

Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным 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

Comparative assessment of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* efficacy at diarrheal 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

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

Материал и методы. У 47 пациентов с диагнозом СРК-Д, подтвержденным соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по результатам выполненного обследования проведен сравнительный анализ влияния пробиотиков и плацебо на динамику основных клинических симптомов, состояние кишечной

Aim of investigation. To estimate effect of probiotics on severity of clinical symptoms, presence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) and quality of life at diarrheal variant of irritable bowel syndrome (IBS-D).

Material and methods. In 47 patients with diagnosis of IBS-D, confirmed by conformity of symptoms to Rome-III criteria and absence of organic diseases according to carried out investigation comparative analysis of effect of probiotics and placebo on development of main clinical symptoms, state of intestinal microflora and quality of life was applied. Efficacy of probiotics containing microorganisms *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium*

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «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 Elena A. — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

микрофлоры и уровень качества жизни. Изучалась эффективность пробиотиков, содержащих композицию микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан-Д); дрожжи *Saccharomyces boulardii* (Энтерол). Обследованы 25 мужчин (53,2%) и 22 женщины (46,8%), средний возраст которых составил 33 (31,5; 37,8) года.

Пробиотики Флорасан-Д, Энтерол и плацебо назначали в дозе 250 мг 2 раза в день. Степень выраженности абдоминальной боли и метеоризма оценивали при помощи *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ), консистенцию стула — с применением Бристольской шкалы формы кала, частоту стула — путем подсчета количества дефекаций в течение каждой недели лечения. Кроме того, исследовали наличие СИБР при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой, определяли уровень качества жизни по опроснику *The Short Form-36* (SF-36) до начала терапии и после ее окончания. Лечение проводилось в течение 28 дней.

Результаты. В группе пациентов, принимавших Флорасан-Д и Энтерол, в отличие от группы плацебо отмечалась положительная динамика в отношении выраженности основных клинических симптомов заболевания, наблюдалось повышение уровня качества жизни. Кроме того, на фоне приема препарата Флорасан-Д у всех больных удалось устранить СИБР по данным водородного дыхательного теста с лактулозой.

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

infantis, *Lactobacillus rhamnosus* (Floras-D); yeast *Saccharomyces boulardii* (Enterol) was studied. Overall 25 men (53,2 %) and 22 women (46,8 %) with mean age 33 year (31,5; 37,8) were investigated.

Probiotics Florasan-D, Enterol and placebo were prescribed in a doze of 250 mg bid. Intensity of abdominal pain and meteorism was estimated by *visual analog scale* (VAS), consistency of stool — by Bristol stool form scale, defecation rate — by calculation of number of bowel movements during every week of treatment. Besides that presence of BOS was investigated by hydrogen breath test with lactulose, quality of a life was determined using The Short Form-36 (SF-36) questionnaire prior to treatment onset and its termination. Treatment lasted for 28 days.

Results. In group of the patients who received Florasan-D and Enterol, in contrast to as placebo group improvement in relation to severity of main clinical symptoms was marked, quality of a life score increased. Besides that, according to hydrogen breath test with lactulose results on a background of Florasan-D it was possible to eliminate BOS in all patients.

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

В публикациях последних лет приводятся данные относительно изменений количественного и качественного состава микрофлоры у больных с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК) [24, 28, 33, 34, 38].

Изменение кишечного микробиома считается одним из ключевых факторов, который в сочетании с нарушением проницаемости кишечной стенки может приводить к появлению и персистенции симптомов у таких больных [9, 25, 38]. Поэтому совершенствование методов диагностики кишечного микробиома, включение пробиотиков в схему лечения пациентов, страдающих СРК, представляется обоснованным.

Согласно результатам одного из последних мета-анализов (Ford A, 2014), включившего 34 исследования с участием больных с СРК ($n=3452$), на фоне приема пробиотиков независимо от клинического варианта течения заболевания отмечалось уменьшение выраженности боли в животе и метеоризма [17].

На основании мета-анализа 14 исследований [22] оказалось, что наиболее эффективными для купирования боли и метеоризма служат про-

биотики, в состав которых включены *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum*, а также смесь VSL#3 (комбинация *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*) и *Streptococcus faecium*, что подтверждается данными других исследователей [17, 21].

В целом количество публикаций, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, постоянно увеличивается, однако приводимые в них сведения остаются весьма противоречивыми. Доказательная оценка эффективности препаратов данной группы затруднена как в связи с разнообразием бактериальных композиций, так и вследствие значительных различий в количестве микробных клеток в таблетке или капсуле препарата и длительности их назначения [4].

Тем не менее, согласно мнению большинства авторов, пробиотики эффективны для уменьшения выраженности абдоминальной боли и метеоризма, а также нормализации частоты стула у больных с СРК [14, 17, 21, 22].

Материал и методы исследования

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» были обследованы 47 пациентов с диагнозом СРК-Д, подтвержденным соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по данным лабораторных и инструментальных исследований. Среди обследованных было 25 мужчин (53,2%) и 22 женщины (46,8%), средний возраст которых составил 33 (31,5; 37,8) года.

Проводился сравнительный анализ эффективности 4-недельного курса лечения пробиотиками Флорасан-Д и Энтерол, а также Флорасаном-Д и плацебо в отношении выраженности основных клинических симптомов, влияния на синдром избыточного бактериального роста (СИБР) и уровень качества жизни.

Обследуемые были разделены на три подгруппы по очередности поступления в клинику: 15 больных принимали пробиотик Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) 250 мг 2 раза в день, 16 пациентов – пробиотик Энтерол (*Saccharomyces boulardii*) 250 мг 2 раза в день и 16 человек получали 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 оценивались при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 1 до 10 баллов, где 10 баллов – наибольшая выраженность симптома, 0 – его отсутствие [41]. Нарушение консистенции стула определялось в соответствии с Бристольской шкалой формы кала [26], частота стула – путем подсчета пациентами количества дефекаций в неделю. Выраженность симптомов

оценивалась до начала лечения, а также в конце каждой недели проводимой терапии.

