

Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника*

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, А.А. Шептулин, О.С.Шифрин,
Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina, A.A. Sheptulin, O.S.Shifrin, Ye.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova.

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Оценить влияние пробиотиков и энтерокинетиков на выраженность клинических симптомов, наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и уровень качества жизни пациентов с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника (СРК-3).

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ влияния пробиотиков, энтерокинетиков и плацебо на динамику основных клинических симптомов, состояние кишечной микрофлоры и уровень качества жизни у больных с СРК-3. Выполнено исследование пробиотика Флорасан-Д, содержащего композицию микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, энтерокинетика

Aim of investigation. To estimate effect of probiotics and enterokinetic agents on severity of clinical symptoms, presence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) and quality of life of patients with constipation variant of irritable bowel syndrome (IBS-C).

Material and methods. Comparative analysis of effect of probiotics, enterokinetic agents and placebo on dynamics of main clinical symptoms, intestinal microflora state and quality of life in IBS-C patients was carried out. Investigation of Florasan-D probiotic, composed of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, enterokinetic agent Resolor (prucalopride) and placebo was carried out in 50 patients with IBS-C, conforming Rome III criteria

* Статья подготовлена Рабочей группой по изучению микробиома Российской гастроэнтерологической ассоциации

Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Yelena A – MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Резолор (прукалоприд) и плацебо у 50 пациентов с диагнозом СРК-3, подтвержденным соответствием жалоб пациентов Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по результатам проведенного обследования.

Обследованы 8 мужчин (16%) и 42 женщины (84%), средний возраст которых составил 35 лет [33,7; 41,1 года]. Пробиотик Флорасан-Д назначали в дозе 250 мг 2 раза в день, плацебо — в аналогичном режиме; Резолор пациенты получали в дозе 2 мг однократно утром. Степень выраженности абдоминальной боли и метеоризма оценивали при помощи *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ), консистенцию стула — по Бристольской шкале формы каловых масс, частоту стула — путем подсчета количества дефекаций в течение каждой недели лечения. Кроме того, исследовалось наличие СИБР при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой, оценивался уровень качества жизни по опроснику *The Short Form-36* (SF-36). Лечение проводилось в течение 28 дней.

Результаты. В группе пациентов с СРК-3 эффективность пробиотика Флорасан-Д в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания, повышения уровня качества жизни, нормализации показателей водородного дыхательного теста сравнима с таковой при применении энтерокинетики Резолора.

Выводы. Пробиотик Флорасан-Д и энтерокинетики Резолор при их применении у пациентов с СРК-3 в течение 4 недель обладают сходной эффективностью в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания, устранения СИБР, повышения уровня качества жизни.

Флорасан-Д лучше переносится больными, что связано с постепенным увеличением частоты стула на протяжении курса лечения.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечный микробиом, синдром избыточного бактериального роста, пробиотики, Флорасан-Д, Резолор.

without organic diseases according to results of present investigation.

Overall 8 men (16%) and 42 women (84%) with mean age of 35 years [33,7; 41,1 years] were investigated. Patients received probiotic Florasan-D 250 mg bid, placebo — in a similar mode; patients received Resolor 2 mg as a single-dose in the morning. Intensity of abdominal pain and meteorism were estimated by *visual analog scale* (VAS), stool consistency — by Bristol stool form scale, frequency of defecation — by calculation of number of defecations for every week of treatment. BOS was assessed by lactulose hydrogen breath test, quality of life — by *The Short Form-36* (SF-36) questionnaire. Treatment was carried out for 28 days.

Results. In the group of IBS-C patients efficacy of Florasan-D probiotic in relation to basic symptoms reduction, improvement of quality of life, normalization of hydrogen breath test scores was comparable to those at Resolor application.

Conclusions. Probiotic of Florasan-D and enterokinetic Resolor at application in patients with IBS-C for 4 wks possess similar efficacy in main symptom reduction, relief of BOS, improvement of quality of life.

Florasan-D is better tolerated by patients due to gradual increase of stool frequency during treatment course.

Key words: irritable bowel syndrome, intestinal microbiome, bacterial overgrowth syndrome, probiotics, Florasan-D, Resolor.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается роль кишечной микрофлоры в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). Несмотря на противоречивость приводимых в исследованиях данных, не вызывает сомнений наличие качественных и количественных различий кишечного микробиома между больными с СРК и здоровыми лицами [18, 22, 28, 31].

Нарушение гомеостаза в системе «бактерия — организм хозяина» способствует избыточному поступлению микроорганизмов под эпителиальный слой и служит пусковым механизмом в развитии каскада патологических реакций со стороны иммунной системы (в особенности у генетически детерминированных лиц с дефектами генов, отвечающих за барьерную функцию кишечного

эпителия), что в конечном итоге приводит к формированию клинических симптомов заболевания [7, 19, 25, 28, 31].

Это делает необходимым поиск более эффективных схем лечения пациентов с СРК с учетом патогенетической роли кишечного микробиома.

Количество исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков, постоянно увеличивается. В целом, в большинстве систематических обзоров и мета-анализах сообщается о достаточно высокой эффективности применения данной группы препаратов у пациентов с СРК [13, 15, 16, 23].

К сожалению, во многих исследованиях не всегда указывается клинический вариант течения заболевания, значительно варьируют применяемые бактериальные штаммы, продолжительность

приема и дозы назначаемых препаратов, не говорится о том, сопровождалось ли улучшение клинической симптоматики нормализацией состава кишечной микрофлоры [20].

Все вышесказанное диктует необходимость дальнейших клинических исследований с целью определения наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов, длительности проводимого лечения и оценки состояния кишечной микрофлоры до и после окончания терапии.

Материал и методы исследования

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им И.М. Сеченова было обследовано 50 пациентов с *обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника* (СРК-3). Диагноз был подтвержден соответствием жалоб Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по данным лабораторных и инструментальных исследований. Среди обследованных было 8 мужчин (16%) и 42 женщины (84%), средний возраст которых составил 35 лет [33,7; 41,1 года].

