

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62>

Эффективность и безопасность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором

Хлынов И. Б.¹, Хлынова Р. И.¹, Воронова Е. И.², Гаранина Е. В.², Гурикова И. А.², Кобзарь Т. И.³, Лосева М. Э.⁴, Одинец С. В.⁵, Рябинина О. А.⁶, Сагутдинова Л. Т.⁷, Фрезе Е. Б.⁷

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, 620219

² Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113, 620144

³ Медицинский центр «Консилиум», г. Екатеринбург, ул. Военная, 22, 620109

⁴ Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург, ул. Заводская, 29, 620109

⁵ Медицинский центр «Парацельс», г. Екатеринбург, ул. Заводская, 32/2, 620131

⁶ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, 620102

⁷ Многопрофильная клиника «Здоровье-365», г. Екатеринбург, ул. Кузнечная, 83, 620075

Для цитирования: Хлынов И. Б., Хлынова Р. И., Воронова Е. И., Гаранина Е. В., Гурикова И. А., Кобзарь Т. И., Лосева М. Э., Одинец С. В., Рябинина О. А., Сагутдинова Л. Т., Фрезе Е. Б. Эффективность и безопасность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 57–62. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62

Хлынов Игорь Борисович, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии

Хлынова Регина Игоревна, Ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии

Воронова Елена Ивановна, Врач-гастроэнтеролог

Гаранина Елена Владиславовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

Гурикова Ирина Анатольевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

Кобзарь Татьяна Ивановна, Врач-гастроэнтеролог

Лосева Марина Эдуардовна, Врач-гастроэнтеролог

Одинец Светлана Владимировна, Врач-гастроэнтеролог

Рябинина Ольга Альбертовна, Врач-гастроэнтеролог

Сагутдинова Лилия Тагировна, врач-гастроэнтеролог

Фрезе Елена Борисовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

✉ Для переписки:

Хлынов Игорь Борисович

hlinov.doc@yandex.ru

Резюме

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность сочетанного применения спазмолитика и синбиотика (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 в комбинации с фруктоолигосахаридами) у больных синдромом раздраженного кишечника с запором.

Материалы и методы — проспективное рандомизированное контролируемое исследование 80 больных синдромом раздраженного кишечника с запором. Больные в основной группе (40 человек) принимали мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день и синбиотик (5x10⁹ КОЕ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и 5,2 г фруктоолигосахаридов). Пациенты контрольной группы (40 человек) получали мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день. Курс терапии 28 дней. До и после лечения пациенты заполняли опросник GSPS.

Результаты — лечение больных синдромом раздраженного кишечника с запором, принимавших только спазмолитик, позволило достигнуть клинической ремиссии у 52,6% пациентов. В группе пациентов, получавших спазмолитик и синбиотик клиническая ремиссия установлена у 92,3%. Прирост больных, достигших клинической эффективности, в основной группе по сравнению с контрольной составил 39,7% (p<0,01). Относительный риск клинической ремиссии при включении синбиотика в схему лечения СРК с запором — 1,75 (95% ДИ 1,28–2,4; p<0,01). При анализе нежелательных явлений сравниваемых схем лечения статистически значимых различий не выявлено (p=0,75).

Заключение — результаты исследования демонстрируют достоверное повышение эффективности терапии больных СРК с запором при сочетанном использовании спазмолитика и синбиотика.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника с запором, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572, фруктоолигосахариды, мебеверина гидрохлорид

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62>

Efficacy and safety of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 and fructo-oligosaccharides in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation

I. B. Khlinov¹, R. I. Khlynova¹, E. I. Voronova², E. V. Garanina², I. A. Gurikova², T. I. Kobzar³, M. E. Loseva⁴, S. V. Odinetz⁵, O. A. Ryabinina⁶, L. T. Sagutdinova⁷, E. B. Freze⁷

¹ Ural State Medical University, Russian Federation, 620028, Ekaterinburg, 3 Repina St.