Дважды (до лечения и после его окончания) выполнялся водородный дыхательный тест с лактулозой для подтверждения или исключения СИБР, а также тестирование пациентов с применением опросника качества жизни *The Short Form-36* (SF-36) [40].

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа 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 группами определяли следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы – метод Манна–Уитни, количественные показатели, две зависимые группы – метод Вилкоксона.

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 учитывалась поправка Бонферрони, определявшаяся как $p_{\text{критическое}} = 0,05/n$, где n – количество сравнений одних и тех же данных.

Результаты исследования

В табл. 1 приведена характеристика подгрупп пациентов до начала терапии. Возраст к моменту начала заболевания в подгруппе больных, получавших Энтерол, оказался достоверно выше, чем у принимавших Флорасан-Д. Достоверных

Таблица 1

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов до начала терапии

Показатель	Больные, получавшие			p	
	Флорасан-Д, n=16	Энтерол, n=15	плацебо, n=16	Ф-Э	Ф-П
Возраст (годы)	27,0 [25,3; 32,5]	33,5 [31,1; 42,4]	32,5 [28,3; 40,5]	0,027	0,396
Возраст к моменту начала заболевания	20,0 [16,9; 25,4]	27,0 [24,4; 34,7]	29,5 [23,8; 31,3]	0,011*	0,147
Длительность анамнеза	7,5 [5,1; 10,1]	5,0 [3,1; 13,5]	4,5 [3,0; 10,8]	0,506	0,356
Боль (ВАШ)	4,0 [3,0; 5,8]	4,0 [2,5; 5,3]	3,5 [2,5; 5,0]	0,624	0,418
Консистенция стула (Бристольская шкала)	6,0 [5,1; 6,0]	6,0 [5,7; 6,1]	5,0 [4,5; 5,4]	0,183	0,060
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	14,0 [11,8; 19,6]	20,5 [15,4; 26,1]	14,0 [13,5; 20,9]	0,097	0,925
Метеоризм (ВАШ)	7,0 [4,6; 8,0]	5,0 [3,5; 7,2]	3,0 [2,7; 5,3]	0,314	0,057

*Статистически достоверно ($p < 0,025$). Ф – Флорасан-Д, Э – Энтерол, П – плацебо.

Таблица 2
Корреляции основных клинических симптомов (4-я неделя терапии) с возрастом пациентов к моменту начала заболевания

Показатель	Возраст пациента к моменту начала заболевания	
	τ Кендалла	p
Абдоминальная боль	-0,29	0,155
Консистенция стула	-0,22	0,295
Частота стула	-0,26	0,201
Метеоризм	-0,51	0,009

различий в клинической картине заболевания между подгруппами, получавшими Флорасан-Д и Энтерол, не найдено.

В связи с выявленными достоверными различиями в возрасте пациентов к моменту начала заболевания между подгруппами больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, был проведен корреляционный анализ данного показателя с динамикой клинических симптомов к окончанию 4-й недели терапии с целью оценки его возможного влияния на эффективность изучаемых препаратов.

Возраст пациентов к началу заболевания не оказывал достоверного влияния на интенсивность

абдоминальной боли, консистенцию и частоту стула, что указывало на возможность сравнения эффективности препаратов в указанных подгруппах в отношении их влияния на перечисленные симптомы (табл. 2).

Выявлена достоверная обратная корреляция между возрастом больных к началу заболевания с интенсивностью метеоризма (4-я неделя терапии), что не позволило провести сравнение влияния препаратов на выраженность данного симптома.

Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Энтерол

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

В табл. 3 приводится сравнение динамики клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, на протяжении каждой из 4 недель терапии.

Энтерол достоверно эффективнее Флорасана-Д купировал боль в животе на 2, 3 и 4-й неделях лечения. Не было выявлено достоверных различий между изучаемыми препаратами в отношении влияния на такие симптомы, как консистенция и частота стула.

Таблица 3
Динамика выраженности основных клинических симптомов (в баллах) у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Энтерол	p
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,0; 5,8]	4,0 [2,5; 5,3]	0,624
	1-я	3,0 [2,3; 5,3]	2,0 [0,6; 3,6]	0,043
	2-я	3,0 [1,8; 4,5]	0,0 [0,0; 2,7]	0,018*
	3-я	3,0 [1,6; 4,4]	0,0 [0,0; 2,0]	0,011*
	4-я	3,0 [1,4; 3,8]	0,0 [0,0; 1,8]	0,008*
Консистенция стула	0	6,0 [5,1; 6,0]	6,0 [5,7; 6,1]	0,183
	1-я	5,0 [4,2; 5,5]	5,0 [3,9; 5,4]	0,489
	2-я	5,0 [3,9; 5,2]	4,0 [3,6; 4,9]	0,356
	3-я	4,0 [3,9; 4,9]	4,0 [3,5; 4,7]	0,663
	4-я	4,0 [3,3; 4,7]	4,0 [3,2; 4,6]	0,939
Частота стула	0	14,0 [11,8; 19,6]	20,5 [15,4; 26,1]	0,097
	1-я	12,0 [10,1; 16,1]	10,5 [8,6; 17,6]	0,590
	2-я	10,0 [9,1; 14,5]	8,5 [7,2; 14,3]	0,330
	3-я	12,0 [8,6; 13,7]	7,0 [6,7; 11,8]	0,151
	4-я	8,0 [8,0; 13,1]	7,0 [5,9; 11,7]	0,106
Метеоризм	0	7,0 [4,6; 8,0]	5,0 [3,5; 7,2]	0,314
	1-я	6,0 [3,7; 7,7]	2,5 [0,8; 4,2]	
	2-я	6,0 [3,2; 7,1]	1,5 [0,5; 3,5]	
	3-я	6,0 [3,2; 6,5]	1,0 [0,4; 3,1]	
	4-я	4,0 [2,9; 6,2]	0,5 [0,3; 2,7]	

Примечание. То же, что в табл. 1.