В изучаемой группе проводился сравнительный анализ эффективности 4-недельного курса лечения пробиотиком Флорасаном-Д и энтерокинетиком Резолором, а также Флорасаном-Д и плацебо в отношении влияния на выраженность основных клинических симптомов, состояние кишечной микрофлоры и уровень качества жизни больных.

Пациенты были разделены на три подгруппы по очередности поступления в клинику: 16 — принимали пробиотик Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) 250 мг 2 раза в день, 17 получали энтерокинетик Резолор (прукалоприд) 2 мг в день и 17 назначали плацебо (микрористаллическая целлюлоза, лактоза и кальция стеарат) — капсулы, идентичные препарату Флорасан-Д, по 250 мг 2 раза в день.

Интенсивность абдоминальной боли и вздутия живота оценивали при помощи *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ) от 1 до 10 баллов, где 10 баллов — наибольшая выраженность симптома, 0 — его отсутствие [33]; нарушение консистенции стула определяли в соответствии с Бристольской шкалой формы кала [21], частоту стула — путем подсчета пациентами количества дефекаций в неделю. Выраженность симптомов оценивали до начала лечения, а также в конце каждой недели проводимой терапии.

Дважды (до начала лечения и после его окончания) выполнялся водородный дыхательный тест с лактулозой для исключения *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР), а также тестирование пациентов при помощи опросника качества жизни *The Short Form-36* (SF-36) [32].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 10 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — с помощью *медианы* (Me) и *95% доверительного интервала* (ДИ): Me [–95%ДИ; +95%ДИ].

Для оценки статистической достоверности различий между подгруппами определялись следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы — метод Манна–Уитни, количественные показатели, две зависимые группы — метод Вилкоксона, качественные показатели, независимые группы — метод χ -квадрат, качественные показатели, зависимые группы — метод МакНимари.

При проведении корреляционного анализа использовалась τ -корреляция Кендалла. При этом принято, что если модуль корреляции $|r| \leq 0,25$ — корреляция слабая; $0,25 < |r| < 0,75$ — корреляция умеренная; $|r| \geq 0,75$ — корреляция сильная.

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони: $P_{\text{критическое}} = 0,05/n$, где n — количество сравнений одних и тех же данных.

Результаты исследования

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов до начала терапии

В табл. 1 приведена характеристика подгрупп больных с СРК-3 до начала терапии. Между подгруппами были выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов, консистенции стула (между подгруппами больных, получавшими Флорасан-Д и Резолор) и интенсивности метеоризма (между подгруппами, получавшими Флорасан-Д и плацебо).

Для оценки влияния достоверно различавшихся параметров на эффективность терапии был проведен их корреляционный анализ с клинической симптоматикой на конечном этапе лечения (табл. 2).

Возраст пациентов, исходные параметры выраженности метеоризма и консистенции стула достоверно не коррелировали с интенсивностью абдоминальной боли и частотой стула на 4-й неделе терапии, что дало возможность сравнивать влияние препаратов на проявления указанных симптомов (см. табл. 2).

Были выявлены достоверная обратная корреляция между консистенцией стула в конце 4-й и на 0-й неделях лечения, достоверная прямая корреляция между исходным уровнем интенсивности метеоризма и его уровнем на момент окончания

Таблица 1

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СРК-З до начала терапии

Показатель	Больные, получавшие			р	
	Флорасан-Д, n=16	Резолор, n=17	плацебо, n=17	Ф-Р	Ф-П
Возраст (годы)	27,0 [24,1; 36,8]	49,0 [39,2; 53,6]	34,0 [29,4; 39,2]	0,003*	0,201
Возраст к моменту начала заболевания	25,0 [19,3; 27,7]	25,0 [20,8; 39,2]	25,0 [21,2; 29,4]	0,371	0,815
Длительность анамнеза	6,5 [3,6; 8,8]	14,0 [8,6; 20,2]	7,0 [5,1; 13,1]	0,026	0,340
Боль (ВАШ)	4,0 [3,8; 5,9]	5,0 [3,5; 5,9]	4,0 [3,2; 4,7]	0,983	0,387
Консистенция стула (Бристольская шкала)	2,0 [1,8; 2,3]	1,0 [0,9; 1,8]	2,0 [1,6; 2,6]	0,006*	0,928
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	3,0 [2,4; 4,1]	2,0 [1,5; 2,9]	4,0 [3,4; 4,6]	0,045	0,117
Метеоризм (ВАШ)	7,0 [6,7; 8,7]	5,5 [3,9; 7,2]	6,0 [3,6; 6,2]	0,038	0,003*

* Статистически достоверно ($p_{критич.} = 0,025$). Ф – Флорасан-Д, Р – Резолор, П – плацебо.

Таблица 2

Корреляции основных клинических симптомов (4-я неделя терапии) с их исходными значениями

Показатель	τ Кендалла	р
Абдоминальная боль (4-я неделя)		
Возраст пациентов	0,24	0,209
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	-0,12	0,537
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	0,24	0,217
Консистенция стула (4-я неделя)		
Возраст пациентов	0,33	0,090
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	-0,59	0,001*
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	-0,01	0,948
Частота стула (4-я неделя)		
Возраст пациентов	-0,21	0,279
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	0,30	0,127
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	-0,18	0,344
Метеоризм (4-я неделя)		
Возраст пациентов	-0,02	0,933
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	0,01	0,951
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	0,54	0,002*

* Статистически достоверно ($p < 0,05$).

терапии. Учитывая достоверное влияние исходных параметров на конечный результат лечения, сравнение эффективности терапии на примере таких показателей, как интенсивность метеоризма и консистенция стула, не проводилось.

Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Резолор

Динамика выраженности клинических симптомов на фоне приема препаратов Флорасан-Д и Резолор

В табл. 3 представлено сравнение динамики клинических симптомов в подгруппах боль-

ных, получавших Флорасан-Д и Резолор, на протяжении каждой из 4 недель терапии. Оба препарата способствовали уменьшению выраженности основных клинических симптомов заболевания. До начала лечения подгруппы достоверно различались по такому симптому, как консистенция стула по Бристольской шкале, в связи с чем сравнение изучавшихся подгрупп по данному симптому на фоне терапии не проводилось.

