

Синдром подразненого кишечника: сучасний погляд на епідеміологію, патофізіологію та лікування крізь призму кишкового мікробіому

Н. Б. Губерґріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва^{1,3}

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, ентєральна нервова система, кишкова мікробіота, вісь «мікробіота — кишечник — головний мозок», психобіотики

*«Плаче» мозок, а «сльози»
у серці, шлунку, кишечнику...
В. П. Образцов*

Протягом останніх кількох років у всьому світі відзначається стрімке зростання поширеності синдрому подразненого кишечника (СПК). Згідно зі статистичними даними, середня поширеність СПК у світі невелика і становить 5–10%, але навіть за такої відносно невеликої поширеності тільки в США щорічно реєструється 2,4–3,5 млн звернень по медичну допомогу, обумовлених СПК, що становить 20–40% усіх візитів до гастроентерологів [15, 20].

Епідеміологія СПК в Україні: порівнюючи світові та вітчизняні дані

На жаль, через масштабні бойові дії ми не маємо можливості точно оцінити поширеність СПК в Україні, тому для оцінки цього показника спиратимемося на аналіз світових тенденцій, довоєнні вітчизняні статистичні дані та іноді на наш клінічний досвід.

З одного боку, введення діагностичних Римських критеріїв IV призвело до деякої плутанини у визначенні поширеності цієї функціональної патології: останній статистичний аналіз всесвітньої поширеності СПК, представлений у 2020 р. в авторитетному журналі *Lancet*, констатував, що при застосуванні Римських критеріїв III середня поширеність СПК у всьому світі становить 9,2% (95% довірчий інтервал (ДІ) 7,6–10,8; 53 дослідження, 38 країн, n=395 385), при використанні Римських критеріїв IV цей показник становить лише 3,8% (95% ДІ 3,1–4,5, дані 6 досліджень, 34 країни, n=82 476) [27].

Оцінюючи стан цієї проблеми в нашій країні, слід відштовхуватись від даних одного з перших вітчизняних епідеміологічних досліджень, у якому поширеність СПК в окремих районах західного регіону України оцінена у 9% [2]. За даними іншого, більшого локального неінтервенційного епідеміологічного

дослідження «СПК — контроль», структура СПК у нашій країні в 2019 р. мала такі особливості: на СПК з діареєю страждали 37% хворих, із запором — 25%, змішаний та неklasифікований СПК діагностували у 19% випадків [3]. На підставі наведених даних можна говорити про вихідний помірно-високий рівень поширеності СПК в Україні.

Іншим чинником, що спровокував деяке зростання поширеності СПК, стала пандемія COVID-19: лише у США після завершення пандемії поширеність СПК зросла до 6,1% проти доепідемічного рівня 4,7–5,3% унаслідок супутнього психоемоційного стресу [4]. Таку негативну динаміку підтверджують результати систематичного огляду та метааналізу 12 досліджень (n=3950): у різних країнах поширеність СПК після перенесеного COVID-19 коливається від 3% до 91% і становить у середньому 15% (95% ДІ 0,11–0,20; p=0,0001) [42]. Дані, які нещодавно отримані в дослідженні PRIBS (Prevalence and Risk factors of Irritable Bowel Syndrome), визначають сучасні фактори ризику розвитку СПК. Крім добре відомих детермінант (жіноча стать, куріння, психологічний стрес, хронічна втома), виявлено нові фактори ризику, як-от хронічна коморбідна патологія (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), перенесений COVID-19, аномальний індекс маси тіла (високий або низький), харчовий раціон з високим умістом білків або жирів, вживання напоїв, що містять кофеїн, низька фізична активність [5]. З огляду на зазначену динаміку можна пояснити зростання у нашій країні поширеності СПК у післяпандемічний період.

Ще одним фактором, що значно впливає на епідеміологію СПК, є фінансова незалежність. Згідно з висновками популяційних досліджень, жителі країн

з низьким та середнім рівнем доходів вірогідно частіше страждають на СПК, ніж громадяни держав з високим рівнем доходів; поширеність СПК у країнах із низьким/середнім рівнем доходів становить у середньому 25,2% [5]. Війна та російська агресія зменшили економічний дохід громадян нашої країни, значно скоротивши, а часом навіть повністю знищивши особисті фінансові заощадження українців, створивши умови для значного поширення СПК.

Американський департамент у справах ветеранів війни підкреслює зв'язок СПК із військовими діями та значну поширеність цієї патології серед ветеранів [19]. На думку військових медиків, найбільш схильні до виникнення СПК службовці, які мають травматичний бойовий досвід, які зазнають постійного страху отримати фізичні ушкодження, що знаходяться далеко від рідної домівки і турбуються за своїх рідних [7]. Військові дії також змінили звичайну гендерну структуру СПК. Типовою особливістю СПК є переважне ураження жінок, а не чоловіків (відповідно 12,0 vs 8,6%; відношення шансів (ВШ) 1,46; 95% ДІ 1,33–1,59) [27]; подібна особливість зазначалася у вихідних вітчизняних епідеміологічних дослідженнях [2, 3], але зараз, згідно з нашими клінічними спостереженнями, чоловіки та жінки майже з однаковою частотою страждають на СПК.

Особливо слід зазначити прогресуюче збільшення значення психоемоційного стресу в етіології СПК та зменшення кількості раніше домінуючих випадків постінфекційного СПК. Нині в етіологічній структурі переважає стресіндукований генез захворювання: переважає більшість українців перебуває в хронічному психоемоційному стресі, а 25,9% наших співвітчизників страждають на «імовірний посттравматичний стресовий розлад» [16]. Цю залежність пояснюють дані, отримані за допомогою одного з найточніших статистичних методів обробки інформації, який активно використовується в сучасній медицині, — менделевської рандомізації. Це спосіб тестування причинно-наслідкових зв'язків між модифікованими факторами ризику та показниками здоров'я, соціально-економічними критеріями, що базується на використанні генетичної інформації. В одному з таких досліджень, у якому застосовували повногеномний аналіз взаємозв'язків виникнення великого депресивного розладу (ВДР), встановлено, що генетично обумовлений ВДР підвищує ризик виникнення СПК, а генетично обумовлений СПК, зі свого боку, збільшує ймовірність розвитку ВДР [10]. Також за допомогою менделевської рандомізації доведено, що стрес, тривога, депресія є основними етіологічними факторами СПК (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03–1,08), причому ймовірність виникнення СПК на тлі супутньої тривоги дещо вища (ВШ 1,53; 95% ДІ 1,16–2,03, $p=0,003$), ніж при коморбідній депресії (ВШ 1,31; 95% ДІ 1,05–1,63, $p=0,016$) [13]. Надзвичайну поширеність тривоги та депресії в осіб із СПК підкреслюють результати національного американського дослідження: у когорті госпіталізованих хворих на СПК ($n=1\ 256\ 325$) 38,1% та 27,4% пацієнтів відповідно страждали від тривоги та депресії [36]. Причому поширеність тривоги (38,1% vs 15,1%), депресії (38,1% vs 15,1%),

біполярного розладу (5,22% vs 2,38%), суїцидальних спроб/ідей (3,22% vs 2,38%) та розладів харчової поведінки (0,32% vs 0,08%) була вірогідно вищою серед осіб із СПК порівняно із загальною популяцією ($p<0,001$) [36]. Хворі на СПК мали більш високий ризик виникнення тривоги (ВШ 2,88; 95% ДІ 2,85–2,91; $p<0,001$), депресії (ВШ 2,16; 95% ДІ 2,14–2,19; $p<0,001$) та суїцидальних спроб/думок (ВШ 1,94; 95% ДІ 1,88–2,00; $p<0,001$) порівняно із загальною популяцією. Поєднання СПК з тривогою або депресією супроводжувалося вірогідним збільшенням середньої тривалості стаціонарного лікування, відповідно на 0,48 (95% ДІ 0,43–0,52; $p<0,001$) та 0,52 (95% ДІ 0,06–0,97; $p<0,03$) доби [36].