Таблица 4

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

Показатель	Флорасан-Д	Энтерол	Флорасан-Д/Энтерол
Боль (ВАШ)	0,013*	0,001*	0,043
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,004*	0,001*	0,293
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,008*	0,001*	0,009*
Метеоризм (ВАШ)	0,023*	0,003*	

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

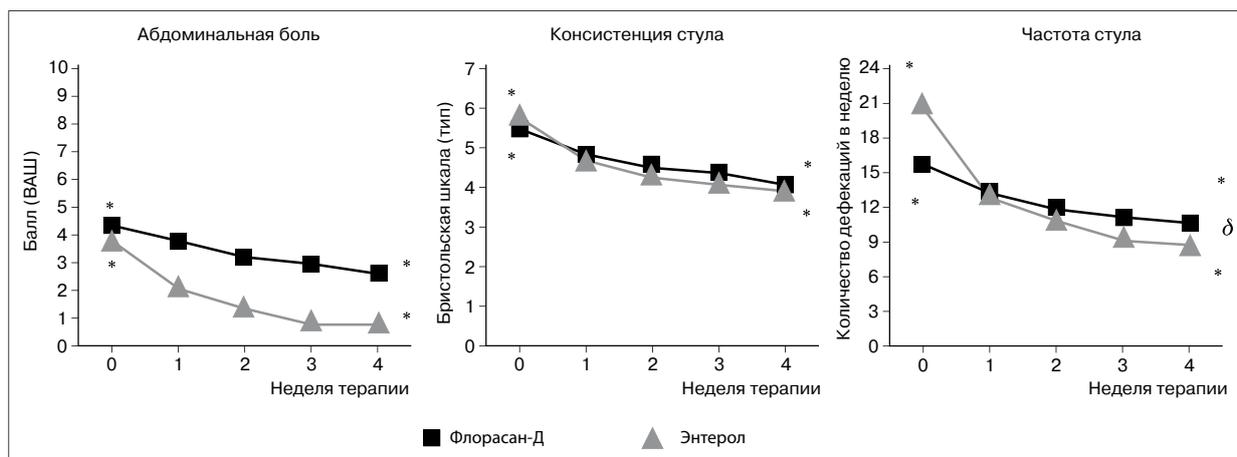


Рис. 1. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол
* Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) внутри каждой подгруппы;
δ Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) между подгруппами

Сравнение подгрупп между собой по динамике выраженности метеоризма не проводилось в связи с тем, что исходные показатели возраста к моменту начала заболевания влияли на интенсивность метеоризма в процессе лечения (см. табл. 2).

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

Флорасан-Д и Энтерол эффективны в отношении купирования абдоминальной боли: оба препарата способствовали ее достоверному уменьшению (по ВАШ) к моменту окончания терапии ($p=0,013$ и $p=0,001$). Достоверных различий между подгруппами к окончанию лечения не отмечалось.

К концу терапии выявлено достоверное улучшение консистенции стула (по Бристольской шкале) у пациентов обеих подгрупп ($p=0,004$ и $p=0,001$). Достоверных различий между подгруппами на 0 и 4-й неделях лечения также не было.

Флорасан-Д и Энтерол способствовали нормализации частоты стула к концу 4-й недели терапии ($p=0,008$ и $p=0,001$). Различия между подгруппами в отношении выраженности данного симптома между 0 и 4-й неделями лечения достоверны ($p=0,009$): на фоне приема Энтерола к окончанию

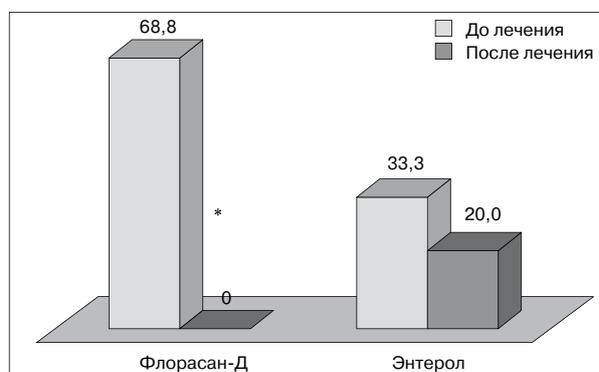


Рис. 2. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, %
* Достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

терапии удалось добиться урежения частоты стула до 1 раза в сутки.

К окончанию лечения интенсивность метеоризма достоверно уменьшилась по сравнению с началом терапии в обеих подгруппах пациентов ($p=0,023$ и $p=0,003$), однако сравнение между подгруппами не проводилось (см. табл. 2).

Динамика выраженности клинических симптомов в изучавшихся подгруппах и различия между подгруппами представлены также на рис. 1.

Динамика СИБР на фоне лечения препаратами Флорасан-Д и Энтерол

На фоне проведенного лечения, помимо уменьшения выраженности клинических симптомов, отмечалось также снижение частоты СИБР, определявшегося при помощи водородного дыхательного теста (рис. 2). До начала терапии СИБР был выявлен у 11 из 16 пациентов (68,8%), получавших Флорасан-Д. После завершения курса лечения ни у одного из обследованных больных СИБР повторно не определялся ($p=0,002$).