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из подгрупп пациентов и различия между подгруппами представлены в табл. 4.

Таблица 3

Динамика выраженности основных клинических симптомов (баллы)
у больных, получавших Флорасан-Д и Резолор

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Резолор	р
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,8; 5,9]	5,0 [3,5; 5,9]	0,983
	1-я	4,0 [2,6; 4,6]	4,0 [2,3; 5,0]	0,982
	2-я	3,0 [2,2; 4,2]	3,5 [1,6; 4,5]	0,965
	3-я	2,0 [1,4; 3,3]	2,5 [1,3; 4,3]	0,879
	4-я	2,0 [1,2; 3,0]	1,0 [0,8; 3,8]	0,777
Консистенция стула	0	2,0 [1,8; 2,3]	1,0 [0,9; 1,8]	–
	1-я	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,1; 4,0]	–
	2-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,5 [2,1; 3,9]	–
	3-я	3,5 [3,1; 3,9]	3,0 [2,0; 3,4]	–
	4-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,0 [2,1; 3,6]	–
Частота стула	0	3,0 [2,4; 4,1]	2,0 [1,5; 2,9]	0,045
	1-я	6,5 [5,1; 8,5]	7,0 [4,0; 12,6]	0,890
	2-я	6,0 [5,1; 7,3]	6,5 [4,2; 11,4]	0,810
	3-я	7,0 [4,9; 6,7]	7,0 [3,4; 9,9]	0,948
	4-я	7,0 [5,5; 7,5]	7,0 [3,5; 8,9]	0,694
Метеоризм	0	7,0 [6,7; 8,7]	5,5 [3,9; 7,2]	0,038
	1-я	5,0 [4,0; 6,7]	4,0 [2,2; 6,0]	0,291
	2-я	4,0 [3,5; 6,2]	4,0 [2,3; 6,3]	0,663
	3-я	4,0 [3,0; 5,9]	3,5 [2,0; 6,0]	0,647
	4-я	4,0 [2,4; 5,5]	3,5 [1,7; 5,8]	0,777

* Статистически достоверно ($p < 0,025$).

Таблица 4

Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4-я недели)
в каждой из двух изучавшихся подгрупп и между подгруппами

Показатель	р		
	Флорасан-Д	Резолор	Флорасан-Д / Резолор
Боль (ВАШ)	0,003*	0,009*	0,844
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,001*	0,003*	–
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,001*	0,004*	0,647
Метеоризм (ВАШ)	0,001*	0,008*	0,050

* Внутригрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}} = 0,05$), межгрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}} = 0,025$).

Флорасан-Д и Резолор оказались эффективными в отношении купирования боли у обследованных пациентов: к моменту окончания терапии оба препарата способствовали достоверному уменьшению интенсивности боли в животе по ВАШ ($p = 0,003$ и $p = 0,009$). Достоверных различий между подгруппами не обнаружено.

К моменту завершения лечения отмечалось улучшение консистенции стула по Бристольской шкале в обеих подгруппах ($p = 0,001$ и $p = 0,003$). Тем не менее, сравнение подгрупп не проводилось в связи с тем, что исходные параметры консистенции стула влияли на конечный результат лечения (см. табл. 2).

Препараты Флорасан-Д и Резолор были эффективны в отношении нормализации частоты стула к концу 4-й недели терапии ($p = 0,001$ и $p = 0,004$). Статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было. У отдельных больных на фоне лечения Резолором отмечалось значительное учащение стула в течение первой недели приема препарата (максимально до 27 дефекаций в неделю).

К окончанию лечения интенсивность метеоризма по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с началом терапии в обеих изучавшихся подгруппах ($p = 0,001$ и $p = 0,008$).