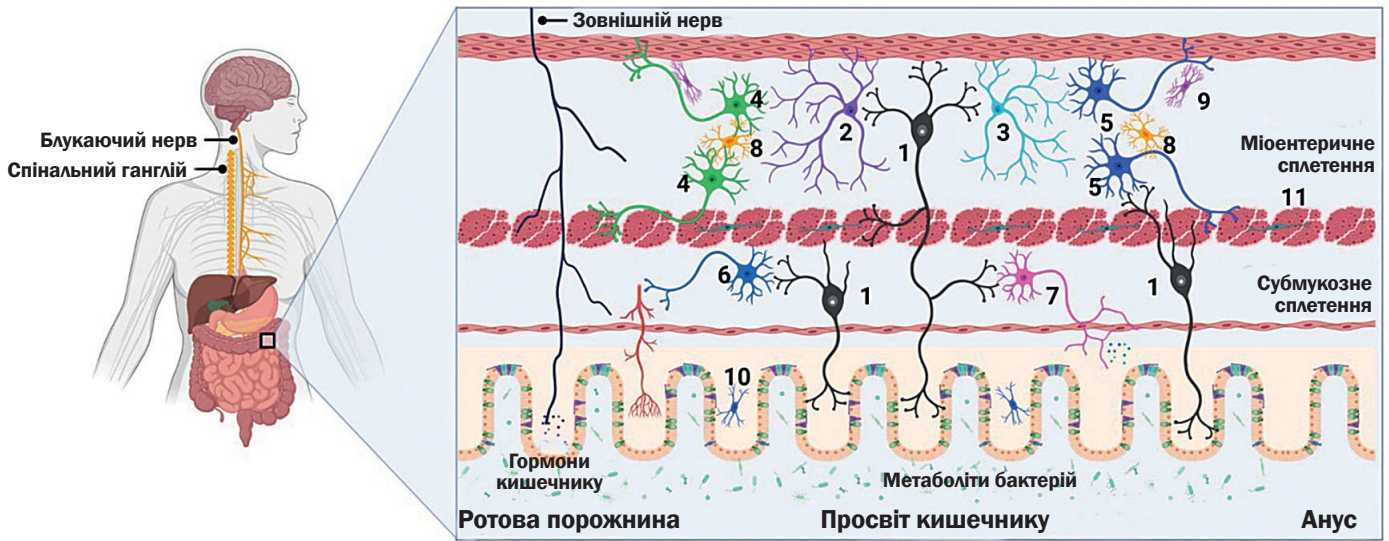
Таким чином, сучасною особливістю СПК у нашій країні є значне зростання поширеності, збільшення частки чоловіків у гендерній структурі патології та переважання психоемоційного фактора у генезі захворювання.

Патофізіологія СПК: від ентєральної нервової системи до осі «кишечник — головний мозок»

Обговорення патофізіології СПК зазвичай починають із розгляду осі «кишечник — головний мозок», але ми хотіли б спочатку нагадати про роль ентєральної нервової системи (ЕНС). Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) має власну нервову систему, представлену ЕНС. Остання локалізована в стінці травної трубки, починаючись у стравоході і сягаючи ануса. ЕНС складається зі складної мережі нейронів і глії, організованих у два сплетення: зовнішнє міжм'язове (ауєрбаховє) сплетення, розташоване між поздовжнім та кільцевим м'язовими шарами, та внутрішнє підслизове (мейссєрєвє) сплетення, локалізоване в підслизовому шарі (рис. 1).

Завдяки сплетенню Ауєрбаха контролюється переважно рухова активність, тоді як сплетення Мейссєра відповідає за секрецію гастроїнтєстинальних гормонів та локальний кровотік. Крім ключових сплетень, ЕНС містить велику кількість нейронів: щільність нейронів у міжм'язовому та підслизовому сплетеннях становить відповідно $21,698\pm 9492$ і $16,367\pm 5655$ нейронів/см² [24], тоді як загальна чисельність ентєральних нейрональних клітин становить 168–500 млн (дані різних авторів) [24, 25], що можна порівняти з кількістю нейронів у спинному мозку. Іншим структурним елементом ЕНС є гліальні клітини, які являють собою морфологічний та функціональний еквівалент астроцитів та мікроглії центральної нервової системи (ЦНС) [40]. Протягом останніх років ставлення до функції ентєральної глії змінилося: сьогодні вважають, що вона не тільки забезпечує нутритивну підтримку кишкових нейронів, але також експресує низку біологічно активних нейромедіаторів, бере участь у регулюванні запальних процесів у кишечнику [40].

Ще однією важливою характеристикою ЕНС є її автономність — здатність функціонувати самостійно, незалежно від зовнішніх нервових впливів. Функції ЕНС надзвичайно різноманітні: вона регулює рухову та секреторну активність ШКТ, забезпечує формування ентєроентєральних рефлексів, синтез гормонів та близько 30 нейромедіаторів, подібних до



Основні типи клітин, що входять до складу ЕНС:

- 1 — підслизовий власний первинний аферентний нейрон;
- 2 — висхідний вставний нейрон;
- 3 — низхідний вставний нейрон;
- 4 — збуджуючий мотонейрон;
- 5 — збуджуючий і гальмівний мотонейрон для циркулярних м'язових і кругових/поздовжніх м'язів;
- 6 — судинозвужувальний нейрон;
- 7 — секретомоторний нейрон;
- 8 — протоплазматична глія I типу;
- 9 — волокниста глія II типу;
- 10 — субепітеліальна глія III типу;
- 11 — внутрішньом'язова глія IV типу

ЕНС також іннервується зовнішніми нервами (блукаючий, спинномозковий)

Рис. 1. Схематичне зображення будови ЕНС [40].

таких ЦНС, бере участь в активації імунної відповіді та контролі локального запалення, опосередковує стан гастроінтестинального епітеліального бар'єра [8, 25]. Завдяки такій високорозвиненій організації ЕНС називають «другим мозком», який тісно співпрацює з симпатичною та парасимпатичною нервовою системою, чуйно реагуючи на їх активуючі/інгібуючі стимули та поставляючи велику кількість важливої інформації в головний мозок. Саме така тісна співпраця між ЕНС та ЦНС, «другим» та «першим мозком», обґрунтовує поняття «вісь «кишечник — головний мозок». Ця вісь має прямий двоспрямований взаємозв'язок, який підкреслює не тільки здатність ЦНС впливати на стан кишечника, але й можливість ЕНС впливати на діяльність головного мозку, зокрема на настрій і поведінку. Порушення функціонування ЕНС створює умови для виникнення різноманітної патології, зокрема СПК (рис. 2); зі свого боку, збої у діяльності ЦНС, що розвиваються на тлі психоемоційного стресу, тривожності, депресії, погіршують роботу ЕНС та сприяють розвитку СПК.

Вісь «мікробіота — кишечник — головний мозок» та психобіотики

Продовжуючи нашу розповідь, ми спеціально зробимо типове обмеження, до якого вдаються з метою полегшення розуміння та сприйняття реакцій, що відбуваються: спростимо склад кишкової мікробіоти (КМ) тільки до бактерій, уникаючи розгляду впливу вірусної та грибової мікробіоти, археїв та найпростіших. Вплив осі «кишечник — головний мозок» простежується у різних фізіологічних процесах, зокрема це насичення, споживання їжі, гомеостаз вітамінів, жирового та фосфорно-кальцієвого обміну, регуляція рівня глюкози та секреції інсуліну [28].

Функції КМ можна умовно класифікувати на метаболічну, трофічну та захисну. Метаболічна функція здійснюється шляхом розкладання неперетравлених

залишків їжі та вироблення вітамінів групи В, фолієвої кислоти, вітаміну К [37]. Трофічна функція КМ включає контроль щільності міжклітинних контактів, тобто «герметичності» кишкового епітелію завдяки участі у процесах, пов'язаних із дозріванням та обміном ентероцитів, а також контроль моторної активності ШКТ [37]. Захисну функцію КМ пов'язують з її здатністю синтезувати антагоністичні сполуки, як-от коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), бактеріоцини та органічні кислоти, які пригнічують ріст патогенів, перешкоджають колонізації умовно-патогенних мікроорганізмів, сприяють реакціям імунного захисту [12].



Рис. 2. Спектр патологій ШКТ, асоційований із порушенням регуляції ЕНС [25].

Останнім часом з'являється все більше доказових даних, які демонструють здатність КМ впливати на формування нейронних мереж ЕНС, зв'язків між ЕНС та ЦНС [37]. Кожна зміна складу КМ, тим більше дисбіоз, призводить до синтезу ліпополісахаридів, що активують запальні реакції та утворення прозапальних цитокінів. Вироблені цитокіни надсилають сигнали до блукаючого нерва, потім сигнали доставляються до головного мозку, зумовлюючи виникнення відповідних поведінкових реакцій [33]. Таким чином, завдяки оптимальній роботі КМ розвивається взаємне партнерство між кишечником та головним мозком, яке працює через мережу ЕНС, блукаючого нерва, головного мозку та двосторонній зв'язок між цими утвореннями. Саме тому ставлення до концепції «кишечник — головний мозок» було переглянуто із внесенням вагомого доповнення, завдяки чому зараз вона має вигляд «мікробіота — кишечник — головний мозок», що наголошує на особливій ролі КМ у підтримці здоров'я людини та регулюванні важливих фізіологічних функцій: метаболізму, травлення, імунітету, стресових реакцій [12, 25].

Переконливі докази впливу КМ на активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі отримані у кількох експериментальних дослідженнях. В одному з них використовували мишей, яких вирощували в стерильних умовах з метою отримання тварин з повною відсутністю КМ, або утримували в умовах відсутності лише вибраних патогенних бактерій [34]. Виявилось, що миші, повністю позбавлені мікроорганізмів, були максимально чутливі до стресу: рівень адренкортикотропного гормону, кортикостерону після дії стресового фактора був значно вищим, ніж у тварин із частково збереженою КМ та звичайних мишей [34].

Крім цього, рівень експресії нейротрофічного фактора головного мозку в корі та гіпокампі у безмікробних мишей значно знижувався порівняно з іншими тваринами. Таким чином, в умовах відсутності КМ різко зменшувався вміст нейротрофіну, що відповідає за проліферацію та виживання холінергічних, серотонінергічних та дофамінергічних нейронів, що асоціювалося зі зниженням пластичності нейронів та порушенням утворення нейронів,

зниженням когнітивних функцій. Цікаво, що надзвичайна реакція на стрес у безмікробних тварин нівелювалася шляхом бактеріальної реколонізації: для заселення кишечника використовували *Bifidobacterium infantis* [34].

