Понятие диспепсии и функциональной диспепсии

Термин «диспепсия» и его варианты («органическая диспепсия», «функциональная диспепсия» – ФД) недостаточно хорошо знакомы российским врачам. В тех случаях, когда во врачебной аудитории приходится задавать присутствующим вопросы о том, какое содержание они вкладывают в понятие «диспепсия», в ответах врачей нередко фигурируют такие термины, как «бродильная», или «гнилостная», диспепсия, а также другие формы кишечной диспепсии, упоминание о которых часто встречалось в работах 40–50-х годов прошлого столетия и которые в настоящее время исчезли из обращения как устаревшие. Что же касается термина «функциональная диспепсия», отражающего функциональное расстройство желудка и двенадцатиперстной кишки, то он до сих пор отвергается рядом авторов (прежде всего морфологами), не признающих возможность существования функциональных заболеваний вообще и требующих обязательного указания в диагнозе морфологического субстрата (Саркисов Д.С., 1998).

Следует отметить, что сходная ситуация наблюдалась в 50–60-е годы прошлого века и в зарубежных странах. Один из крупнейших гастроэнтерологов и эндоскопистов того периода L. Demling (первым в Европе сделавший операцию эндоскопической папиллосфинктеротомии) писал по этому поводу: «Если бы я в своей пробной публичной лекции для получения профессорского звания, которую мне пришлось читать в начале 50-х годов, упомянул бы считавшийся тогда ненаучным термин «синдром раздраженного желудка» (синоним термина «функциональная диспепсия». – *авт.*), то я бы с треском провалился». «Но вре-

мена меняются, – продолжал L. Demling, – а с ними меняемся мы и наши представления о вещах. В настоящее время термин «синдром раздраженного желудка... заслужил всеобщее уважение и почет подобно Золушке, героине одноименной сказки...» (Demling L., 1990). Термины «диспепсия» и «функциональная диспепсия» являются сейчас в зарубежной гастроэнтерологии одними из наиболее распространенных.

В 1968 г. синдром диспепсии был обозначен как комплекс симптомов, включающий ощущение дискомфорта и переполнения в подложечной области, возникающее после приема пищи, раннее насыщение, отрыжку, приносящую временное облегчение, срыгивание, сопровождающееся появлением кислого вкуса во рту, изжогу (Rhind J.A., Watson L., 1968). Другие определения, появившиеся позже, давали различную расшифровку синдрома диспепсии, трактуя его как «любую форму эпизодического или постоянного дискомфорта в животе, сопровождающегося и иными гастроэнтерологическими симптомами, за исключением желтухи и желудочно-кишечного кровотечения» (Crean G.P. et al., 1982), как «хронический рецидивирующий дискомфорт в подложечной области, связанный с приемом пищи» (Thompson W.G., 1984), как «периодически возникающие боли или чувство дискомфорта в подложечной области» (Lagarde S.P., Spiro H.M., 1984), как комплекс симптомов, включающих в себя «периодические или постоянные боли, а также дискомфорт в подложечной области, продолжающихся свыше 1 мес., не связанных с физической нагрузкой, не исчезающих в покое и не сопровождающихся дисфагией, желтухой или кровотечением» (Функциональная (неязвенная) диспепсия, 2004).

Современная концепция о синдроме диспепсии и его вариантах особенно активно стала разрабатываться в течение последних 20 лет. В 1988 г. в Риме в ходе Всемирного конгресса гастроэнтерологов по инициативе его участников был создан постоянно действующий Рабочий комитет (Working Team Committee) по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, который возглавил проф. D.A. Drossman (США), а в рамках этого комитета сформирована Международная рабочая группа по совершенствованию диагностических критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (председатель – проф. N.J. Talley, Австралия).

Целью создания указанных Рабочего комитета и Международной рабочей группы было достижение среди ученых единого понимания механизмов возникновения функциональных

расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки и разработка для практических врачей единых согласованных рекомендаций по их диагностике и лечению, получивших название Римских критериев. Кроме того, в рамках Всемирной ассоциации врачей общей практики в 1994 г. была создана Международная группа по оказанию первичной помощи больным с заболеваниями желудка (International Gastro Primary Care Group, IGPCG). Целью данной группы стало доведение до каждого врача общей практики основных установок, связанных с обследованием и лечением больных с синдромом диспепсии.