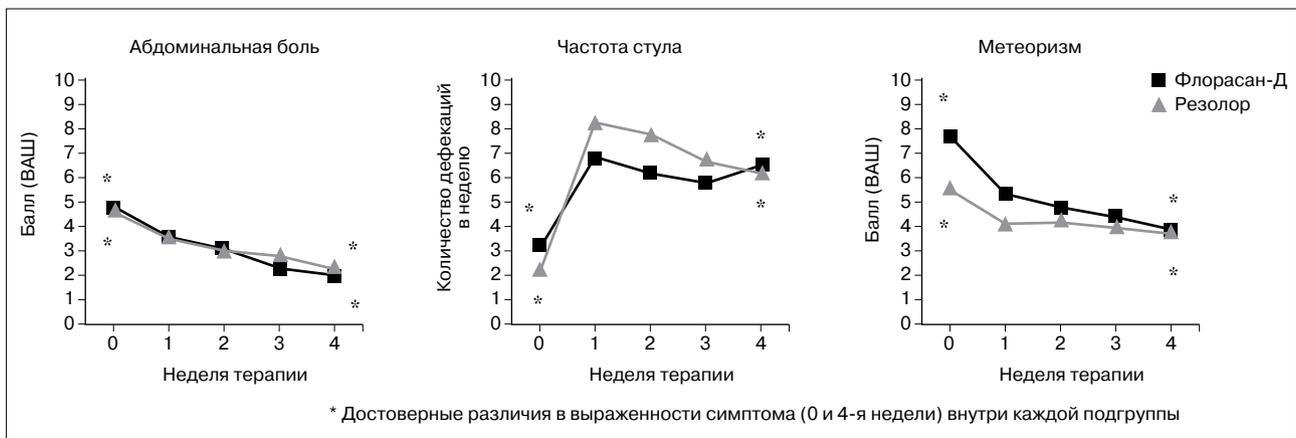


Рис. 1. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и Резолор

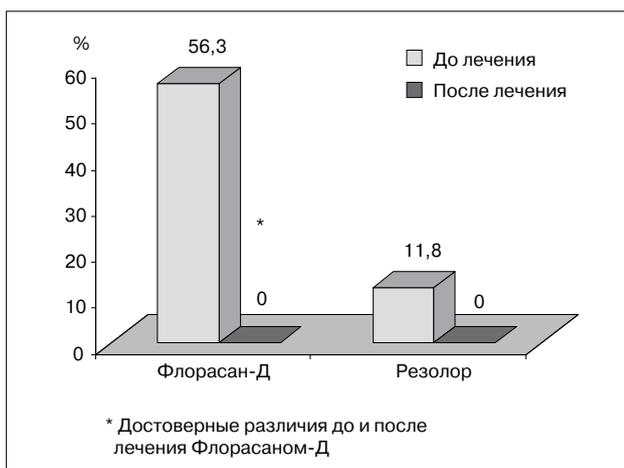


Рис. 2. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и Резолор

Достоверных различий между подгруппами также не найдено.

Динамика выраженности клинических симптомов в подгруппах пациентов представлена также на рис. 1.

Динамика СИБР на фоне применения препаратов Флорасан-Д и Резолор

СИБР до начала терапии был выявлен у 9 из 16 пациентов (56,3%), принимавших Флорасан-Д (рис. 2), после окончания лечения не определялся ни у одного больного ($p=0,013$).

У 2 из 17 пациентов (11,8%), принимавших Резолор, до начала терапии был выявлен СИБР. После ее завершения СИБР также повторно не определялся ни у одного пациента.

Динамика показателей качества жизни (по опроснику SF-36) на фоне лечения препаратами Флорасан-Д и Резолор

Показатели уровня качества жизни по результатам опросника SF-36 (рис. 3) в подгруппе пациентов, принимавших Флорасан-Д, достоверно

улучшились по шкале оценки пациентами общего здоровья ($p=0,027$) и шкале жизнеспособности ($p=0,043$).

Уровень качества жизни больных, получавших Резолор, также стал более высоким. Достоверное улучшение достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности ($p=0,016$), роль физического фактора в ограничении жизнедеятельности ($p=0,013$) и социальная активность ($p=0,046$).

Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо

Динамика выраженности клинических симптомов на фоне приема препарата Флорасан-Д и плацебо

В табл. 5 представлено сравнение динамики клинических симптомов на протяжении каждой из 4 недель терапии в подгруппах пациентов, получающих Флорасан-Д и плацебо. Флорасан-Д достоверно эффективнее плацебо способствовал нормализации частоты стула. Учитывая исходную разницу (0 неделя) в интенсивности метеоризма между подгруппами, сравнение между ними не проводилось.

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из подгрупп и сравнение между ними представлены в табл. 6.

Назначение как Флорасана-Д, так и плацебо оказалось эффективным в отношении уменьшения абдоминальной боли (ВАШ) к моменту окончания терапии ($p=0,003$ и $p=0,028$). Уменьшение выраженности данного симптома было достоверно большим в подгруппе больных, получавших Флорасан-Д ($p=0,023$).

К окончанию приема препаратов в обеих подгруппах отмечалось также достоверное улучшение консистенции стула по Бристольской шкале ($p=0,001$). Статистически значимых различий между подгруппами больных, принимавших Флорасан-Д и плацебо, не выявлено ($p=0,059$).

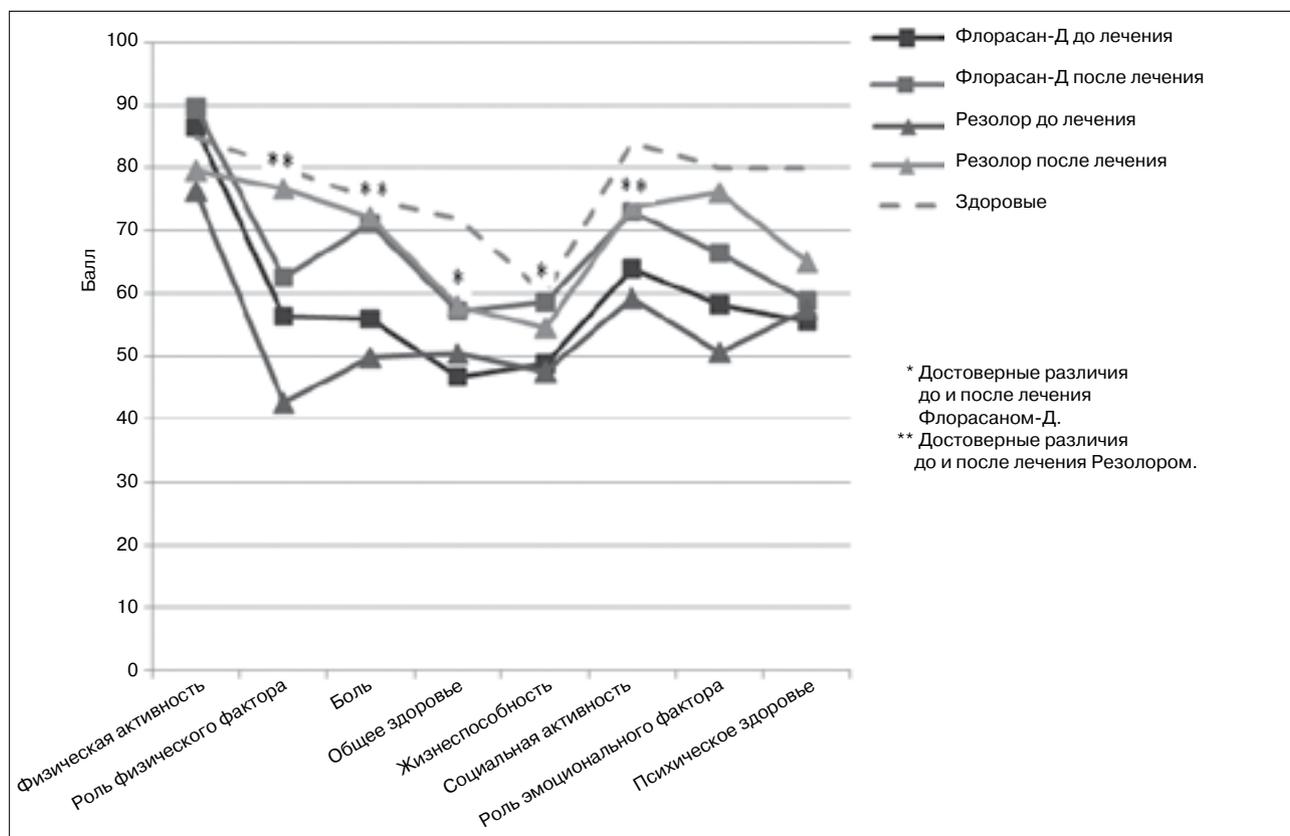


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни у здоровых и больных с СРК-3 до и после терапии препаратами Флорасан-Д и Резолор