² European Medical Center "UMMC-Health" Russian Federation, 620144, Ekaterinburg, 113 Sheinkmana st.

³ medical center "Consilium", Yekaterinburg, st. Military, 22, 620109

⁴ Medical Association "New Hospital", Russian Federation, 620109, Ekaterinburg, 29 Zavodskaya st.

⁵ Medical Center "Paracelsus", Russian Federation, 620131, Ekaterinburg, 32/2 Zavodskaya st.

⁶ City Clinical Hospital № 40, Russian Federation, 620102, Ekaterinburg, 189 Volgogradskaya st.

⁷ Multidisciplinary clinic "Health-365", Russian Federation, 620075, Ekaterinburg, 83 Kuznechnaya st.

For citation: Khlinov I. B., Khlynova R. I., Voronova E. I., Garanina E. V., Gurikova I. A., Kobzar T. I., Loseva M. E., Odinetz S. V., Ryabinina O. A., Sagutdinova L. T., Freze E. B. Efficacy and safety of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 and fructo-oligosaccharides in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6): 57–62. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62

✉ Corresponding author:

Igor B. Khlinov

khlinov.doc@yandex.ru

Igor B. Khlinov, MD, assistant professor of intermediate therapy and geriatrics department,

Regina I. Khlynova, Assistant of intermediate therapy and geriatrics department

Elena I. Voronova, Gastroenterologist

Elena V. Garanina, PhD, gastroenterologist

Irina A. Gurikova, PhD, gastroenterologist

Tatiana I. Kobzar, gastroenterologist

Marina E. Loseva, Gastroenterologist

Svetlana V. Odinetz, Gastroenterologist

Olga A. Ryabinina, Gastroenterologist

Liliya T. Sagutdinova, gastroenterologist

Elena B. Freze, PhD, gastroenterologist

Summary

The aim is to study the effect and safety of using the antispasmodic and synbiotic (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 in combination with fructooligosaccharides) in patients with irritable bowel syndrome with constipation.

Materials and methods — prospective randomized controlled trial of 80 patients with irritable bowel syndrome with constipation. Patients in the main group (40 people) took mebeverine hydrochloride 200 mg 2 times a day and synbiotic (5x10⁹ CFU *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 and 5.2 g fructooligosaccharides) during 28 days. Patients in the control group (40 people) received mebeverine hydrochloride 200 mg 2 times a day during 28 days. Before and after treatment, patients underwent the GSPS questionnaire.

Results — in control group clinical remission was achieved in 52.6% of patients. In the main group clinical remission was established in 92.3%, the increase was 39.7% ($p < 0.01$). The relative risk of clinical remission when synbiotic included in the treatment for patients with irritable bowel syndrome with constipation is 1.75 (95% CI 1.28–2.4; $p < 0.01$). When analyzing adverse events of the compared treatment regimens, no statistically significant differences were found ($p = 0.75$).

Conclusion — the results of study demonstrate a significant increase in the effectiveness of therapy in patients with irritable bowel syndrome with constipation with the combined use of antispasmodic and synbiotic.

Keywords: irritable bowel syndrome with constipation, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572, fructooligosaccharides, mebeverine hydrochloride

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание кишечника, характеризующееся болью в животе, ассоциированной с изменением частоты, формы и характера стула. Актуальность изучения СРК определяется его высокой распространенностью в популяции и значительным влиянием на качество жизни пациентов [1,2]. Изучение данного заболевания за последние годы выявило значительную роль в его патогенезе психосоциальных факторов, наследственности, дисфункции эпителиального барьера, нейроэндокринной и иммунной системы, а также изменения в количественном и качественном составе микробиоты кишечника [3].