Така здатність бактерій впливати на стан ЕНС і ЦНС, позитивно впливати на психічне здоров'я сьогодні ретельно досліджується, а живі мікроорганізми, що опосередковують цю дію, отримали назву психобіотиків [11, 12, 25]. Психобіотики здатні продукувати або посилювати вироблення КЛЖК, нейромедіаторів, гормонів, ентероендокринних та протизапальних цитокінів, поліпшуючи функціональний стан ЦНС шляхом синтезу нейромедіаторів: адреналіну, норадреналіну, серотоніну, дофаміну, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), ацетилхоліну (табл. 1).

Таблиця 1. Представники КМ, здатні синтезувати нейротрансмітери [11, 23, 25, 29]

Види/родини	Нейромедіатор
<i>Bacillus, Escherichia, Saccharomyces</i>	Серотонін, норадреналін
<i>Candida, Bacillus, штами Escherichia, Enterococcus, Streptococcus</i>	Дофамін, норадреналін, серотонін
<i>Streptococcus, Achromobacter xylosoxidans, Lactococcus, Lactobacillus, Escherichia, Enterococcus, Candida</i>	Серотонін
<i>Lactobacillaceae</i>	Ацетилхолін
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Триптофан
<i>Bifidobacterium, Lactobacillaceae</i>	ГАМК

ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором, який допомагає регулювати сон, пам'ять, рухову активність, розслаблення м'язів та діє як протизапальний засіб. Нестача ГАМК («гормону щастя») асоційована з розвитком тривоги, депресії, аутизму, нападів паніки, епілепсії, хвороби Паркінсона, головного болю, хвороби Хантінгтона, когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера [29]. Серотонін є одним із метаболітів незамінної амінокислоти триптофану; як гальмівний нейромедіатор він допомагає регулювати сон, апетит, пам'ять, температуру тіла, емоційний стан, поведінку, моторику кишечника, секрецію рідини слизовою оболонкою кишечника і скорочення м'язів [29]. Дефіцит серотоніну вважається одним із факторів, що викликають схильність до порушення цілісності міжклітинних контактів між ентероцитами, вісцеральної гіперчутливості, СПК [29].

Відносно нещодавно описаний один із можливих механізмів, завдяки яким психобіотики здійснюють свій вплив на ЕНС та ЦНС у межах осі «мікробіота — кишечник — головний мозок». Припускають, що психобіотики синтезують бактеріальні позаклітинні мікровезикули (БПМВ) (рис. 4), які можуть всмоктуватись із ШКТ, проникати в головний мозок, доставляючи в ЦНС свій внутрішньоклітинний вміст. Згідно з цією гіпотезою, будь-які психобіотичні бактерії, як грампозитивні, так і грамнегативні, утворюють БПМВ [6]. БПМВ є сферичними органелами



Рис. 3. Вплив КМ на розвиток головного мозку: зміни нейрогенезу у безмікробних мишей [34].

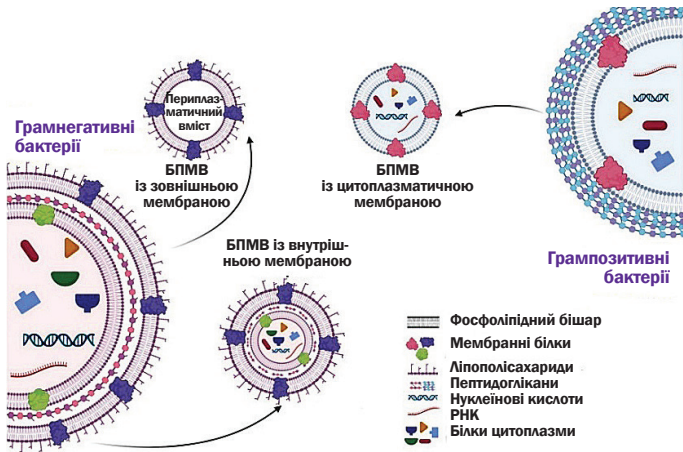


Рис. 4. Біогенез та характеристики, вміст БПМВ [6].

з бішаровою мембраною, які відокремлюються від мембран бактерій і мають діаметр усього 20–400 нм [6]. БПМВ можуть містити різні «вантажі»: ліпополісахариди, патоген-асоційовані молекулярні патерни (РАМР), ДНК, РНК, сигнальні молекули, білки, ферменти, токсини. БПМВ також експресують різні білки на своїй зовнішній мембрані, аналогічні білкам, що експресуються на поверхні бактерії, яка їх утворює та скидає [6]. Структура та вміст БПМВ відрізняються залежно від вихідної бактеріальної клітини, а також впливу внутрішнього середовища, що також визначає фармакологічний ефект, який матимуть мікровезикули [6]. Точний механізм, за допомогою якого бактерії сортують вміст мікровезикули, поки залишається неясним.

Грамнегативні бактерії утворюють БПМВ із подвійною зовнішньо-внутрішньою мембраною

шляхом випинання мембрани живих бактеріальних клітин, при цьому формуються «класичні» мікровезикули, а ендолізін-індукований лізис призводить до загибелі вихідної бактерії. При цьому утворюються два типи мікровезикул: перші мають подвійну мембрану, оскільки містять фрагменти зовнішньої та внутрішньої клітинної мембрани батьківських бактерій, мікровезикули другого типу містять лише фрагменти зовнішньої мембрани бактерій, мають один шар та переважно периплазматичний вміст материнської клітини. Механізм біогенезу БПМВ у грампозитивних бактерій дещо інший: мікровезикули формуються завдяки селективній деградації пептидоглікану клітинної стінки в результаті «баблінгу» — процесу, при якому материнська бактеріальна клітина вибухає і гине з утворенням мікровезикул.

БПМВ, сформовані психобіотиками, транспортуються по ЕНС, перетинають гематоенцефалічний бар'єр і надходять у головний мозок (рис. 5) [6]. Вважається, що БПМВ психобіотиків, регулюючи епігенетичні фактори, посилюють експресію нейротрофічних молекул, поліпшують серотонінергічну нейротрансмісію і, ймовірно, забезпечують астроцити гліколітичними ферментами, що сприяє розвитку нейропротекторних механізмів [6]. Саме у такий спосіб, завдяки впливу БПМВ, нині пояснюють поліпшення пластичності нейронів, а також нейропротекторну та антидепресивну дію психобіотиків.

Основний шлях транспортування БПМВ полягає у прямому перетині гематоенцефалічного бар'єра; інші шляхи включають транспорт блукаючого нерва і міграцію лейкоцитів. БПМВ, синтезовані психобіотиками, мають антидепресивну дію, опосередковану