## 1.2. Римские критерии I

Первоначально членами упомянутого постоянно действующего Рабочего комитета синдром диспепсии (от *греч.* *dys* – нарушение, *peptin* – переваривать) был определен как комплекс расстройств, продолжающихся свыше 3 мес. на протяжении последнего года и включающих в себя боли или ощущение дискомфорта в эпигастриальной области, связанные или не связанные с приемом пищи, чувство переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу, срыгивание, непереносимость жирной пищи. Эти признаки были объединены в так называемые Римские критерии I (Talley N.J., 1994). В соответствии с этими критериями все заболевания, протекающие с синдромом диспепсии, были разделены на две группы. В группу *органической диспепсии* вошли такие заболевания, как язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), злокачественные опухоли, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит и др. В тех случаях, когда в процессе обследования больных указанные заболевания не выявляются или же диагностируются заболевания, не имеющие характерной клинической картины (в частности, хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*), было рекомендовано пользоваться термином «*функциональная диспепсия*» (син.: идиопатическая, язвенная, эссенциальная диспепсия, синдром раздраженного желудка).

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных диспепсических симптомов были выделены клинические варианты ФД: *язвенноподобный* (ведущим симптомом служат периодические боли в эпигастрии, часто «голодные» и ночные, проходящие после приема антацидов), *дискинетический* (преобладают тяжесть и чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, тошнота, ощущение вздутия в эпигастрии и чувство дискомфорта, усиливающееся после еды),

*рефлюксоподобный* (на первый план в клинической картине выступают изжога и срыгивание) и *неспецифический* (жалобы больного бывает трудно однозначно отнести к какому-либо из трех предыдущих вариантов).

### 1.3. Римские критерии II

Римские критерии I просуществовали в гастроэнтерологии почти 10 лет. Новые данные, которые были получены в исследованиях, посвященных проблеме диспепсии и ГЭРБ, послужили основанием для разработки и утверждения Международной рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта в 1998 г. новых критериев ФД, получивших название Римских критериев II (Talley N.J. et al., 1999). По сравнению с Римскими критериями I в Римские критерии II был внесен целый ряд изменений.

Во-первых, из перечня клинических форм ФД был изъят рефлюксоподобный вариант (с этого времени его стали рассматри-

Таблица 1

**Симптомы ФД согласно Римским критериям II**

Симптомы	Определение
Боли, локализованные в эпигастрии по срединной линии	Боли субъективно воспринимаются как неприятные ощущения или как «повреждение тканей». Другие симптомы могут беспокоить больного, но не определяться им как боли. При расспросе пациента необходимо отличать боли от чувства дискомфорта
Дискомфорт в подложечной области по срединной линии	Субъективно неприятное ощущение, которое не интерпретируется пациентом как боли и которое при более детальной оценке может включать в себя симптомы, указанные ниже
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется сразу после начала приема пищи независимо от ее объема, в результате чего прием пищи не может быть завершен
Чувство переполнения в эпигастрии	Неприятное ощущение задержки пищи в желудке; может быть связано или не связано с приемом пищи
Вздутие в эпигастрии	Чувство распираания в подложечной области, его необходимо отличать от видимого вздутия живота
Тошнота	Ощущение дурноты и приближающейся рвоты

вать как проявление ГЭРБ). Во-вторых, специально было подчеркнуто, что боли, локализованные в области правого и левого подреберья, также не могут быть отнесены к синдрому диспепсии и должны рассматриваться отдельно. Кроме того, было отмечено, что боли при ФД не должны исчезать после акта дефекации и сопровождаться изменениями частоты и консистенции стула (т.е. признаками, свойственными синдрому раздраженного кишечника – СРК). Минимальная продолжительность жалоб, необходимая для постановки диагноза ФД, была изменена с 3 мес. на 12 нед., а термин «функциональная диспепсия» был признан более предпочтительным, чем термин «неязвенная диспепсия», поскольку спектр клинических симптомов при функциональной диспепсии оказывается более широким, чем при язвенной болезни. Наконец, в Римских критериях II было дано подробное определение каждого из симптомов ФД (табл. 1).