До начала лечения СИБР был диагностирован у 5 из 15 пациентов (33,3%) в подгруппе получавших Энтерол. После окончания лечения у 3 (20%) больных, несмотря на клинический эффект проводимой терапии, СИБР сохранялся.

Динамика показателей качества жизни (опросник SF-36) на фоне применения препаратов Флорасан-Д и Энтерол

Уровень качества жизни пациентов, получавших Флорасан-Д, стал более высоким (рис. 3.) Достоверное улучшение было достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности ($p=0,013$) и общее здоровье ($p=0,024$).

Уровень качества жизни пациентов на фоне лечения препаратом Энтерол также стал более высоким. Достоверное улучшение было достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности

($p=0,009$), жизнеспособность ($p=0,027$) и общее здоровье ($p=0,043$).

Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо

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

Наиболее выраженная положительная динамика в купировании основных клинических симптомов заболевания отмечалась в подгруппе больных, получавших Флорасан-Д (в частности, в изменении частоты и консистенции стула), однако достоверные различия между подгруппами пациентов были выявлены только в отношении таких симптомов, как уменьшение интенсивности метеоризма к окончанию первой недели лечения (табл. 5). В подгруппе больных, которым назначалось плацебо, к завершению терапии отмечалось ухудшение консистенции стула.

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) внутри каждой подгруппы и между подгруппами пациентов представлены в табл. 6.

Флорасан-Д и плацебо эффективны в отношении уменьшения интенсивности абдоминальной боли по ВАШ к моменту окончания терапии ($p=0,013$ и $p=0,028$), статистически значимых различий между подгруппами больных к завершению лечения выявить не удалось.

К окончанию лечения у пациентов, получавших Флорасан-Д, в отличие от больных, принимавших плацебо, происходила нормализация

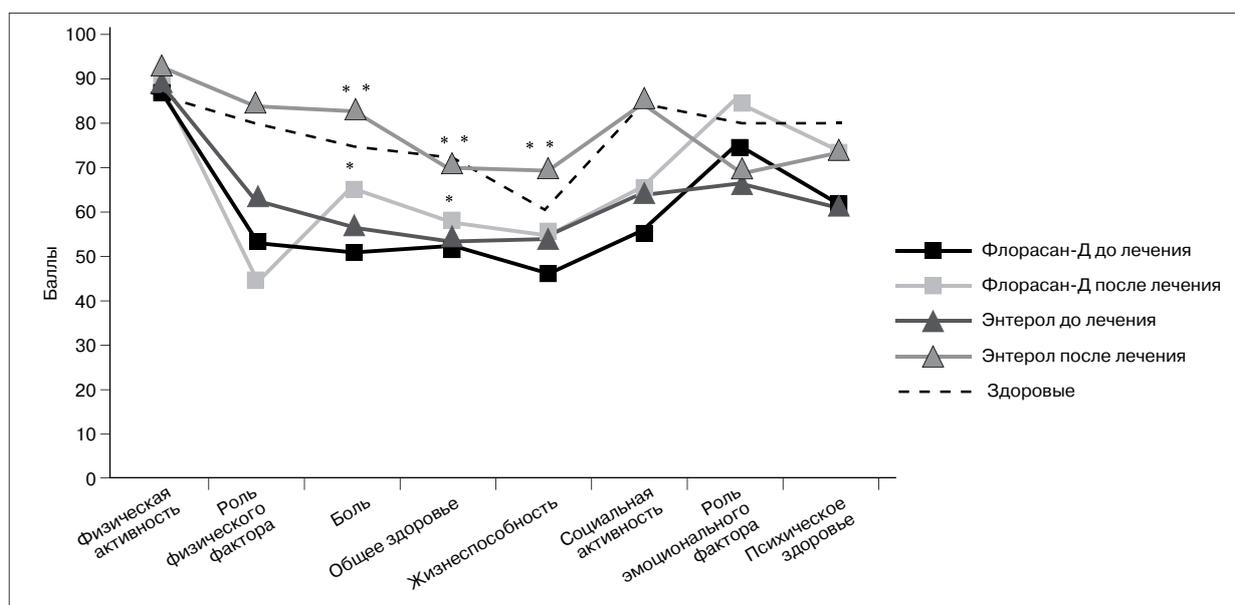


Рис. 3. Сравнение показателей качества жизни у здоровых лиц и у больных с СРК-Д до и после лечения препаратами Флорасан-Д и Энтерол

* Достоверные различия до и после лечения препаратом Флорасан-Д;

** Достоверные различия до и после лечения препаратом Энтерол

Таблица 5
Динамика выраженности основных клинических симптомов (в баллах) в подгруппах больных с СРК-Д, получавших Флорасан-Д и плацебо

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Плацебо	р
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,0; 5,8]	3,5 [2,5; 5,0]	0,418
	1-я	3,0 [2,3; 5,3]	3,0 [1,7; 4,3]	0,430
	2-я	3,0 [1,8; 4,5]	3,0 [1,6; 3,9]	0,759
	3-я	3,0 [1,6; 4,4]	2,0 [1,5; 3,7]	0,645
	4-я	3,0 [1,4; 3,8]	2,5 [1,6; 4,0]	0,878
Консистенция стула	0	6,0 [5,1; 6,0]	5,0 [4,5; 5,4]	0,060
	1-я	5,0 [4,2; 5,5]	5,0 [4,2; 5,3]	0,809
	2-я	5,0 [3,9; 5,2]	5,0 [3,8; 4,9]	0,759
	3-я	4,0 [3,9; 4,9]	4,0 [3,5; 4,5]	0,456
	4-я	4,0 [3,3; 4,7]	4,5 [3,7; 4,8]	0,539
Частота стула	0	14,0 [11,8; 19,6]	14,0 [13,5; 20,9]	0,925
	1-я	12,0 [10,1; 16,1]	14,0 [12,1; 21,9]	0,273
	2-я	10,0 [9,1; 14,5]	14,0 [11,2; 20,8]	0,219
	3-я	12,0 [8,6; 13,7]	14,0 [10,6; 17,4]	0,203
	4-я	8,0 [8,0; 13,1]	14,0 [11,1; 17,3]	0,049
Метеоризм	0	7,0 [4,6; 8,0]	3,0 [2,7; 5,3]	0,057
	1-я	6,0 [3,7; 7,7]	2,5 [1,9; 4,2]	0,024*
	2-я	6,0 [3,2; 7,1]	3,0 [1,8; 4,0]	0,062
	3-я	6,0 [3,2; 6,5]	3,0 [1,7; 3,9]	0,041
	4-я	4,0 [2,9; 6,2]	2,5 [1,7; 4,2]	0,120