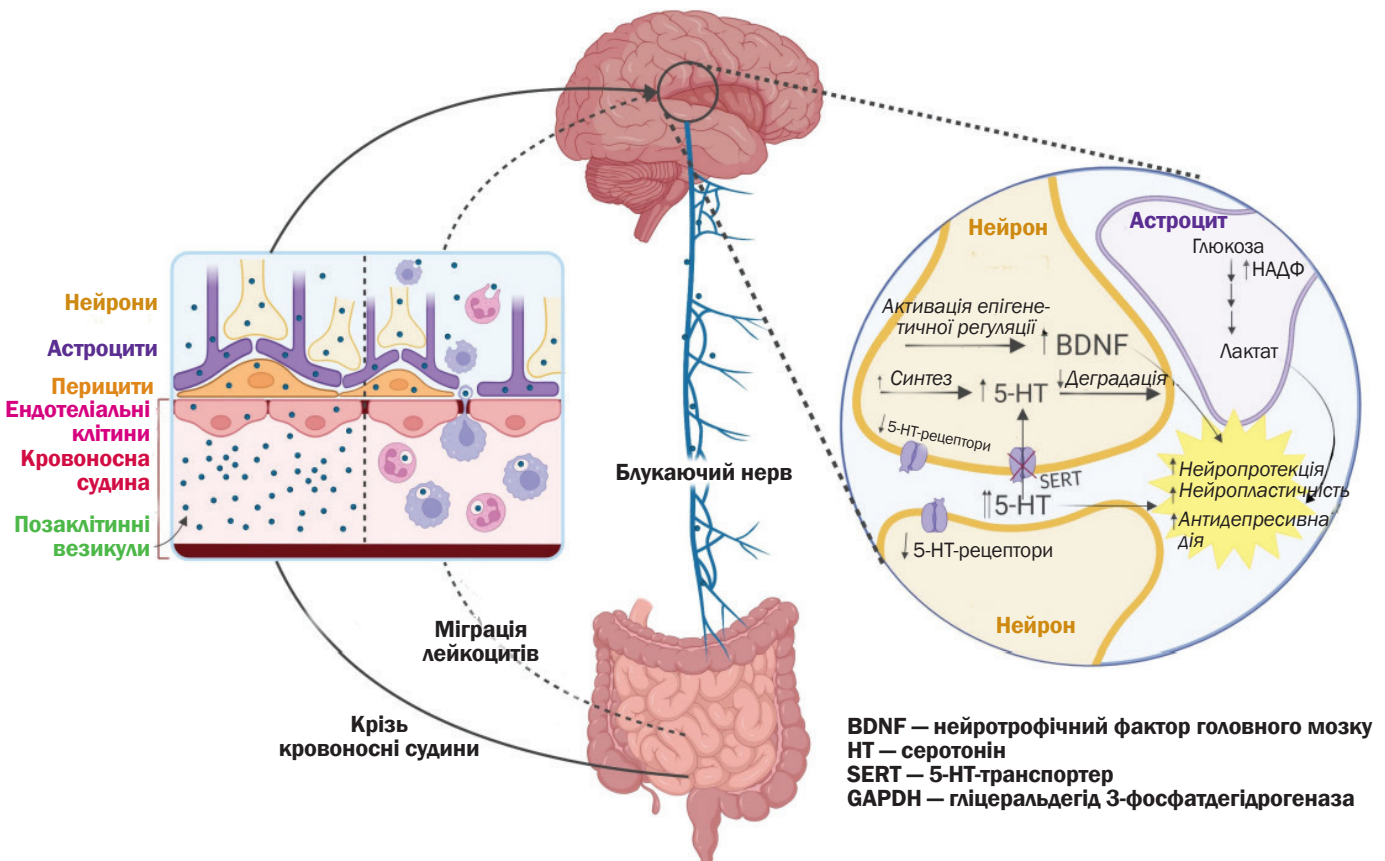


Рис. 5. Шляхи поширення та дія БПМВ на головний мозок [6].

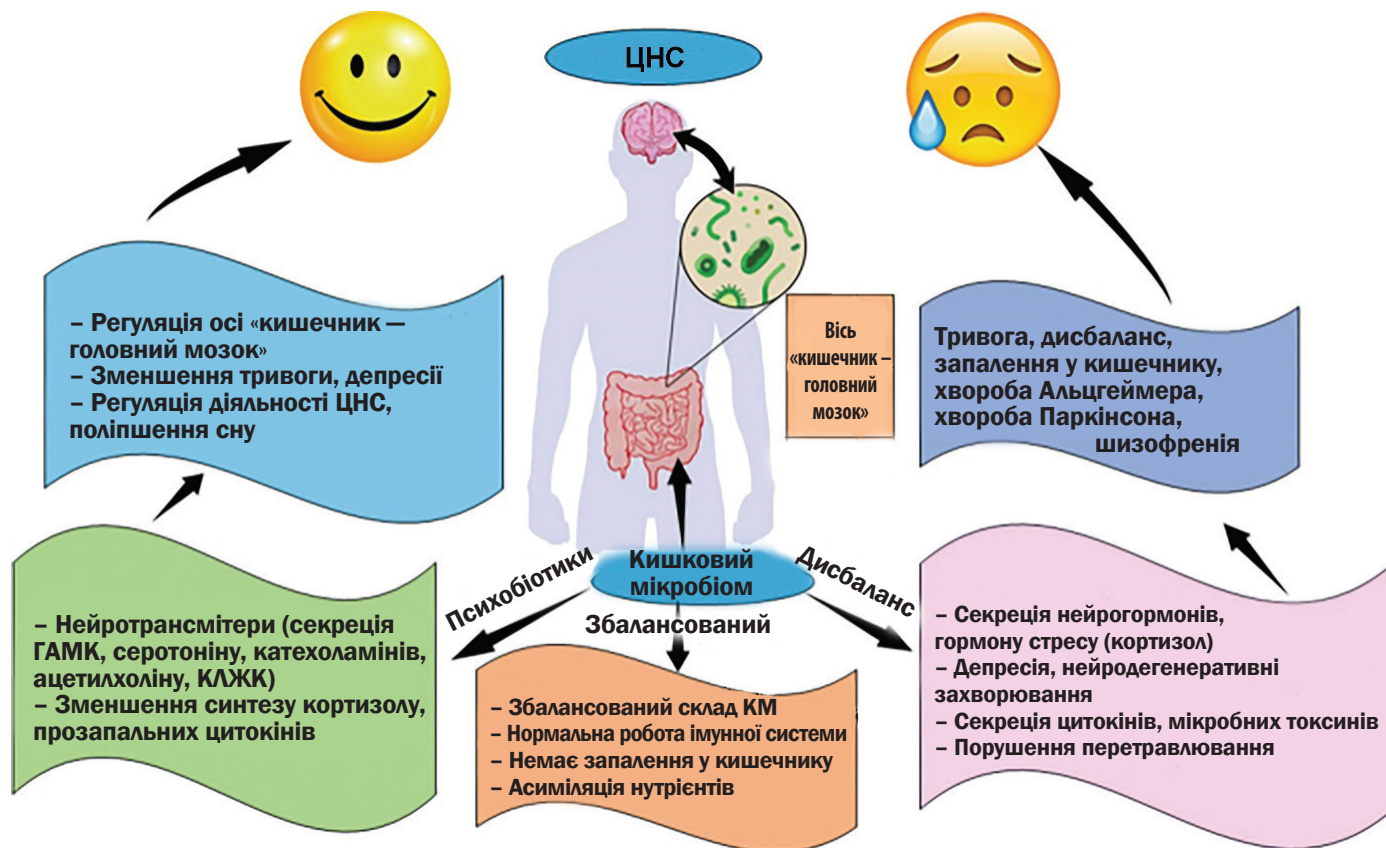


Рис. 6. Вплив психобіотиків на ЦНС [11].

епігенетичною регуляцією нейротрофічних факторів (BDNF), модуляцією експресії серотонінергічної системи, підтримкою астроцитів за допомогою гліколітичних ферментів (гліцеральдегід 3-фосфатдегідрогеназа).

Завдяки таким особливостям психобіотики здатні регулювати емоційний стан людини, захищати від розвитку тривожності, депресії та навіть деяких дегенеративних захворювань (хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера) (рис. 6).

Вплив ЦНС на КМ та виникнення СПК

Головний мозок справляє ключовий вплив на стан ШКТ, оскільки ЦНС незалежно та опосередковано впливає на ЕНС, гастроінтестинальну моторику, секрецію ферментів, склад КМ [11, 12, 25]. Доведено, що стресові подразники здатні вплинути на КМ через аферентні шляхи ЕНС та змінити не лише її склад, але й функціональну активність. Хронічний стрес вважається вагомою причиною виникнення суттєвих змін у складі КМ, розвитку дисбіозу кишечника, а також порушення цілісності кишкового бар'єра, збільшення проникності бактеріальних патогенів та зниження захисної функції кишкового бар'єра [12, 14, 25]. Такі зміни відбуваються одночасно з порушенням перистальтики кишечника, змінами шлунково-кишкової секреції, зниженням регенерації слизової оболонки. Стресіндукована зміна КМ проявляється у вигляді дисбактеріозу, зокрема зменшення популяції корисних пробіотичних бактерій, як-от штами *Lactobacillaceae* та *Bifidobacterium*, що сприяє зростанню чисельності потенційних патогенів (рис. 7) [12, 25].

На тлі хронічного стресу та дисбіозу зменшується кількість КЛЖК, необхідних для дозрівання та

функціонування мікроглії, та метаболітів триптофану, які підтримують роботу астроцитів, що замикає хибне коло та посилює нейрозапалення і знижує нейропластичність (рис. 7).

Сучасні погляди на патогенез СПК, крім впливу стресу, тривоги, депресії, факторів зовнішнього середовища, активації імунної системи, порушення проникності кишкового бар'єра, базуються на взаємодії КМ із ЦНС через вісь «мікробіота – кишечник – головний мозок» завдяки синтезу жовчних кислот, нейромедіаторів, КЛЖК та інших сигнальних факторів [31]. Доведено, що на тлі хронічного стресу відбувається кілька ключових взаємодій: стимуляція симпатичної нервової системи, пригнічення активності блукаючого нерва створюють умови для виникнення дисбіозу, хронічного неінтенсивного запалення у слизовій оболонці кишечника, зміни вісцеральної гіперчутливості та моторної активності кишечника [14]. На рис. 8 наведено сучасний погляд на патогенез СПК з урахуванням впливу КМ, факторів зовнішнього середовища, дієти, впливу антибіотиків та психологічного стану, зокрема депресії, тривоги [31].