Лечение больных СРК включает модификацию диеты, образа жизни и применение психотерапевтических методов воздействия. Использование фармакологических средств, в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и национальными клиническими рекомендациями, направлено на коррекцию болевого симптома и регуляцию стула. Основным классом препаратов, рекомендованных для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК, являются спазмолитики и антидепрессанты. При лечении синдрома диареи применяют лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, рифаксимин и пробиотики, а при синдроме запора используют средства, увеличивающие объем каловых масс, осмотические слабительные средства и прукалоприд [1,2].

Клинические исследования демонстрируют развитие СРК у 3–38% пациентов, перенесших кишечные инфекции [3,4]. Изучение микробиоты кишечника больных СРК показывает неоднородные, но достаточно стабильные отклонения по сравнению с группами контроля [5,6]. Указанные факты создают стабильную теоретическую основу для исследования эффективности и безопасности применения пре- и про- и синбиотиков у больных СРК.

Пребиотики – диетические вещества, ферментируемые микрофлорой кишечника и воздействующие на её состав и функцию, вследствие чего оказывают положительное воздействие на состояние здоровья человека. Большинство пребиотиков используются как пищевые ингредиенты [7]. Наиболее хорошо изученные и часто используемые пребиотики: олигофруктоза, инулин, фруктоолигосахариды (ФОС), лактулоза. Фруктоолигосахариды

содержатся в таких растениях, как лук, цикорий, чеснок, спаржа, банан, артишок и многих других. Они состоят из линейных цепей фруктозы (количество единиц фруктозы колеблется от 2 до 60), соединенных бета связями.

Пробиотики характеризуются как живые микроорганизмы, которые при введении в адекватной дозе оказывают положительное влияние на состояние здоровья человека. Современными требованиями к пробиотикам являются учет и применение специфических пробиотических штаммов, их жизнеспособность и доказанная в контролируемых исследованиях на пациентах эффективность [7]. Систематические обзоры литературы показывают, что пробиотики имеют достоверное терапевтическое влияние на симптомы СРК [8,9].

Вместе с тем, некоторые исследования не демонстрируют убедительных данных об эффективности пробиотиков в терапии СРК. В частности, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, перекрестное, 18-недельное, плацебо-контролируемое, экспериментальное исследование, оценивающее влияние *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 на симптомы больных СРК, статистически значимого влияния не выявило. В этом исследовании было показано, что пробиотик *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 способен модулировать структуру/функцию микробиоты кишечника и снижать иммунную активацию у пациентов с СРК (значимое уменьшение количества бактерий рода *Ruminococcus*, увеличение концентрации ацетата и бутирата короткоцепочечных жирных кислот, а также уменьшение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-15) [10]. С нашей точки зрения, полученные результаты объясняются участием в патогенезе изучаемого заболевания нескольких факторов и определяет малую эффективность монотерапии СРК каким – либо одним классом препаратов. Целесообразно определять также эффективность того или иного вида терапии при различных формах СРК, а не при СРК вообще. Мы исходили из предположения о возможном повышении эффективности сочетанного применения спазмолитика и синбиотика (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 в комбинации с ФОС) у больных СРК с запором и провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

Материалы и методы

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность сочетанного применения спазмолитика (мебеверина гидрохлорида) и синбиотика (5×10^9 КОЕ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 в комбинации с 5,2 г фруктоолигосахаридов) у больных СРК с запором.

Задачи исследования – изучить эффективность и безопасность применения мебеверина 200 мг 2 раза в день у больных СРК с запором; определить эффективность и безопасность сочетанного применения мебеверина 200 мг 2 раза в день и синбиотика

(5×10^9 КОЕ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 с 5,2 г фруктоолигосахаридов) у больных СРК с запором; провести сравнительный анализ эффективности и безопасности указанных выше двух схем лечения.