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

Таблица 6
Различия (р) в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из 2 подгрупп пациентов и между подгруппами

Показатель	Флорасан-Д	Плацебо	Флорасан-Д/Плацебо
Боль (ВАШ)	0,013*	0,028*	0,369
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,004*	0,182	0,022*
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,008*	0,114	0,024*
Метеоризм (ВАШ)	0,023*	0,077	0,346

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

ция консистенции стула по Бристольской шкале ($p = 0,004$). Различия между подгруппами оказались достоверными ($p = 0,022$).

Частота стула улучшилась к концу 4-й недели терапии только на фоне приема Флорасана-Д ($p = 0,008$). Положительной динамики в отношении нормализации частоты стула у больных, получавших плацебо, не отмечалось. Различия между подгруппами достоверны ($p = 0,024$).

К 4-й неделе лечения интенсивность метеоризма по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с началом лечения в подгруппе пациентов, принимавших Флорасан-Д ($p = 0,023$) в отличие от подгруппы больных, которым назначалось пла-

цебо ($p = 0,077$). Однако статистически значимых различий между подгруппами не найдено.

Динамика интенсивности клинических симптомов представлена на рис. 4.

Динамика СИБР на фоне применения препарата Флорасан-Д и плацебо

До начала лечения СИБР был выявлен у 11 из 16 больных (68,8%), принимавших Флорасан-Д (рис. 5). После окончания 4-недельного курса терапии СИБР повторно не определялся ни у одного пациента ($p = 0,002$).

В подгруппе больных, получавших плацебо, после завершения лечения СИБР сохранялся

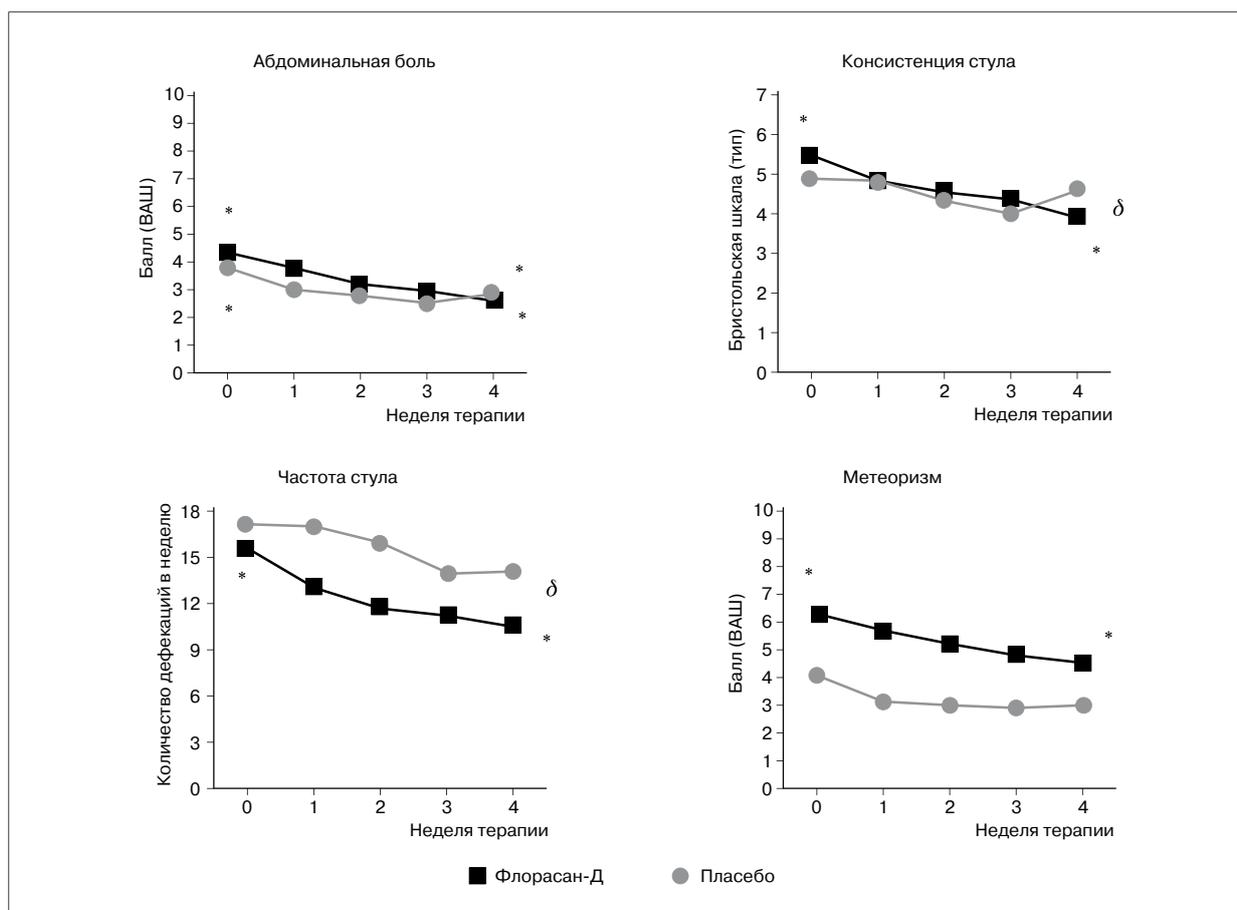


Рис. 4. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо
 * Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) внутри каждой подгруппы;
 δ Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) между подгруппами