Психобіотики в лікуванні СПК

Одночасно зі зміною уявлень про виникнення СПК відбулася модифікація терапевтичних підходів із виділенням ключової ланки терапії у вигляді призначення пробіотиків, точніше психобіотиків. Ефективність їх застосування оцінювалася в численних клінічних та рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), завдяки чому натеper накопичено великий клінічний досвід, який ретельно проаналізовано та узагальнено у метааналізах, що характеризуються максимальною доказовістю. Слід зазначити, що лише за 2023 р. в електронній базі даних PubMed

Центральна нервова система

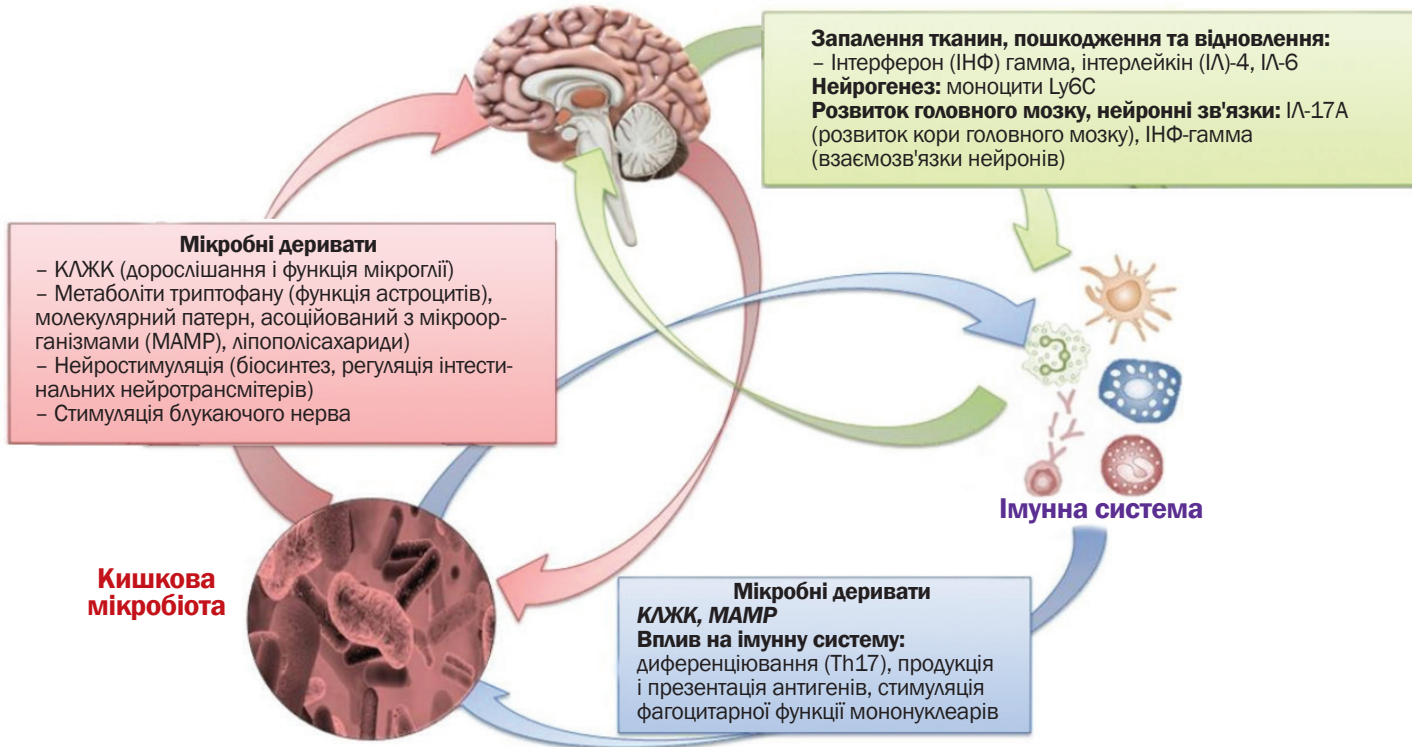


Рис. 7. Взаємозв'язки між КМ, ЦНС та периферичною імунною системою [25].

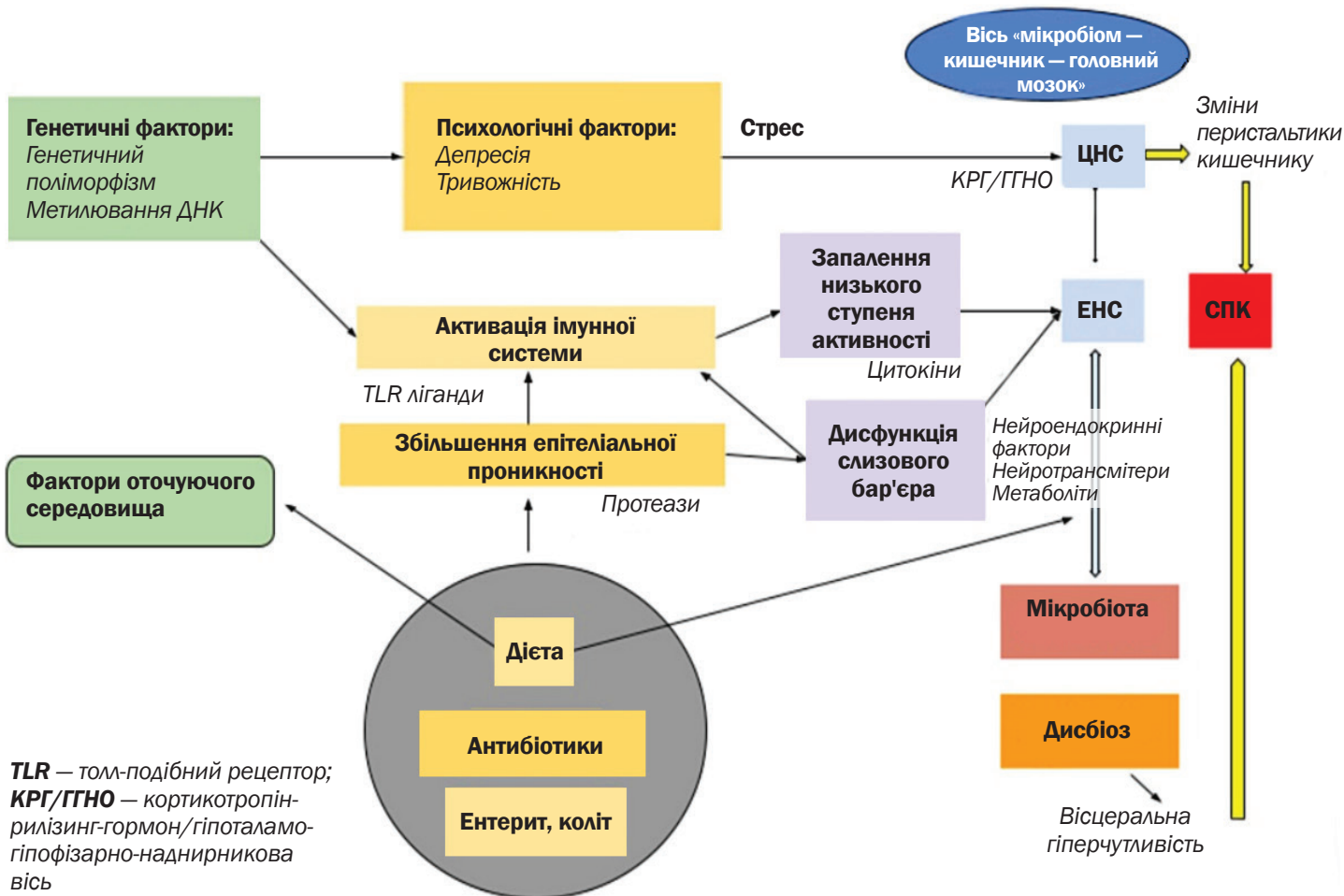


Рис. 8. Сучасна модель патогенезу СПК [31].

опубліковано 6 метааналізів та систематичних оглядів, у яких розглядалася ефективність пробіотиків у лікуванні СПК. Тому для обговорення цієї проблеми ми можемо використовувати відомості, отримані у цих роботах.

Метааналіз 52 досліджень, у якому взяли участь хворі на СПК (n=6289), довів, що призначення пробіотиків сприяє збільшенню ймовірності відповіді на призначене лікування (відносний ризик (ВР) 1,64; p<0,00001), а також ймовірності суб'єктивного поліпшення самопочуття (ВР 1,50; p=0,0002), зменшення абдомінального болю (ВР 1,69; p<0,00001) [46]. Найбільш ефективно нівелюють прояви СПК комбіновані пробіотики (ВР 1,41; p=0,0001), біфідобактерії (ВР 1,76; p<0,00001), лактобактерії (ВР 1,97; p=0,0004) та сахароміцети (ВР 1,31; p=0,0004). Призначення комбінованих пробіотиків (ВР 1,31; p=0,005), лактобактерій (ВР 2,22; p=0,04) та біфідобактерій (ВР 1,62; p<0,0001) додатково сприяє суб'єктивному поліпшенню самопочуття хворих на СПК [46]. Автори метааналізу звертають увагу фахівців на дуже важливі клінічні параметри: ефективність пробіотиків у лікуванні СПК зростає за умови застосування достатньої дози бактерій – $\geq 10^9$ КУО/добу (ВР 1,662; p<0,0001), а статистично вірогідний клінічний ефект при правильному виборі пробіотичної формули досягається вже через 4 тижні прийому пробіотиків (ВР 1,72; p<0,00001) [46].

У низці різних метааналізів, опублікованих протягом 2020–2023 рр., доведено, що застосування пробіотиків сприяє поліпшенню стану хворих на СПК: полегшує нівелювання основних проявів СПК [17], зокрема зменшує абдомінальний біль, здуття живота [17, 22, 38, 41], прискорює кишковий транзит [43], сприяє підвищенню частоти випорожнень [39, 43] та поліпшенню їх консистенції [30, 43].