Критерии включения пациентов: амбулаторные пациенты обеих полов в возрасте от 18 до 50 лет; синдром раздраженного кишечника с запором, установленный в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра. Критерии исключения: беременные или кормящие грудью женщины; функциональная патология пищевода, желудка,

желчного пузыря, кишечника (за исключением СРК с запором); органическая патология желудочно-кишечного тракта, хронический гепатит; цирроз печени; почечная, сердечная, дыхательная недостаточность; острые кишечные инфекции в течение 6 месяцев до включения в исследование; активный туберкулез; другие острые или обострение хронических заболеваний, требующих плановой или неотложной госпитализации; наличие у пациента психического заболевания, не позволяющего проводить оценку адекватности выполняемых рекомендаций; алкоголизм и наркомания в настоящее время либо в анамнезе; пациенты, имеющие злокачественное новообразование любой локализации; участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 3 месяцев; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Всем больным проводилось клиническое обследование, биохимическое исследование сыворотки крови, включающее определение аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка, амилазы; проведен клинический анализ крови, мочи, исследование кала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и фиброколоноскопия.

Для оценки клинической эффективности до и после лечения использовался опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [11,12]. Русскоязычная версия опросника GSRS валидизирована Межнациональным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург, 1998). Опросник состоит из 15 пунктов, которые объединены в 6 шкал: абдоминальная боль, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарейный синдром,

диспепсический синдром, синдром запора, шкала суммарного измерения. Оценку показателей проводили по 6-балльной шкале, при этом более высокие значения соответствуют большей выраженности симптомов (например: 0 баллов – симптом не беспокоил, а 6 баллов – симптом сильно беспокоил). В настоящем исследовании за клиническую ремиссию принимался результат суммы баллов 7 и менее после лечения.

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включены 80 больных (22 мужчины и 58 женщины) с диагнозом СРК с запором в возрасте 38 (30÷44) лет. Пациенты методом случайных чисел разделены на две группы по 40 человек: основную, в которой пациенты получали мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день и синбиотик «Энтеролактис Фибра» производства «SOFAR S.p.A.», Италия (5x10⁹ КОЕ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и 5,2 г фруктоолигосахаридов) и контрольную (монотерапия мебеверинотерапией гидрохлоридом 200 мг 2 раза). Длительность терапии в основной и контрольной группе составила 28 дней. Пациенты до и после лечения заполняли опросник GSRS.

Обработка данных проводилась в программах Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc.). Количественные признаки описаны в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (25÷75). Влияние изучаемых факторов определялось с помощью относительного риска, статистическая значимость – с помощью критерия χ², непараметрического теста Манна-Уитни, t-теста Стьюдента, р-значения и доверительного интервала.

Результаты

Лечение в основной группе из 40 пациентов завершили 39 больных (13 мужчин и 36 женщин). Медиана возраста в группе составила 39 (31÷46) лет. Медиана баллов по шкале опросника GSRS в основной группе до лечения была 30 (22,5÷36) баллов, а после лечения достоверно снизилась до 7 (2÷10,5) баллов (p < 0,01) (таблица 1). Клиническая ремиссия была достигнута у 92,3% пациентов (36 человек). Побочные эффекты на фоне терапии представлены в таблице 2 и отмечались всего у 5 человек (12,8%). Прекращение лечения из-за побочных эффектов терапии не потребовалось.

Лечение в контрольной группе завершили 38 человек (8 мужчин и 30 женщин) в возрасте 36,5 (30÷42) лет. Медиана баллов по результатам анализа опросника GSRS в контрольной группе до лечения – 24 (20÷29) баллов, после лечения – 15 (7÷17) баллов (p < 0,05) (таблица 1). Клиническая

ремиссия была достигнута у 52,6% пациентов (20 человек). Побочные эффекты представлены в таблице 2 и выявлены всего у 4 человек (10,5%). Прекращение лечения из-за побочных эффектов терапии не установлено.