Таблица 5

Динамика выраженности основных клинических симптомов (баллы)
в подгруппах больных, получавших Флорасан-Д и плацебо

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Плацебо	р
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,8; 5,9]	4,0 [3,2; 4,7]	0,387
	1-я	4,0 [2,6; 4,6]	4,0 [3,0; 4,7]	0,706
	2-я	3,0 [2,2; 4,2]	4,0 [2,9; 4,4]	0,462
	3-я	2,0 [1,4; 3,3]	3,0 [2,3; 4,0]	0,199
	4-я	2,0 [1,2; 3,0]	3,0 [2,3; 3,9]	0,093
Консистенция стула	0	2,0 [1,8; 2,3]	2,0 [1,6; 2,6]	0,928
	1-я	3,0 [2,5; 3,5]	2,0 [2,0; 3,0]	0,177
	2-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,0 [2,3; 3,2]	0,180
	3-я	3,5 [3,1; 3,9]	3,0 [2,4; 3,3]	0,082
	4-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,0 [2,1; 3,2]	0,126
Частота стула	0	3,0 [2,4; 4,1]	4,0 [3,4; 4,6]	0,117
	1-я	6,5 [5,1; 8,5]	4,0 [2,3; 7,1]	0,008*
	2-я	6,0 [5,1; 7,3]	5,0 [3,2; 6,3]	0,033
	3-я	7,0 [4,9; 6,7]	4,0 [3,0; 5,4]	0,050
	4-я	7,0 [5,5; 7,5]	4,0 [3,8; 5,8]	0,016*
Метеоризм	0	7,0 [6,7; 8,7]	6,0 [3,6; 6,2]	—
	1-я	5,0 [4,0; 6,7]	4,0 [3,1; 5,6]	—
	2-я	4,0 [3,5; 6,2]	4,0 [2,9; 5,1]	—
	3-я	4,0 [3,0; 5,9]	3,0 [2,6; 5,0]	—
	4-я	4,0 [2,4; 5,5]	4,0 [2,7; 4,9]	—

* Статистически достоверно ($p < 0,025$).

Таблица 6

Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из двух изучавшихся подгрупп и между подгруппами

Показатель	P		
	Флорасан-Д	Плацебо	Флорасан-Д / Плацебо
Боль (ВАШ)	0,003*	0,028*	0,023*
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,001*	0,046*	0,059
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,001*	0,131	0,002*
Метеоризм (ВАШ)	0,001*	0,016*	—

* Внутригрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}}=0,05$), межгрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}}=0,025$).

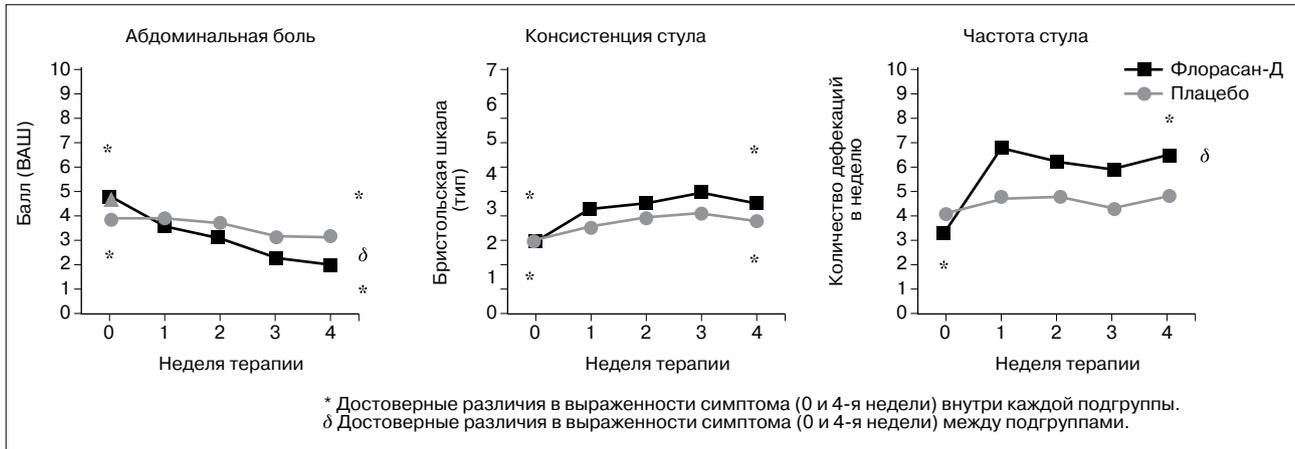


Рис. 4. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо

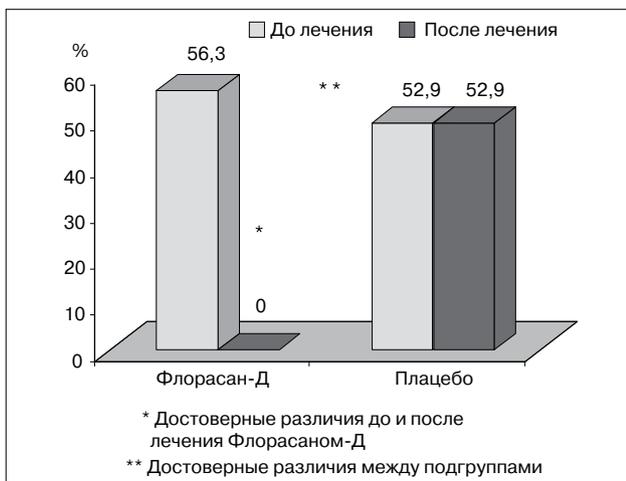


Рис. 5. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо

В подгруппе пациентов, получавших Флорасан-Д, стул стал ежедневным ($p=0,001$). Нормализации частоты стула в подгруппе принимавших плацебо не выявлено. Различия между подгруппами оказались достоверными ($p=0,002$).