Значна увага приділяється ідентифікації найбільш ефективних штамів пробіотиків/психобіотиків, а також вирішенню питання про те, яким пробіотичним препаратом (моно- або полікомпонентним) слід надавати перевагу. Декілька метааналізів розглядали доцільність та ефективність застосування багатокомпонентних пробіотиків: вони навели переконливі докази, що багатокомпонентні пробіотики здатні ефективно зменшувати ознаки СПК, нівелювати абдомінальний біль (ВР -0,25; 95% ДІ від -0,36 до -0,14; p<0,00001), здуття живота (ВР -0,15; 95% ДІ від -0,27 до -0,03; p=0,01) [26]. Ці дані підтвердили автори іншого метааналізу, констатувавши результативність певних пробіотичних комбінацій [35]. З отриманих даних сформульовано висновок про доцільність використання у лікуванні СПК саме багатокомпонентних пробіотиків [26, 35].

Окремо слід розглянути результати великого метааналізу 104 клінічних досліджень, у якому наводилася якісна та кількісна оцінка даних за допомогою багатофакторного аналізу. У цій роботі визначено найефективніші пробіотичні штами в нівелюванні ознак СПК: ними виявилися *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus* та *B. animalis subsp. Lactis* [9]. Пробиотичні композиції на основі *L. rhamnosus* та *L. acidophilus* мали найвищу ефективність, максимально результативно

поліпшуючи якість життя, зменшуючи здуття живота та абдомінальний біль (рис. 9) [9].

Наведені сильні сторони комбінацій пробіотиків: на осі ОУ зазначено кількість балів, отриману сумішшю пробіотиків у вигляді відсоткового зменшення кожного патологічного симптому або відсотку поліпшення якості життя, ефективності терапії.

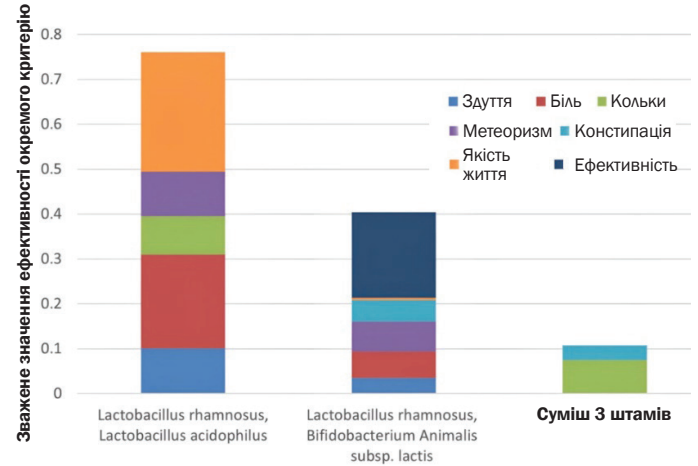


Рис. 9. Переваги застосування деяких штамів при лікуванні СПК [9].

В іншому метааналізі 81 РКД (n=9253) підтверджена висока ефективність *L. acidophilus* у зменшенні тяжкості СПК порівняно з плацебо, а також продемонстрована здатність *Bacillus coagulans* MTCC 5856 і *B. coagulans Unique IS2 co5a5 cerevisia* CNCM поліпшувати форму калових мас згідно з Бристольською шкалою при СПК з діареєю [45]. Ще один метааналіз наводить дані щодо відносно високої результативності комбінованих пробіотиків, особливо якщо в їх складі наявні лактобактерії (ВР 1,74; 95% ДІ 1,22–2,48) і біфідобактерії (ВР 1,76; 95% ДІ 1,01–3,07) [44].

З'явилися також вагомі докази, що пояснюють результативність психобіотиків на молекулярному рівні: нещодавно опублікований метааналіз 20 досліджень констатував, що застосування пробіотиків у хворих із супутньою депресією сприяє збільшенню концентрації нейротрофічного фактора головного мозку (стандартизована середня різниця (ССР) 0,37; 95% ДІ 0,07–0,68; p=0,02) та оксиду азоту (ССР 0,97; 95% ДІ 0,58–1,36, p=0,0001), зниженню рівня С-реактивного білка (ССР -0,47; 95% ДІ 0,75... -0,19; p=0,001) [32].

Всесвітня настанова WGO та мультиштамний пробіотик Лактіале® Мульти

У 2023 р. медичному співтовариству представлена оновлена настанова Всесвітньої гастроентерологічної організації (World Gastroenterology Organisation, WGO), у якій наведено нові дані про ефективність різних пробіотичних штамів у лікуванні різних гастроентерологічних захворювань, зокрема СПК [18]. Експерти WGO значно розширили список пробіотиків із переконливою доказовою базою. На сьогодні для лікування СПК рекомендовані різні штами лактобактерій (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, штам *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), біфідобактерій (*B. bifidum. longum*),

палички (*Bacillus coagulans*), сахароміцети (*Saccharomyces boulardii*, *Sac. cerevisiae*), а також *Streptococcus thermophilus*, *Escherichia coli* як монопробіотичних препаратів, а також у складі комбінованих пробіотичних сумішей [18].

Вказана оновлена настанова WGO (2023) цікава ще одним фактом: у ній наводяться дані про ефективність мультиштамного пробіотика Bio-Kult® [18] компанії ADM Protexin Ltd. (в Україні представлений під торговою назвою Лактіале® Мульти, АТ «Фармак») [1]. Спочатку пробіотик Bio-Kult® був синтезований англійською компанією Probiotics International Ltd. і пройшов усі доклінічні та клінічні випробування, підтвердив свою ефективність та безпеку в лікуванні СПК та успішно використовувався на практиці. Надалі право на його промотування придбала компанія «Фармак», випустивши на вітчизняний фармацевтичний ринок препарат Лактіале® Мульти. Склад Лактіале® Мульти повністю ідентичний пробіотику Bio-Kult®: український пробіотик має такий самий склад основних компонентів, представлений 14 штамами пробіотичних бактерій: *Bacillus subtilis*, біфідобактеріями (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*), лактобактеріями (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), а також *Lactococcus lactis* та *Streptococcus thermophilus* [1]. Слід зазначити, що до складу Лактіале® Мульти входять штами, що продемонстрували найбільшу ефективність у лікуванні СПК: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* [9, 45], а також пробіотики, рекомендовані WGO для корекції цієї патології (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Str. thermophilus*) [18].

Багатокомпонентний склад Лактіале® Мульти, у якому домінують лакто- та біфідобактерії, дозволяє очікувати на наявність у препараті здатності нормалізувати роботу ЕНС та ЦНС завдяки штамам, що сприяють синтезу таких нейромедіаторів, як серотонін та норадреналін (*Bacillus subtilis*), дофамін, норадреналін (*Str. thermophilus*), ГАМК, триптофан (біфідо- та лактобактерії; табл. 1), а також класифікувати його як психобіотик. Крім того, у кожній капсулі Лактіале® Мульти міститься сумарна доза $2,0 \times 10^9$ КУО пробіотичних мікроорганізмів, що забезпечує загальну добову дозу $4,0 \times 10^9$ КУО [1], яка, на думку експертів WGO, є необхідною для ефективного нівелювання симптоматики СПК [18].

Наведемо результати нещодавно опублікованого РКД, у якому аналізувалася ефективність та безпека прототипу Лактіале® Мульти у лікуванні СПК [21]. Згідно з дизайном цього РКД, у випробуванні взяли участь хворі на СПК з переважанням діареї (діагноз встановлювали згідно з Римськими критеріями III) віком 18–55 років ($n=380$), яких рандомізували для прийому мультиштамного пробіотика (2 капсули 2 рази на добу; $n=181$) або плацебо ($n=179$) протягом 16 тижнів [21]. Як первинну кінцеву точку використовували динаміку тяжкості захворювання, яку оцінювали за допомогою опитувальника IBS-Severity Scoring System (IBS-SSS), а також опитувальника IBS-QoL, використаного для аналізу якості життя пацієнтів. Доведено, що прийом прототипу Лактіале®

Мульти сприяв вірогідному зменшенню вираженості абдомінального болю згідно зі шкалою IBS-SSS порівняно з плацебо (відповідно 69% vs 47%; $p<0,001$; рис. 10). Частка пацієнтів, які оцінювали свої симптоми як помірні та тяжкі, знизилася зі 100% на початку дослідження до 14% у групі пробіотика; цей показник у групі плацебо становив 48% ($p<0,001$).

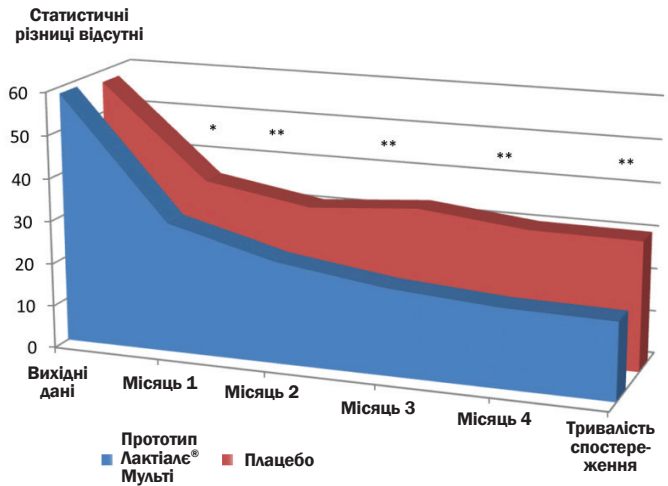


Рис. 10. Ефективність прототипу Лактіале® Мульти у нівелюванні абдомінального болю згідно зі шкалою IBS-SSS [21]. Примітки: * — $p=0,002$; ** — $p<0,001$.