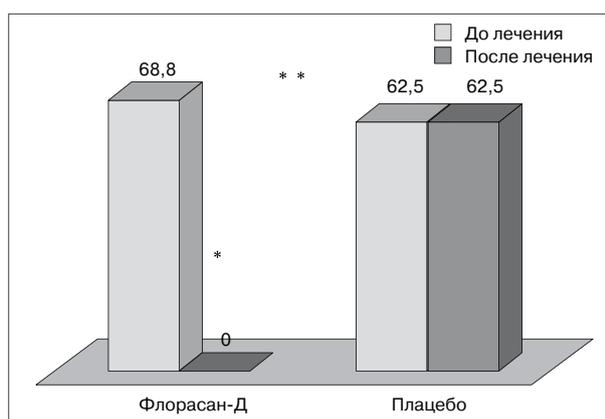


Рис. 5. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо, %
 * Достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д;
 ** Достоверные различия между подгруппами

у всех пациентов, у которых он был выявлен до назначения препарата (62,5%). Различия между подгруппами достоверны ($p=0,001$).

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

У пациентов обеих подгрупп (рис. 6) достоверное улучшение качества жизни было достигнуто по такому показателю, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности ($p=0,013$ и $p=0,008$). Кроме того, в подгруппе больных, принимавших Флорасан-Д, достоверно улучшилось состояние общего здоровья ($p=0,024$), у пациентов, получавших плацебо, — психическое здоровье ($p=0,046$).

Таким образом, оценивая результаты проведенного лечения, можно сделать вывод о том, что оба пробиотика (Флорасан-Д, Энтерол) эффективны в качестве монотерапии при диарейном варианте СРК, так как уменьшают выраженность основных клинических симптомов заболевания. При этом Энтерол по сравнению с Флорасаном-Д более эффективен для купирования абдоминальной боли. Однако при назначении Флорасана-Д уменьшение клинических проявлений заболевания

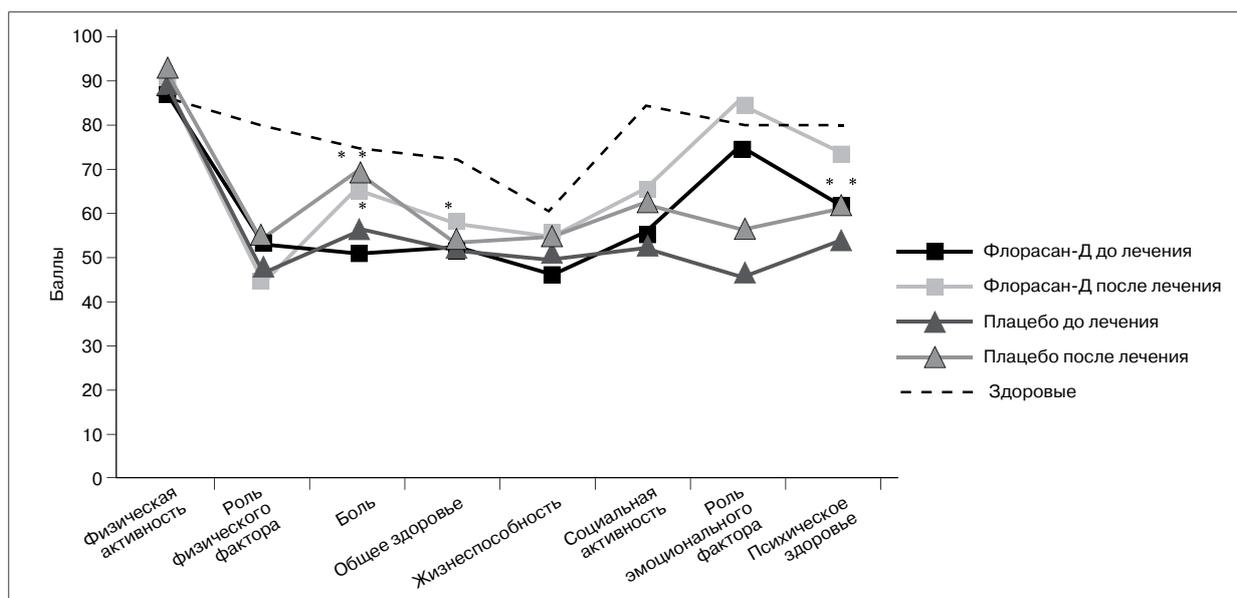


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни у здоровых и больных с СРК-Д до и после лечения Флорасаном-Д и плацебо

* Достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д;

** Достоверные различия до и после лечения плацебо

и улучшение показателей качества жизни происходят параллельно с нормализацией кишечной микрофлоры (по данным водородного дыхательного теста).

Стоит отметить большую эффективность Флорасана-Д по сравнению с плацебо в отношении нормализации частоты и консистенции стула, а также нормализации кишечной микрофлоры.

Обсуждение результатов исследования

Существуют два основных механизма взаимодействия макроорганизма с бактериальными клетками, обеспечивающих стабильность компонентов нормального микробиоценоза или колонизационную резистентность: 1) генетически детерминированная невосприимчивость (резистентность), обусловленная неспецифическими факторами защиты, и 2) восприимчивость — способность реагировать на внедрение патогенных и условно-патогенных микробов, зависящая от состояния иннатного и адаптивного иммунитета [2].