К 4-й неделе лечения интенсивность метеоризма по ВАШ в сравнении с таковой перед началом терапии достоверно уменьшилась в обеих подгруппах ($p=0,001$ и $p=0,016$ соответственно). Однако в связи с влиянием исходных параметров

метеоризма на конечный результат лечения сравнение подгрупп, получавших Флорасан-Д и плацебо, не проводилось.

Динамика интенсивности клинических симптомов представлена также на рис. 4.

Динамика СИБР на фоне лечения препаратом Флорасан-Д и плацебо

До начала терапии СИБР был обнаружен у 9 из 16 пациентов (56,3%), принимавших Флорасан-Д (рис. 5). После окончания лечения он не определялся ни у одного больного ($p=0,013$).

В подгруппе, получавшей плацебо, СИБР оставался у всех 9 пациентов, у которых выявлялся исходно (52,9%) на протяжении всего 4-недельного курса лечения. Различия между подгруппами после окончания терапии оказались достоверными ($p=0,002$).

Динамика показателей качества жизни (по опроснику SF-36) на фоне применения препаратов Флорасан-Д и плацебо

На фоне приема плацебо уровень качества жизни пациентов существенно не изменился (рис. 6). Достоверных различий каких-либо показателей до и после лечения достигнуто не было.

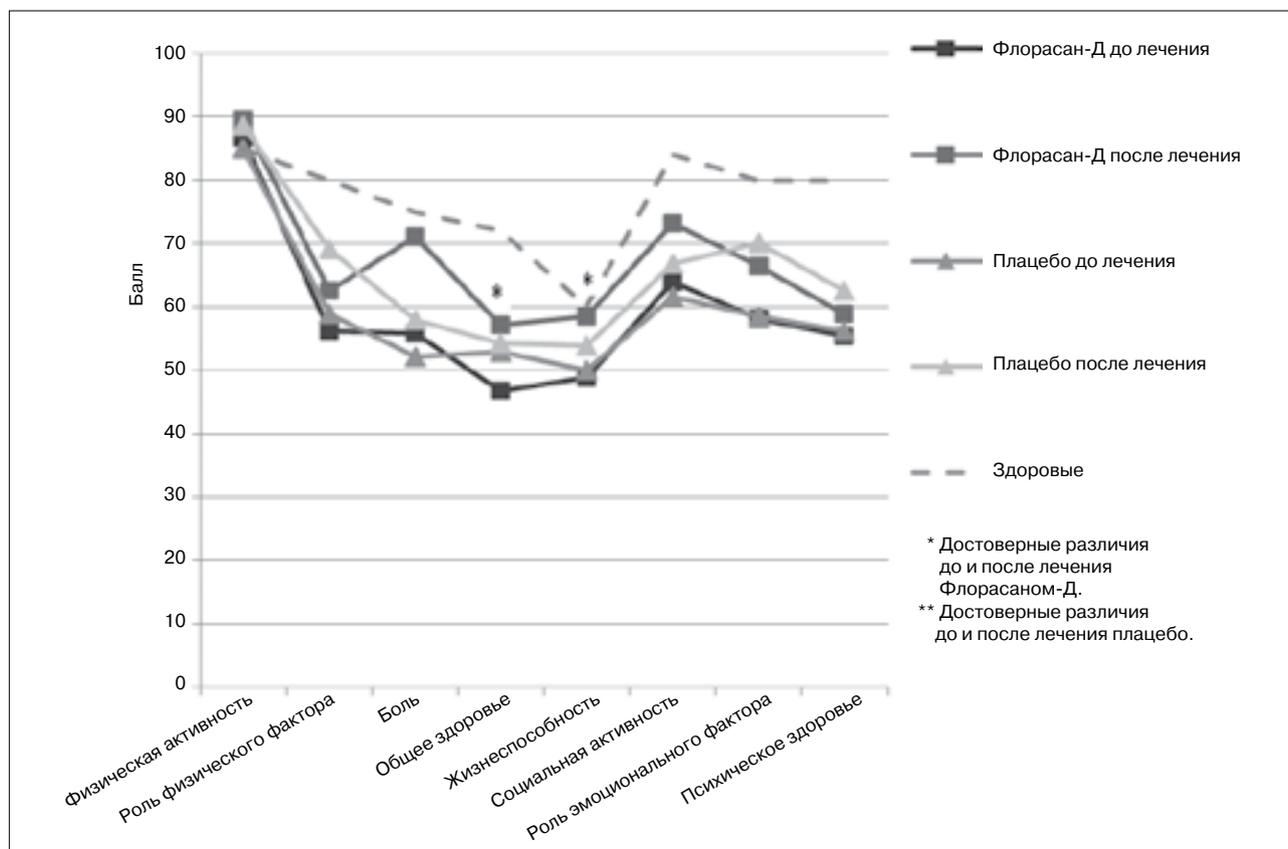


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни у здоровых и больных с СРК-З до и после терапии Флорасаном-Д и плацебо

У больных, принимавших Флорасан-Д, достоверное улучшение отмечалось по шкале оценки пациентами общего здоровья ($p=0,027$) и шкале жизнеспособности ($p=0,043$).