По мнению авторов Римских критериев II, такая детализация способствует одинаковому пониманию практическими врачами сущности тех или иных симптомов диспепсии.

#### **1.4. Римские критерии III**

Спустя 8 лет, в 2006 г., Римские критерии II вновь были подвергнуты пересмотру и утверждены в переработанном виде как Римские критерии III (Task J. et al., 2006). Внесенные изменения коснулись, в первую очередь, перечня симптомов ФД. Из прежнего списка диспепсических симптомов был изъят «дискомфорт». Целесообразность такого шага была совершенно очевидной, поскольку больные и врачи по-разному трактовали содержание этого понятия (и как вариант незначительно выраженных болевых ощущений, и как тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии, и, наконец, как проявление любых других диспепсических жалоб).

Из комплекса симптомов ФД было также исключено вздутие в эпигастрии, так как пациенты часто путали этот симптом с метеоризмом (симптомом, относящимся к СРК). Наконец, тошнота – как симптом, имеющий в большинстве случаев центральное происхождение, – также была изъята из списка диспепсических симптомов и выделена в самостоятельную рубрику «синдром хронической идиопатической тошноты».

В соответствии с Римскими критериями III ФД включает в себя в настоящее время только 4 симптома (табл. 2).

В Римских критериях III была изменена также общая продолжительность диспепсических жалоб, необходимая для постановки

Таблица 2

**Симптомы ФД согласно Римским критериям III**

Симптомы	Определение
Боли в эпигастрии	Под эпигастрием понимается область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые пациенты субъективно расценивают боли как чувство «повреждения тканей», другие больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения
Чувство жжения в эпигастрии	Представляет собой неприятное ощущение жара в эпигастральной области
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	Представляет собой неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденной пищи, в результате чего прием пищи не может быть завершен

диагноза ФД. Если в Римских критериях II она составляла 12 нед. (необязательно непрерывных) в течение последних 12 месяцев, то в соответствии с Римскими критериями III диагноз ФД может ставиться при наличии у больного упомянутых выше диспепсических жалоб в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности симптомов диспепсии не менее 6 мес.

В Римских критериях III изменено название клинических вариантов ФД: язвенноподобный вариант диспепсии стал именоваться синдромом боли в эпигастрии, а дискинетический вариант – постпрандиальным дистресс-синдромом (ППДС).

Согласно этим критериям о синдроме боли в эпигастрии правомерно говорить в тех случаях, когда у больного по меньшей мере 1 раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли не носят постоянный характер, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не локализируются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди. Синдром боли в эпигастрии может сочетаться с ППДС.

В свою очередь, о ППДС можно вести речь в тех ситуациях, когда у больного по меньшей мере несколько раз в неделю после

Таблица 5

**Субклассификация доменов *Eucariota* и *Bacteria* на уровне видов**

Домен	Eucariota	Bacteria		
Царство	<i>Animalia</i>	<i>Bacteria</i>		
Тип	<i>Chordata</i>	<i>Firmicutes</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>
Класс	<i>Mammalia</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>
Порядок	<i>Primate</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Actinobacteridae</i>	<i>Bacteroidetes</i>
Семейство	<i>Hominae</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>
Род	<i>Homo</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bacteroides</i>
Вид	<i>Sapiens</i>	<i>Salivarius</i>	<i>Breve</i>	<i>Thetaotamicron</i>
Штамм	–	AH102, AH103, AH105, AH109	79-119	VPI-5482