Различий по возрасту и полу между основной и контрольной группами не выявлено (p > 0,05). При сравнении результатов лечения СРК в основной и контрольной группах статистически значимо больше пациентов достигли ремиссии в группе с синбиотиком – на 39,7% (p<0,01). Относительный риск наступления клинической ремиссии при включении синбиотика в схему лечения СРК составил 1,75 (95% ДИ 1,28–2,4; p<0,01). При анализе переносимости схем лечения статистически значимых различий не выявлено (p=0,75). Относительная частота нежелательных явлений терапии в сравниваемых группах представлена в таблице 2.

Таблица 1

Динамика симптомов до и после лечения больных СРК с запором по результатам опросника GSRS

Примечание:

Результат принимался как статистически значимый при p < 0,05

Table 1

Dynamics of symptoms before and after treatment of IBS patients with constipation according to the results of the GSRS questionnaire

Note:

The result was taken as statistically significant at p < 0.05

Симптом	До лечения (Me; 25÷75%)	После лечения (Me; 25÷75%)	Достоверность различий (p =)
Основная группа (баллы)	30 (22,5÷36)	7 (2÷10,5)	< 0,01
Контрольная группа (баллы)	24 (20÷29)	15 (7÷17)	< 0,05

Симптом	Основная группа n = 39 (100%)	Контрольная группа n = 38 (100%)	Достоверность различий (χ ²) (p =)
Диарея	1 (2,5%)	нет	= 0,6
Запор	Нет	2 (5,2%)	= 0,5
Тошнота	Нет	1 (2,6%)	= 0,6
Горечь во рту	1 (2,6%)	2 (5,2%)	= 0,7
Рвота	нет	нет	
Метеоризм, вздутие живота,	5 (12,8%)	3 (7,8%)	= 0,7
Аллергические реакции	нет	нет	
Слабость, общее недомогание	2 (5,1%)	2 (5,2%)	= 0,6
Боль в животе (усиление на фоне терапии)	3 (7,6%)	1 (2,6%)	= 0,6
Другое	1 (2,6%)	2 (5,2%)	= 0,7
Всего	5 (12,8%)	4 (10,5%)	= 0,9

Таблица 2
Частота и характеристика
нежелательных явлений
исследуемых схем терапии
больных СРК с запором

Примечание:
Результат принимался как
статистически значимый
при p < 0,05

Table 2
Frequency and characteristics
of adverse events of the studied
treatment regimens in patients
with IBS with constipation

Note:
The result was taken as statisti-
cally significant at p < 0.05

Обсуждение

Мета-анализ исследований эффективности спазмолитиков при СРК показал достоверное влияние на уменьшение болей в животе и оценил их эффективность в 58% по сравнению с плацебо у 46% больных (RR 1,32; 95% CI 1,12–1,55; p < 0,001; NNT = 7) [13]. Полученные результаты убедительно обосновывают применение спазмолитиков для лечения больных СРК, но уровень их эффективности не может полностью удовлетворить требования реальной клинической практики. Один из вариантов решения вопроса о повышении эффективности лечения – комбинированная терапия. Оптимизация данного подхода наталкивается на вопросы безопасности сочетания различных фармакологических агентов и полипрагмазии. Выбор медицинского воздействия с мультитаргетным влиянием и высокой безопасностью безусловно имеет в данной ситуации приоритет. Пре-, про- и синбиотики в решении данного вопроса имеют перспективное значение.

Настоящее исследование установило значительное и достоверное повышение эффективности терапии СРК с запором при добавлении к терапии спазмолитиком (мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день) синбиотика (5x10⁹ КОЕ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и 5,2 г ФОС).

Обоснование положительного клинического эффекта *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 у пациентов с СРК вероятнее сопряжено с его модулирующим влиянием на состав микробиоты кишечника, уровни синтеза масляной кишки и его противовоспалительными свойствами. В исследовании *ex vivo* на культурах слизистой подвздошной и толстой кишки, взятых от пациентов с постинфекционным СРК с преобладанием диарейного подтипа, и от здоровых добровольцев, было продемонстрировано, что *Lactobacillus casei* DG и его постбиотики ослабляют воспалительный ответ слизистой оболочки кишечника [14]. Применение *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 у здоровых добровольцев продемонстрировало его влияние на состав микробиоты кишечника и уровни масляной кислоты, что определяет экспериментальную основу для практического применения данного штамма пробиотика. [15]. Двойное слепое, рандомизированное,

плацебо-контролируемое исследование применения *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни толстой кишки продемонстрировало эффективность пробиотика в профилактике рецидива заболевания [16].