Генетически детерминированная резистентность обеспечивается факторами, предотвращающими проникновение микробных клеток из просвета кишки под эпителиальный слой.

Роль первого защитного барьера выполняет выстилающая кишечные эпителиоциты слизь, в которой находятся представители нормальной микрофлоры, ограничивающие доступ патогенов к питательным веществам. В слизистой оболочке кишечника содержатся также плазматические

клетки, вырабатывающие иммуноглобулины различных классов (IgA, IgM, IgG), соотношение выработки которых равно соответственно 20:3:1 [8]. Секреторный IgA служит мощным фактором защиты, обеспечивая нейтрализацию возбудителей.

Второй защитный барьер обеспечивается герметичностью кишечного эпителия, выполняющего роль барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма благодаря наличию плотных клеточных контактов между эпителиоцитами, образованных путем точного соединения мембран соседних клеток за счет трансмембранных белков [18, 39].

По данным, приводящимся в зарубежных и отечественных публикациях, у пациентов, страдающих СРК, отмечается уменьшение концентрации IgA в слизистой оболочке кишечника [5, 11], а также снижение экспрессии отдельных белков плотных клеточных контактов [6, 13, 15].

Восприимчивость макроорганизма к бактериальным клеткам зависит от величины экспрессии сигнальных рецепторов. В последние годы накапливается все больше данных о нарушении у больных с СРК экспрессии сигнальных рецепторов, к которым относятся TLR (toll-like receptors) и NLR (NOD-like receptors), локализованные соответственно на цитоплазматической мембране и в цитоплазме клеток иннатной иммунной системы и энтероцитов [4]. Наиболее часто у пациентов с СРК-Д обнаруживается повышение экспрессии TLR-2 и TLR-4 [12, 16, 32].

Нарушение вышеназванных механизмов проявляется нарушением колонизационной резистент-

ности и соответственно изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Дополнительными факторами, усугубляющими изменение микробиоценоза кишки при СРК, служит нарушение адекватной перистальтики тонкой кишки [23, 35] и, по мнению ряда авторов, дисфункция илеоцекального клапана [3].

По данным литературы, частота выявления СИБР у пациентов, страдающих СРК (преимущественно с диарейным вариантом), варьирует от 9 до 84%, в группе контроля — от 1 до 40% [19, 22, 27, 30, 34, 38].

Качественные и количественные изменения микробиома при СРК заключаются в снижении количества представителей нормальной кишечной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, служащих основными продуцентами *короткоцепочечных желчных кислот* (КЖК) — уксусной, пропионовой, масляной [24, 28, 37]. КЖК обеспечивают трофическую и энергетическую функции, дифференцировку и регенерацию эпителия, регулируют перистальтику кишечника, водно-электролитный баланс, благодаря созданию кислой среды в просвете кишки обеспечивают антимикробное действие.

Снижение концентрации КЖК приводит к нарушению вышеперечисленных функций, что создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающей способностью к адгезии и инвазии, а также способствующей созданию повышенного давления в просвете толстой кишки вследствие избыточного скопления газов (сероводорода, углекислого газа, метана) — продуктов расщепления недостаточно гидролизированных нутриентов, что в сочетании с недостаточностью илеоцекального клапана может приводить к формированию СИБР.

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры благодаря факторам адгезии проникают в лимфоидные фолликулы, запуская каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. В результате длительно протекающего воспаления формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям, что, в свою очередь, приводит к формированию центральной сенситизации и, опосредованно, нарушению моторики кишки [4, 6].

Таким образом, нарушение у пациентов с СРК кишечного микробиома, в том числе снижение количества сахаролитической микрофлоры, способствует поддержанию активного воспаления в кишечной стенке [20], изменению моторики [36] и висцеральной чувствительности [42], приводя к формированию симптомов заболевания, в связи

с чем вполне аргументированной является попытка предотвратить изменения состава кишечной микрофлоры и/или восстановить нарушенный баланс микроорганизмов.

Обоснованием назначения пробиотиков служит необходимость поддержания стабильности качественного и количественного состава микробиоценоза кишки при невозможности обеспечения макроорганизмом колонизационной резистентности.

Исследования, в которых изучались механизмы действия пробиотиков, свидетельствуют о их влиянии на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры, снижении рН в просвете кишечника, поддержании барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, модулировании местного и системного иммунного ответа, что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами [25, 29, 31].

На фоне успешной терапии пробиотическими препаратами уровень КЖК в образцах кала, исследованный методом газожидкостной хроматографии, возвращается к нормальным значениям, что свидетельствует в пользу нормализации состава кишечной микрофлоры и естественной деконтаминации условно-патогенных микроорганизмов [1, 10].

Положительным моментом назначения пробиотиков служит возможность восстановления нормальной популяции микробиоты кишечника и его эпителиально-иммунного гомеостаза без развития существенных побочных эффектов [25].

В нашем исследовании изучалась эффективность и безопасность двух пробиотических препаратов. В состав Флорасана-Д входят представители нормальной кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Энтерол представляет собой непатогенные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*.

Оба пробиотика достоверно уменьшали выраженность основных клинических симптомов у больных с СРК-Д. При этом, помимо уменьшения клинических проявлений заболевания, у всех пациентов, принимавших Флорасан-Д, отмечалось устранение СИБР (по данным водородного дыхательного теста), после окончания терапии Энтеролом у 20% пациентов, несмотря на эффективность проводимого лечения, СИБР сохранялся.