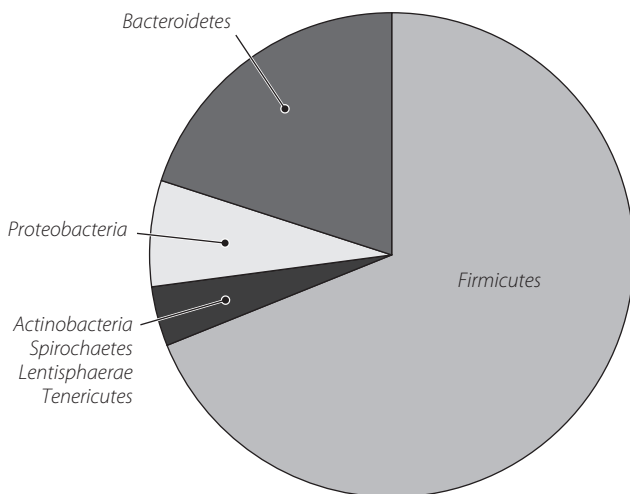
и *Firmicutes*. Другие важные типы кишечной микробиоты представлены типом *Proteobacteria* (включает роды патогенных бактерий *Salmonella*, *Escherichia*, *Shigella*) и типом *Actinobacteria* (включает пробиотический род *Bifidobacterium*) (рис. 2).

**Характеристика кишечного микробиома** начинается с понимания факта, что микробная колонизация человека происходит в момент его рождения и зависит от способа рождения (роды *per vaginam* или посредством кесарева сечения) и последующих горизонтальных контактов с окружающей средой.

Межиндивидуальные умеренно выраженные различия микробиоты возникают на уровне типа, а существенные – на уровне вида и штамма. Двум типам (*Bacteroidetes* и *Firmicutes*) принадлежит 90% видов бактерий в дистальных отделах толстой кишки.

Быстрота диверсификации микробиоты в детстве определяется рационом питания и окружающей средой, в том числе применением антибиотиков. Относительная стабильность микробиоты (с приобретением идиосинкразии к инвазии патогенных видов) достигается у взрослых. У лиц пожилого возраста стабильность микробиоты зависит от физиологического статуса, потребляемого рациона, принимаемых лекарств и имеющихся болезней.

После ротовой полости (где обитает более 200 видов микробов) разнообразие и плотность микробиоты возрастает в дисталь-



**Рис. 2.** Пример индивидуальной микробиоты, классифицированной на уровне типа: доминируют *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*.

ном направлении:  $10^6/\text{г}$  в желудке,  $10^3/\text{г}$  – в проксимальном отделе тонкой кишки;  $10^7/\text{г}$  – в подвздошной кишке;  $10^{12}/\text{г}$  – в толстой кишке. Отношение аэробы/анаэробы обычно выше на поверхности слизистой оболочки кишки, нежели в ее просвете.

Способность микробиоты к восстановлению достаточно велика, но не бесконечна: микробиота стремится восстановить исходный состав после воздействия антибиотиков, однако некоторые штаммы микробов могут исчезать, в особенности после повторных и пролонгированных лекарственных воздействий. Особенно чувствительна к антибиотикотерапии микробиота детей.

На фоне относительного постоянства микробиоты, благодаря ее пластичности и адаптивности наблюдаются постоянные флуктуации микробного метаболизма и состава, зависящие от диеты, других изменений в образе жизни хозяина и от его болезней.

Взаимодействия между хозяином и микробиотой выступают в форме иммунновоспалительного и метаболического каскадов, а также по оси «микробиота–кишка–мозг».

Допуск микробов во внутреннюю среду организма ограничен механизмами, специфическими для тонкой и толстой кишки; мезентериальные лимфатические узлы выполняют функцию привратника и ограничивают доступ микробов в общую иммунную систему.



На животных моделях показано, что трансплантируемая фекальная микробиота переносит реципиенту метаболические фенотипы донора; микробиотический трансплантат вызывает у реципиента «колитогенное» воспаление толстой кишки.

**Пространственное разделение микробов и организма**, а также **ограничение прямого контакта бактерий с поверхностью эпителия** лежат в основе «стерильности» внутренней среды организма.

Тонкая кишка адаптирована для абсорбции нутриентов на всем ее протяжении. Муцин покрывает эпителиоциты одним слоем. Антимикробные факторы, например REGIII $\gamma$ , более эффективны, чем слизистый слой, в отделении микробиоты от кишечного эпителия.

Поверхность слизистой оболочки толстой кишки покрыта толстым слоем муцина. Внутренний, обращенный в просвет слой проницаем для бактерий. Наружный, или пристеночный, слой муцина заселен бактериями. Трансэпителиальная транслокация бактерий ограничивается дендритными клетками, М-клетками и лимфоидными фолликулами подслизистого слоя.