На основании результатов проведенного лечения, можно сделать вывод о том, что при обстипационном варианте СРК эффективность Флорасана-Д в отношении влияния на интенсивность абдоминальной боли и метеоризма, увеличение частоты стула, а также нормализацию показателей водородного дыхательного теста сравнима с таковой при применении энтерокинетики Резолора. Проведение сравнительного анализа эффективности данных препаратов относительно консистенции стула оказалось невозможным в связи с достоверно различающимися исходными показателями в подгруппах пациентов.

СИБР, обнаруженный до лечения у 2 больных (11,8%), после окончания терапии Резолором не определялся, что возможно обусловлено нормализацией двигательной функции кишечника и восстановлением естественного клиренса кишки в отношении избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов. Нельзя исключить, однако, что данный эффект носит случайный характер, и при наличии СИБР у большего количества обследуемых пациентов мы, возможно, не смогли бы получить аналогичные результаты относительно его устранения.

Флорасан-Д достоверно превосходил плацебо в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания (боли в животе и частоты дефекаций) и улучшения качества жизни больных. Клиническая эффективность препарата сопровождалась нормализацией состава кишечной микрофлоры, что также достоверно отличало Флорасан-Д от плацебо.

Обсуждение результатов исследования

Генетически детерминированное нарушение резистентности и восприимчивости к компонентам бактериальных клеток у больных с СРК, нарушение адекватной перистальтики тонкой кишки и дисфункция илеоцекального клапана могут служить предпосылками для изменения кишечного микробиома у рассматриваемой категории пациентов [2, 3, 17, 29].

Несмотря на то, что нет единого мнения о составе кишечной микрофлоры, характерном для диарейного или обстипационного варианта СРК, в целом появляется все больше данных о снижении количества представителей нормальной кишечной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) у таких больных [18, 22, 30]. Известно, что бифидо- и лактобактерии в процессе гидролиза углеводов вырабатывают *короткоцепочечные*

жирные кислоты (КЖК) — масляную, уксусную, пропионовую, являющиеся одними из ключевых звеньев, обеспечивающих колонизационную резистентность. Функции КЖК многогранны и заключаются в регуляции перистальтики кишечника, водно-электролитного обмена, стимуляции процессов клеточной дифференцировки и регенерации эпителия, поддержании антимикробного действия благодаря созданию кислой среды в просвете кишки [1].

Использование метода газожидкостной хроматографии позволило доказать снижение абсолютной концентрации КЖК у больных с СРК-3 [1]. Количественное уменьшение КЖК может приводить к нарушению защитной функции эпителия, двигательной функции ЖКТ [1], что создает благоприятные условия для размножения условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, обладающих факторами адгезии.

Проникновение представителей условно-патогенной и патогенной микрофлоры через эпителиальный слой способствует развитию каскада реакций, вызывающих патологический иммунный ответ, воспаление в стенке кишки, а также возникновение ее периферической сенситизации, заключающейся в развитии повышенной чувствительности ноцицепторов к подпороговым раздражителям и приводящей, в свою очередь, к центральной сенситизации и опосредованно к нарушению моторики кишки [4, 5, 27].

Таким образом, изменение состава кишечного микробиома (в особенности снижение количества сахаролитической микрофлоры) способствует поддержанию воспаления в кишечной стенке, изменению моторики и висцеральной чувствительности, приводя к формированию симптомов у больных с СРК.

На сегодняшний день мы лишены возможности фармакологического влияния на экспрессию белков плотных контактов и сигнальных рецепторов, однако с учетом многофакторного воздействия нарушенного микробиома на развитие клинической картины заболевания представляется целесообразным оказывать медикаментозное влияние на состав кишечной микрофлоры посредством назначения пробиотических препаратов.

Пробиотики способствуют сохранению кишечного гомеостаза [19], синтезируют антибактериальные вещества (бактериоцины, дефензины), обеспечивают барьерную функцию кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ, предотвращая колонизацию макроорганизма патогенными микроорганизмами, участвуют в модулировании местного и системного иммунного ответа [6, 19, 24, 26]; помогают восстановлению и поддержанию нормальной популяции микробиоты кишечника без развития существенных побочных эффектов [19]. Тем не менее, несмотря на значительное увеличение количества исследований, посвященных

изучению эффективности и безопасности пробиотиков, многообразие используемых бактериальных штаммов, дозы препаратов и продолжительность лечения существенно варьируют [13, 16]. Однако в большинстве мета-анализов продемонстрирована эффективность данной группы препаратов в отношении уменьшения выраженности абдоминальной боли, метеоризма и нормализации частоты стула у больных с СРК [11, 13, 15, 16, 23].

В настоящем исследовании изучалась эффективность пробиотического препарата Флорасан-Д, содержащего в своем составе наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Указанные штаммы микроорганизмов включены в последние рекомендации экспертов Йельского университета по применению пробиотиков в лечении СРК [12].

На фоне приема Флорасана-Д достоверно уменьшилась выраженность основных клинических симптомов заболевания, улучшились показатели уровня качества жизни. Устранение СИБР по данным водородного дыхательного теста отмечалось у всех обследованных пациентов.

Мы рассмотрели также альтернативный путь коррекции клинических симптомов и, предположительно, состояния кишечной микрофлоры у больных с СРК-3, связанный с применением препаратов, нормализующих моторику кишки за счет стимуляции серотониновых 5-НТ₄-рецепторов. В проведенном исследовании в качестве энтерокинетики назначался пруклоприд (Резолор).

Серотониновые рецепторы третьего и четвертого типов (5-НТ₃ и 5-НТ₄ рецепторы) играют ключевую роль в формировании моторики кишки и являются наиболее изученными [8]. После взаимодействия серотонина с 5-НТ₄-рецепторами происходит активация чувствительных нейронов, находящихся в подслизистой оболочке, что приводит к распространению возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях, вызывая разнонаправленное действие на моторную функцию. Воздействие на 5-НТ₄-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (например, ацетилхолина), которые вызывают сокращение кишки, в то время как дистальнее кишечного содержимого в нервно-мышечных синапсах выделяются другие медиаторы — оксид азота (NO), вазоинтестинальный пептид, расслабляющие кишечную стенку. Различия в эффектах приводят к координации проксимального сокращения и дистального расслабления гладкой мускулатуры, способствуя эффективной перистальтике кишечника [8, 10]. По данным литературы, концентрация серотонина в сыворотке крови больных с СРК-3 снижена, что, вероятно, связано с нарушением его синтеза [9, 14] вследствие недостатка

КЖК, которые в норме стимулируют рецепторы энтерохромаффинных клеток (ЕС-клеток) в толстой кишке.