Нормализация кишечного микробиома в случае применения Флорасана-Д связана с наличием в его составе 4 наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры, которые в борьбе за питательные вещества составляют конкуренцию патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, препятствуют их росту благодаря выработке бактериоцинов, лизоцима

и созданию кислой среды в просвете кишки, продуцируют КЖК, способствующие увеличению скорости регенерации слизистой оболочки и синтезу секреторного IgA.

Таким образом, на фоне лечения Флорасаном-Д удается добиться восстановления колонизационной резистентности, что позволяет прервать цепочку патологических импульсов со стороны центральной нервной системы и приводит в итоге к уменьшению симптомов заболевания.

Ограниченная эффективность Энтерола в отношении устранения СИБР может быть обусловлена недостаточным восстановлением кишечного микробиоценоза и колонизационной резистентности вследствие более низкой возможности синтеза *Saccharomyces boulardii* защитных белков, ферментов и КЖК, необходимых для восстановления кишечного микробиома.

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 value of short-chain fatty acids at pathology of gastro-intestinal tract: PhD degree thesis. M., 2003.
2. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. М.: Медицина, 1999.
2. *Vorob'yev A.A.* Microbiology and immunology. M.: Medicine, 1999.
3. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, Энтерогермина. Новости медицины и фармации 2009; 17(291).
3. *Zvyagintseva T.D., Gridneva S.V.* Irritable bowel syndrome, dysbiosis, Enterogermina. *Novosti meditsiny i farmatsii* 2009; 17(291).
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
4. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional disorders of gastro-intestinal tract. M.: MEDpress-inform, 2013.
5. Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л. Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(6):11-6.
5. *Ivashkin V.T., Denisov N.L.* Local immunity and microbiome at bowel diseases. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(6):11-6.
6. Курбатова А.А. Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздражённого кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
6. *Kurbatova A.A.* Pathogenic and clinical value of cytokine and claudins system at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2013.
7. 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.
7. *Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Physiological role of intestinal microflora. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(5):17-27.
8. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза. Лечащий врач 2009; 9:66-9.
8. *Kopanev Yu.A.* Interrelation of function of local

Выводы

1. У больных с СРК прослеживается взаимосвязь клинических симптомов с изменением состава кишечной микрофлоры, что делает целесообразным назначение таким пациентам пробиотиков.

2. Предпочтение следует отдавать пробиотикам, которые наряду с уменьшением выраженности клинических симптомов и повышением уровня качества жизни способствуют восстановлению колонизационной резистентности (Флорасан-Д).

3. Продолжение исследований эффективности применения пробиотиков при лечении СРК позволит оптимизировать выбор препаратов, назначаемую дозировку и продолжительность терапии.

immunity and microbiome of intestine, potential dysbacteriosis immune correction. *Lechaschy vrach* 2009; 9:66-9.

9. 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.
9. *Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Pathogenic role of intestinal microflora changes at irritable bowel syndrome and potential of their treatment. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(3):89-97.
10. Рассохина О.А. Влияние серотонина на психологический статус у больных с синдромом раздраженной кишки. Гастроэнтерология 2010; 313:25-7.
10. *Rassokhina O.A.* Effect of serotonin on psychological status at irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 313:25-7.
11. Сливаковский Ю.М., Шулгина Е.Н., Эйберман А.С., Герасименко Ю.К., Скупова О.В. Синдром раздраженного кишечника у детей в свете «Римских критериев III» и роль иммуномодулирующей терапии в коррекции основных проявлений болезни. Рус мед журн 2010; 18(4):20.
11. *Spivakovskiy Yu.M., Shulgina E.N., Eyberman A.S., Gerasimenko Yu.K., Skupova O.V.* Irritable bowel syndrome at children in the view of «Rome-III criteria» and role of immunomodulating therapy in correction of main manifestations of disease. *Rus med zhurn* 2010; 18(4):20.
12. Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N., et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One* 2012; 7:427-77.
13. *Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., et al.* The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:2165-73.
14. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Reviewarticle: probiotics for the treatment of irritablebowelsyndrome-focus on lacticacidbacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:403-13.
15. *Clarke G., McKernan D.P., et al.* A distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome. *Front Pharmacol* 2012; 3:90.

16. *Dlugosz A., Lindberg G.* The expression of toll-like receptor 4 in colon mucosa is as up-regulated in irritable bowel syndrome as it is in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010; 59:A31.
17. *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.
18. *Furuse M., Hirase T., Itoh M., et al.* Occludin: a novel integral membrane protein at tight junctions. *J Cell Biol* 1993; 123:1777-88.
19. *Ghoshal U.C., Kumar S., Mehrotra M., Lakshmi C., Misra A.* Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16:40-6.
20. *Greer J.B., O'Keefe S.J.* Microbial induction of immunity, inflammation and cancer. *Front Physiol* 2011; 1:168.
21. *Hosseini A., Nikfar S., Abdollahi M.* Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:1323-34.
22. *Hoveyda N., et al.* A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
23. *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.
24. *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.
25. *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.
26. *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.
27. *Majewski M., McCallum R.W.* Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007; 52:139-42.
28. *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.
29. *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.
30. *Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A., 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.
31. *Ohland C., MacNaughton K.* Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298:807-19.
32. *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.
33. *Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N., et al.* Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:31-9.
34. *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.
35. *Quigley E.M.* Intestinal dysmotility and the irritable bowel syndrome. *Ir J Med Sci* 1994; 163:560-1.
36. *Quigley E.M.* Microfloramodulation of motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:140-7.
37. *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.
38. *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.
39. *Turksen K., Troy T.C.* Barriers built on claudins. *J Cell Sci* 2004; 117:2435-47.
40. *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.
41. *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.
42. *Zhou Q., Souba W.W., Croce C.M., Verne G.N.* MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59:775-84.