Проникновение бактерий в системную циркуляцию ограничивается мезентериальными лимфатическими узлами, которые одновременно усиливают адаптивный иммунный ответ.

**Возраст хозяина и состав микробиоты** находятся во взаимной связи. Базисная микробиота у новорожденных при трансвагинальных родах включает преимущественно лактат-продуцирующие бактерии влагалища и грудного молока. При родах посредством кесарева сечения микробиота новорожденных состоит преимущественно из бактерий, населяющих кожу.

Взаимодействие с нормальной микробиотой в течение жизни критически важно для формирования иммунных ответов и профилактики последующих иммунно-аллергических заболеваний.

Кишечная микробиота необходима для обучения организма формированию кишечных и системных иммунных ответов. Этот процесс носит возраст-зависимый характер.

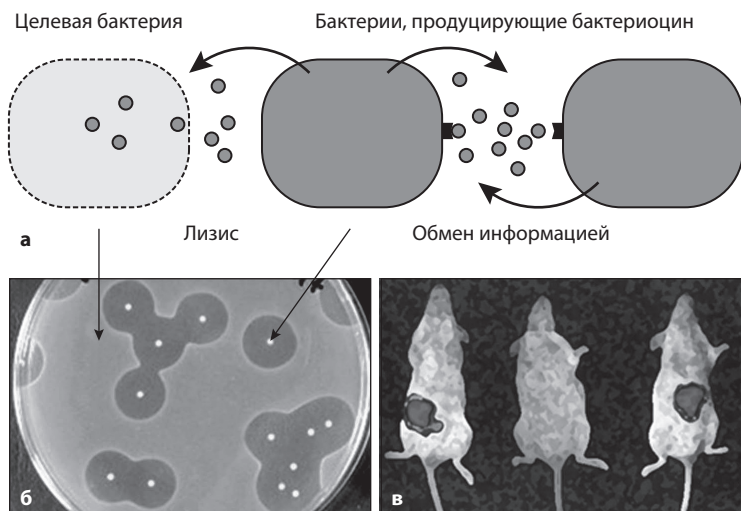
У пожилых лиц микробиота характеризуется большими межиндивидуальными различиями и непостоянством: имеется связь с условиями жизни, диетическими предпочтениями и морбидным статусом.

Диетическая диверсификация у лиц пожилого возраста служит важным фактором поддержания нормальной микрофлоры и здоровья.

**Межмикробная коммуникация** необходима для поддержания межмикробных сигнальных систем и служит для сохранения микробной ниши, препятствия и сопротивления вторгающимся

инфекциям. Важным механизмом межмикробной коммуникации служит кворум-чувствительность, которая позволяет бактериям воспринимать наличие в среде других бактерий. Кворум-чувствительность реализуется посредством кворум-сигнальных молекул, к которым относятся *гомосериновые лактоны* (аутоиндукторы) – ключевые медиаторы грамотрицательных бактерий и *пептиды* – ключевые медиаторы грамположительных бактерий. Кворум-сигнальные молекулы продуцируются одним бактериальным штаммом и воспринимаются другим посредством двухкомпонентной системы сигнальной трансдукции (TCS). TCS индуцирует транскрипцию определенного набора генов.

К кворум-сигнальным антимикробным пептидам относятся *бактериоцины*, осуществляющие передачу сигналов посредством TCS среди бактерий близких штаммов, видов, родов, но лизирующие генетически более отдаленные субстанции (рис. 3).



**Рис. 3.** Межмикробная коммуникация. *а* – многие бактерии продуцируют бактериоцины, которые могут обладать узким или широким спектром действия. *б* – продукция бактериоцинов определяется по появлению зон лизиса целевых микробов вокруг продуцента бактериоцина. *в* – продукция бактериоцина *in vivo* защищает от инфекции. *Слева*: мышь инфицирована *Listeria monocytogenes*. Эта мышь (*в центре*) получила бактериоцин-продуцирующий штамм *Lactobacillus salivarius*. *Справа*: мышь получила тот же штамм *Lactobacillus*, но с выключенными (knocked) бактериоциновыми генами. Очаги инфекции показаны темным цветом.