Резолор (прукалоприд) способствовал уменьшению абдоминальной боли и метеоризма, нормализации частоты стула, восстановлению естественного клиренса кишки в отношении избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов (после окончания лечения СИБР не выявлялся ни у одного пациента). Однако стоит отметить лучшую переносимость больными Флорасана-Д в связи с более мягким и постепенным увеличением частоты дефекаций при его применении, в то время как на фоне терапии Резолором у отдельных пациентов отмечалось значительное учащение стула в течение недели приема препарата (до 27 дефекаций в неделю).

Таким образом, в лечении пациентов с СРК-З возможно применение в качестве монотерапии как пробиотиков, содержащих комплекс лакто и бифидобактерий, так и энтерокинетики, восстанавливающих пропульсивную перистальтику кишечника.

Предположительно обе группы препаратов, в конечном итоге, позволяют разорвать *circulus vitiosus*, включающий в себя формирование периферической и центральной сенситизации, нарушение моторики и формирование симптомов. Однако

для проверки этой гипотезы требуются дополнительные исследования.

На сегодняшний день, вероятно, предпочтение следует отдавать препаратам с меньшим количеством побочных эффектов.

Выводы

1. Наличие взаимосвязи основных патогенетических механизмов СРК и его клинических симптомов с изменением состава кишечной микрофлоры делает целесообразным назначение пробиотиков пациентам данной группы.

2. Применение пробиотика Флорасан-Д у больных с СРК-З в течение 4 нед способствует достоверно более эффективному по сравнению с плацебо уменьшению боли в животе, учащению стула, улучшению качества жизни и нормализации состава кишечной микрофлоры.

3. Пробиотик Флорасан-Д и энтерокинетики Резолор при их применении у пациентов с СРК-З в течение 4 нед обладают сходной эффективностью в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания, устранения СИБР, повышения уровня качества жизни.

4. Флорасан-Д лучше переносится больными, что связано с постепенным увеличением частоты стула на протяжении курса лечения.

Список литературы

1. *Ардатская М.Ф.* Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
1. *Ardatskaya M.F.* Clinical significance of short-chain fatty acids at gastro-intestinal diseases: PhD degree thesis. М., 2003.
2. *Воробьев А.А.* Микробиология и иммунология. М.: Медицина, 1999.
2. *Vorob'yev A.A.* Microbiology and immunology. М.: Meditsina, 1999.
3. *Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В.* Синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, Энтерожермина. Новости медицины и фармации 2009; 17(291).
3. *Zvyagintseva T.D., Gridneva S.V.* Irritable bowel syndrome, dysbiosis, Enterogermina. News of medicine and pharmacy 2009; 17(291).
4. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.* Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпрессинформ, 2013.
4. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional gastrointestinal disorders. М.: MEDpressinform, 2013.
5. *Курбатова А.А.* Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
5. *Kurbatova A.A.* Pathogenic and clinical value of cytokine and claudin system at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. М., 2013.
6. *Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.* Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5):17-27.
6. *Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Physiological value of intestinal microflora. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(5):17-27.
7. *Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.* Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):89-97.
7. *Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Pathogenic value of changes of intestinal microflora at irritable bowel syndrome and treatment options. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(3):89-97.
8. *Саблин О.А.* Возможности энтерокинетики терапии нарушений моторики кишечника при запоре. Фарматека 2013; 255(2):1-6.
8. *Sablin O.A.* Potential of enterokinetic therapy of intestine motility disorders at constipation. Farmateka 2013; 255(2):1-6.
9. *Briejer M.R., Akkermans L.M., Meulemans A.L.* 5-HT-induced neurogenic relaxations of the guinea-pig proximal colon: investigation into the role of ATP and VIP in addition to nitric oxide. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1995; 351:126-35.
10. *Cash B.D., Chey W.D.* Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22(11):1047-60.
11. *Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M.* Reviewarticle: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome-focus on lactic acid bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(4):403-13.
12. *Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J., Dieleman L.A., Ringel Y., Guandalini S., Kelly C.P., Brandt L.J.* Recommendations

- for probiotic use - 2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:168-71.
13. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:2-26.
 14. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:184-93.
 15. Hosseini A., Nikfar S., Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:1323-34.
 16. Hoveyda N., et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
 17. Kellow J.E., Eckersley G.M., Jones M. Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1992; 37:168-74.
 18. Kerckhoffs A.P., Samsom M., van der Rest M.E., et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2887-92.
 19. Khan M.W., Kale A.A., Bere P., Vajjala S., Gounaris E., Pakanati K.C. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:81-94.
 20. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 21:20-7.
 21. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(9):920-24.
 22. Malinen E., Rinttilä T., Kajander K., et al. Analysis of the microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:373-82.
 23. Moayyedi P., Ford A., et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59:325-32.
 24. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300-10.
 25. Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A., Lauritano E.C., Santoliquido A., Cremonini F., Cammarota G., Tondi P., Pola P., Gasbarrini G., et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1391-5.
 26. Ohland C., MacNaughton K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298:807-19.
 27. Ohman L., Lindmark A.C., Isaksson S., et al. Increased TLR2 expression on blood monocytes in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(4):398-405.
 28. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:412-9.
 29. Quigley E.M. Intestinal dysmotility and the irritable bowel syndrome. *Ir J Med Sci* 1994; 163:560-1.
 30. Rajilić-Stojanović M., et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141:1792-801.
 31. Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2441-9.
 32. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston: Mass, 1993.
 33. Weaver M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990; 13(4):227-36.