Застосування мультипробіотика сприяло зменшенню кількості дефекацій в основній групі порівняно з плацебо ($p<0,05$). Крім полегшення симптомів, застосування мультиштамного пробіотика компанії ADM Protexin Ltd. Лактіале® Мульти АТ «Фармак» сприяло поліпшенню якості життя і таких параметрів опитувальника IBS-QoL, як соціальні реакції, взаємини, уникнення їжі, дисфорія, сексуальна дисфункція, неспокій щодо стану здоров'я (у всіх випадках $p<0,05$) [21]. Терапія мультипробіотиком добре переносилася і не викликала будь-яких серйозних побічних дій.

Таким чином, Лактіале® Мульти можна вважати психобіотиком, ефективність та безпека якого в лікуванні СПК доведена в РКД [18], а доцільність його застосування у лікуванні СПК підтримана експертами WGO [18].

Висновки

СПК є функціональною патологією, поширеність якої останнім часом значно збільшилася в нашій країні, що супроводжується зростанням кількості хворих чоловічої статі та переважанням психоемоційного фактора в генезі захворювання. Виникнення СПК є результатом дисфункції двоспрямованого шляху, відомого як вісь «пробіотики — кишечник — головний мозок». Мікробні спільноти, що населяють кишечник, беруть активну участь у забезпеченні гастроінтестинального здоров'я, а також у формуванні та підтримці психічного здоров'я. Одним з ключових факторів, що визначають успішне функціонування осі «пробіотики — кишечник — головний мозок», є пробіотики, зокрема психобіотики, що синтезують низку нейротрансмітерів і нейромедіаторів. Деякі пробіотичні штами/суміші одночасно надають позитивний вплив на стан ЕНС та ЦНС,

нівелюючи ознаки СПК та зменшуючи стрес, трижовність, депресію, поліпшуючи когнітивні функції та сон. Пробиотик Лактіале® Мульти з доведеною ефективністю та безпекою містить 14 пробіотичних штамів, які сприяють поліпшенню стану хворих на СПК, зменшенню абдомінального болю та поліпшенню якості життя пацієнтів. Пробиотик Лактіале®

Література:

1. Лактіале-Мульти. Інструкція. URL: <https://tabletki.ua/Лактіале-Мульти/1025488/> (дата звернення: 03.01.2024).
2. Нагурна Я. В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України. *СГ*. 2014. № 3 (77). С. 27–31.
3. Скрипник І. М., Криворучко І. Г., Гопко О. Ф. Вплив *Bifidobacterium infantis* 35624 на клінічний перебіг синдрому подразненого кишечника залежно від фенотипу: результати локального неінтервенційного проспективного епідеміологічного дослідження «СПК-Контроль». *СГ*. 2020. № 4 (113). С. 13–21.
4. Almario C. V., Sharabi E., Chey W., Lauzon M., Higgins C. S., Spiegel B. M. Prevalence and burden of illness of Rome IV irritable bowel syndrome in the United States: Results from a nationwide cross-sectional study. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No 6. P. 1475–1487.
5. Arnaout A. Y., Nerabani Y., Douba Z., Kassem L. H., Arnaout K., Shabouk M. B., Zayat H., Mayo W., Bezo Y., Arnaout I., Yousef A. The prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome (PRIBS study) among adults in low- and middle-income countries: A multicenter cross-sectional study. *Health Sci. Rep.* 2023. Vol. 6, No 10. P. e1592.
6. Bleibel L., Dziomba S., Waleron K., Kowalczyk E., Karbownik M. S. Deciphering psychobiotics' mechanism of action: bacterial extracellular vesicles in the spotlight. *Front. Microbiol.* 2023. Vol. 14. P. 1211447.
7. Bolen B. Irritable Bowel Syndrome in U.S. Veterans, 2023. URL: <https://www.verywellhealth.com/ibs-in-veterans-1944720> (Last accessed: 03.01.2024).
8. Bubeck M., Becker C., Patankar J. Guardians of the gut: influence of the enteric nervous system on the intestinal epithelial barrier. *Front. Med (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. P. 1228938.
9. Ceccherini C., Daniotti S., Bearzi C., Re I. Evaluating the efficacy of probiotics in treatment using a systematic review of clinical trials and multi-criteria decision analysis. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 13. P. 2689.
10. Chen D., Zhang Y., Huang T., Jia J. Depression and risk of gastrointestinal disorders: a comprehensive two-sample Mendelian randomization study of European ancestry. *Psychol. Med.* 2023. P. 1–13.
11. Choudhary S., Shanu K., Devi S. Psychobiotics as an Emerging Category of Probiotic Products. In: Kothari V., Kumar P., Ray S. (eds.). *Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics*. Singapore: Springer, 2023. P. 361–391.
12. Dahiya D., Nigam P. Biotherapy using probiotics as therapeutic agents to restore the gut microbiota to relieve gastrointestinal tract inflammation, IBD, IBS and prevent induction of cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No 6. P. 5748.
13. Diao Z., Xu W., Guo D., Zhang J., Zhang R., Liu F., Hu Y., Ma Y. Causal association between psycho-psychological factors, such as stress, anxiety, depression, and irritable bowel syndrome: Mendelian randomization. *Medicine (Baltimore)*. 2023. Vol. 102, No 34. P. e34802.
14. Dudzińska E., Grabrucker A., Kwiatkowski P., Sitarz R., Sienkiewicz M. the importance of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome-plant metabolites in IBS treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. Vol. 16, No 10. P. 1405.
15. Facts about IBS. URL: <https://aboutibs.org/what-is-ibs/facts-about-ibs/#:~:text=Facts%20about%20IBS,older%20adults%20suffer%20as%20well> (Last accessed: 03.01.2024).
16. Fossey M., Serdyuk A., Markovska A. Ukraine war: conflict-related PTSD is putting strain on an already underfunded mental health system, 2023. URL: <https://theconversation.com/ukraine-war-conflict-related-ptsd-is-putting-strain-on-an-already-underfunded-mental-health-system-199629> (Last accessed: 03.01.2024).
17. Goodoory V. C., Khasawneh M., Black C., Quigley E. M., Moayyedi P., Ford A. C. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No 5. P. 1206–1218.
18. Guarner F., Sanders M. E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera C., Karakan T., Merenstein D., Piscoya A., Ramakrishna B., Salminen S. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization, February 2023. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf> (Last accessed: 03.01.2024).
19. Irritable Bowel Syndrome. War Related Illness and Injury Study Center. URL: <https://www.warrelatedillness.va.gov/warrelatedillness/education/healthconditions/irritable-bowel-syndrome.asp> (Last accessed: 03.01.2024).
20. IBS Facts and Statistics. URL: <https://aboutibs.org/what-is-ibs/facts-about-ibs/#:~:text=Facts%20about%20IBS,older%20adults%20suffer%20as%20well> (Last accessed: 03.01.2024).
21. Ishaque S. M., Khosruzzaman S., Ahmed D., Sah M. P. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2018. Vol. 18, No 1. P. 71.
22. Konstantis G., Efstathiou S., Pourzitaki C., Elisavet K., Georgios G., Michail C. Efficacy and safety of probiotics



ЛАКТИАЛЕ® МУЛЬТИ

мультиштамний пробіотик для нормалізації мікрофлори кишечника!¹

Лактіале Мульти містить 14 запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій з доведеною ефективністю^{1,2}

Усі штами, які входять до складу Лактіале мають розшифрований геном та код безпеки (PXN)²



ЛАКТИАЛЕ® МУЛЬТИ

- ✓ Lactobacillus casei PXN 37*
- ✓ Lactobacillus plantarum PXN 47*
- ✓ Lactobacillus rhamnosus PXN 54*
- ✓ Lactobacillus acidophilus PXN 35*
- ✓ Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus PXN 39*
- ✓ Lactobacillus helveticus PXN 45*
- ✓ Lactobacillus salivarius PXN 57*
- ✓ Bifidobacterium bifidum PXN 23*
- ✓ Bifidobacterium breve PXN 25*
- ✓ Bifidobacterium longum PXN 30*
- ✓ Bifidobacterium infantis PXN 27*
- ✓ Lactococcus lactis ssp. lactis PXN 63*
- ✓ Streptococcus thermophilus 89 PXN 66*
- ✓ Bacillus subtilis PXN 21*

1. Інструкція з використання дієтичної добавки Лактіале Мульти

2. Г. А. Анохіна «Мікробіота і психоемоційний стан людини», Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 2 (60) 2021 р.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 31.07.2019. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/05/2023/ДД/ЛАК_М/ДМ/001