Положительный клинический эффект ФОС в настоящем исследовании объясняется их влиянием на рост микроорганизмов, а также моторику кишки и уровень провоспалительных цитокинов, то есть значимые элементы патогенеза СРК. Установлено, что стимуляция роста бифидобактерий наблюдается при использовании ФОС в дозе от 2,5 до 10 г/день [17]. Влияние ФОС на уровень про- и противовоспалительных цитокинов обнаружен при их применении у больных воспалительными заболеваниями кишечника. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании клинического микробиологического и иммунологического воздействия применения ФОС у пациентов болезнью Крона выявлено снижение уровня провоспалительного интерлейкина (IL)-6 в слизистой оболочке кишечника и увеличили уровня противовоспалительного IL-10 [18]. Достоверное влияние ФОС на моторику кишечника продемонстрировано в мета-анализе 41 исследования. Эффективность и безопасность применения ФОС показала влияние пребиотика на увеличение частоты и консистенции стула при хроническом запоре. Влияние характеризовалось дозозависимым эффектом до 18 г в сутки [19].

Представленные результаты достижения ремиссии у больных СРК при сочетанном применении спазмолитика и синбиотика (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и 5,2 г ФОС) получены при использовании комбинированной схемы терапии. Очевидно комбинированная терапия более эффективна за счет воздействия на различные звенья многофакторного патогенеза исследуемого заболевания. Важно, с нашей точки зрения, проведение исследований и доказательство эффективности лечения при конкретном типе СРК. В представленной работе положительное влияние на клинические симптомы доказано у больных СРК с запором.

Литература | References

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18; S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.K., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76-93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
3. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18; S0016-5085(16)00219-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
4. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009 May;136(6):1979-88. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.074
5. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1792-801. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043
6. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1737-45. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994
7. Francisco Guarner, Mary Ellen Sanders, Rami Eliakim; World Gastroenterology Organization, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. 2017. (in Russ.)
8. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010 Mar;59(3):325-32. doi: 10.1136/gut.2008.167270
9. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Oct;109(10):1547-61; quiz 1546, 1562. doi: 10.1038/ajg.2014.202
10. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J*. 2018 May;6(4):604-613. doi: 10.1177/2050640617736478
11. Revicki DA, Wood M, Wiklund I, Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res*. 1998 Jan;7(1):75-83. doi: 10.1023/a:1008841022998
12. Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ, et al. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Sep;38(9):947-54. doi: 10.1080/00365520310004209
13. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8): CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3
14. Compare D, Rocco A, Coccoli P, et al. Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of postinfectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*. 2017 Apr 14;17(1):53. doi: 10.1186/s12876-017-0605-x
15. Ferrario C, Taverniti V, Milani C, et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr*. 2014 Nov;144(11):1787-96. doi: 10.3945/jn.114.197723.
16. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):741-51. doi: 10.1111/apt.12463
17. Azpiroz F, Molne L., Mendez S., et al. Effect of Chicory-derived Inulin on Abdominal Sensations and Bowel Motor Function. *J. Clin. Gastroenterol*. 2017;51:619-625. doi: 10.1097/MCG.0000000000000723
18. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, Kamm MA, Sanderson JD, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011 Jul;60(7):923-9. doi: 10.1136/gut.2010.232025
19. J de Vries, Le Bourgot C, Calame W, Respondek F. Effects of β -Fructans Fiber on Bowel Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Jan 4;11(1):91. doi: 10.3390/nu11010091