- in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clin. Nutr.* 2023. Vol. 42, No 5. P. 800–809.
23. Maiuolo J., Gliozzi M., Musolino V., Carresi C., Scarno F., Nucera S., Scicchitano M., Oppedisano F., Bosco F., Ruga S., Zito M. C. The contribution of gut microbiota – brain axis in the development of brain disorders. *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 616883.
 24. Michel K., Kuch B., Dengler S., Demir I. E., Zeller F., Schemann M. How big is the little brain in the gut? Neuronal numbers in the enteric nervous system of mice, Guinea pig, and human. *Neurogastroenterol. Motil.* 2022. Vol. 34, No 12. P. e14440.
 25. Montagnani M., Bottalico L., Potenza M., Charitos I. A., Topi S., Colella M., Santacroce L. The cross-talk between gut microbiota and nervous system: a bidirectional interaction between microorganisms and metabolome. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No 12. P. 10322.
 26. Niu H. L., Xiao J. Y. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int. J. Surg.* 2020. Vol. 75. P. 116–127.
 27. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C. J., Savarino E. V., Ford A. C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5, No 10. P. 908–917.
 28. Oroojzadeh P., Bostanabad S. Y., Lotfi H. Psychobiotics: the influence of gut microbiota on the gut-brain axis in neurological disorders. *J. Mol. Neurosci.* 2022. Vol. 72, No 9. P. 1952–1964.
 29. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore (NY)*. 2023. Vol. 19, No 5. P. 669–680.
 30. Shang X., E F. F., Guo K., Li Y. F., Zhao H. L., Wang Y., Chen N., Nian T., Yang C. Q., Yang K. H., Li X. X. Effectiveness and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 12. P. 2482.
 31. Shrestha B., Patel D., Shah H., Hanna K. S., Kaur H., Alazzeq M. S., Thandavaram A., Channar A., Purohit A., Venugopal S. The role of gut-microbiota in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Cureus*. 2022. Vol. 14, No 8. P. e28064.
 32. Sikorska M., Antosik-Wójcicka A., Dominiak M. Probiotics as a tool for regulating molecular mechanisms in depression: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No 4. P. 3081.
 33. Skowron K., Budzyńska A., Wiktorczyk-Kapischke N., Chomacka K., Grudlewska-Buda K., Wilk M., Walecka-Zacharska E., Andrzejewska M., Gospodarek-Komkowska E. The role of psychobiotics in supporting the treatment of disturbances in the functioning of the nervous system – a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No 14. P. 7820.
 34. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X. N., Kubo C., Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 2004. Vol. 558, Pt 1. P. 263–275.
 35. Sun J. R., Kong C. F., Qu X., Deng C., Lou Y. N., Jia L. Q. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 26, No 2. P. 66–77.
 36. Tarar Z. I., Farooq U., Zafar Y., Gandhi M., Raza S., Kamal F., Tarar M. F., Ghouri Y. A. Burden of anxiety and depression among hospitalized patients with irritable bowel syndrome: a nationwide analysis. *Ir. J. Med. Sci.* 2023. Vol. 192, No 5. P. 2159–2166.
 37. Trzeciak P., Herbet M. Role of the intestinal microbiome, intestinal barrier and psychobiotics in depression. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No 3. P. 927.
 38. van der Geest A. M., Schukking I., Brummer R., van de Burgwal L. H., Larsen O. F. Comparing probiotic and drug interventions in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Benef. Microbes*. 2022. Vol. 13, No 3. P. 183–194.
 39. van der Schoot A., Helander C., Whelan K., Dimidi E. Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2022. Vol. 41, No 12. P. 2759–2777.
 40. Wang X., Tang R., Wei Z., Zhan Y., Lu J., Li Z. The enteric nervous system deficits in autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 2023. Vol. 17. P. 1101071.
 41. Wang Y., Chen N., Niu F., Li Y., Guo K., Shang X., E F., Yang C., Yang K., Li X. *Int. J. Colorectal Dis.* 2022. Vol. 37, No 11. P. 2263–2276.
 42. Wang Z., Peng Y., Chen M., Peng L., Huang Y., Lin W. The prevalence of irritable bowel syndrome after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and their association: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, No 5. P. 1865.
 43. Wen Y., Li J., Long Q., Yue C. C., He B., Tang X. G. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int. J. Surg.* 2020. Vol. 79. P. 111–119.
 44. Xie C. R., Tang B., Shi Y., Peng W. Y., Ye K., Tao Q. F., Yu S. G., Zheng H., Chen M. Low FODMAP diet and probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review with network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 853011.
 45. Xie P., Luo M., Deng X., Fan J., Xiong L. Outcome-specific efficacy of different probiotic strains and mixtures in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, No 17. P. 3856.
 46. Zhang W. X., Shi L. B., Zhou M., Wu J., Shi H. Y. Efficacy of probiotics, prebiotics and synbiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Med. Microbiol.* 2023. Vol. 72, No 9. P. 001758.

UA Синдром подразненого кишечника: сучасний погляд на епідеміологію, патофізіологію та лікування крізь призму кишкового мікробіому

Н. Б. Губерґріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва^{1,3}

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, ентеральна нервова система, кишкова мікробіота, вісь «мікробіота — кишечник — головний мозок», психобіотики

Синдром подразненого кишечника (СПК) є функціональною патологією, поширеність якої останнім часом значно збільшилася в нашій країні, що супроводжується зростанням кількості хворих чоловічої статі та переважанням психоемоційного фактора в патогенезі захворювання. Виникнення СПК є наслідком дисфункції двоспрямованого шляху, відомого як вісь «пробіотики — кишечник — головний мозок». Мікробні спільноти, що населяють кишечник, беруть активну участь у забезпеченні гастроінтестинального здоров'я, а також у формуванні та підтримці психічного здоров'я.

Одним із ключових факторів, що визначають успішне функціонування осі «пробіотики — кишечник — головний мозок», визнані пробіотики, зокрема психобіотики, що синтезують низку нейротрансмітерів та нейромедіаторів. Припускають, що психобіотики продукують бактеріальні позаклітинні мікровезикули, які можуть всмоктуватись із шлунково-кишкового тракту, проникати в головний мозок, доставляючи в центральну нервову систему свій внутрішньоклітинний вміст та покращуючи функцію нейронів, ймовірно, вони також забезпечують астроцити гліколітичними ферментами, що сприяє нейропротекції. Деякі пробіотичні штами/суміші одночасно позитивно впливають на стан ентеральної та центральної нервових систем, нівелюючи ознаки СПК та зменшуючи стрес, тривожність, депресію. У статті наведені доказові дані найвищого рівня — метааналізів та систематичних оглядів, які підтверджують ефективність та безпечність застосування пробіотиків у лікуванні СПК, а також розкривають молекулярні механізми дії психобіотиків.

Пробіотик Лактіале® Мульти, створений на основі прототипу з доведеною ефективністю та безпекою, містить 14 пробіотичних штамів, які сприяють поліпшенню стану хворих на СПК, зменшенню абдомінального болю та поліпшенню якості життя пацієнтів. Пробіотик Лактіале® Мульти теоретично здатний поліпшувати психоемоційний стан пацієнтів завдяки наявності мікроорганізмів, які синтезують різні нейромедіатори. Пробіотик Лактіале® Мульти можна вважати першим вітчизняним психобіотиком із доведеною ефектив-

ністю, непрямо рекомендованим експертами World Gastroenterology Organisation для лікування СПК.

EN Irritable bowel syndrome: a modern perspective on epidemiology, pathophysiology, and treatment through the lens of the gut microbiome

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva^{1,3}

¹Medycap Medical Center, Odesa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: irritable bowel syndrome, enteric nervous system, gut microbiota, microbiota — gut — brain axis, psychobiotics

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional pathology, the prevalence of which has recently increased significantly in our country, with a corresponding rise in the number of male patients and the predominance of the psycho-emotional factor in the genesis of the disease. The development of IBS is a consequence of the dysfunction of a bidirectional pathway known as the “probiotics — gut — brain” axis. Microbial communities inhabiting the intestines take an active part in ensuring gastrointestinal health as well as in the formation and maintenance of mental health.

Probiotics, in particular psychobiotics that synthesize several neurotransmitters and neuromediators, are recognized as one of the key factors determining the successful functioning of the “probiotics-gut-brain” axis. It is suggested that psychobiotics produce bacterial extracellular microvesicles that can be absorbed from the gastrointestinal tract, enter the brain, deliver their intracellular contents to the central nervous system, improve neuronal function, and probably also provide astrocytes with glycolytic enzymes that contribute to neuroprotection. Some probiotic strains/mixtures simultaneously have a positive effect on the state of the enteric and central nervous systems, reducing the symptoms of IBS and reducing stress, anxiety, and depression. The article presents evidence of the highest level — meta-analyses and systematic reviews — that confirm the efficacy and safety of the use of probiotics in IBS treatment and reveal the molecular mechanisms of action of psychobiotics.

Probiotic Lactiale® Multi, based on a prototype with proven efficacy and safety, contains 14 probiotic strains that help improve the condition of patients with IBS, reduce abdominal pain, and improve the quality of life of patients. Probiotic Lactiale® Multi is theoretically able to improve the psycho-emotional state of patients due to the microorganisms that synthesize various neurotransmitters. Probiotic Lactiale® Multi can be considered the first national psychobiotic with proven effectiveness, indirectly recommended by World Gastroenterology Organisation experts for the treatment of IBS.