

# Эффективность пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, в терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование

Э.П. Яковенко<sup>✉1</sup>, Т.В. Строкова<sup>1</sup>, А.Н. Иванов<sup>1</sup>, А.В. Яковенко<sup>1</sup>, И.З. Гиоева<sup>2</sup>, М.А. Алдиярова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

<sup>3</sup>НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

## Аннотация

**Обоснование.** В лечении постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК) ведущая роль принадлежит нормализации состава кишечного микробиома, нарушения которого ассоциированы с перенесенными кишечными инфекциями.

**Цель.** Изучить эффективность препарата Бифиформ в лечении ПИ-СРК.

**Материалы и методы.** В открытом проспективном сравнительном рандомизированном исследовании были включены 62 пациента с ПИ-СРК. Диагноз подтвержден результатами клинического, лабораторного и эндоскопического исследований кишечника и соответствовал диагностическим критериям СРК Римского консенсуса IV. В зависимости от проводимой терапии пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациенты основной группы получали спазмолитик (мебеверин 200 мг 2 раза в день или тримебутин 200 мг 3 раза в день 4 нед), антибиотик (рифаксимин 400 мг 3 раза в день или нифуроксазид 400 мг 2 раза в день 1 нед), препарат для нормализации консистенции кала (диоктаэдрический смектит или макрогол 4000) и Бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день 2 нед. Пациентам контрольной группы проводилась аналогичная терапия без включения препарата Бифиформ. Оценка эффективности лечения выполнялась после окончания курсовой терапии и через 6 мес после ее завершения.

**Результаты.** У всех включенных в исследование пациентов с ПИ-СРК имелись абдоминальные боли, метеоризм и болезненность при пальпации по ходу кишечника, у большинства – диарея. Нарушения кишечной микробиоты выявлены у 77,4% больных, при этом избыточный бактериальный рост в тонкой кишке имел место у 72,6%, нарушения толстокишечного микробиоценоза с наличием условно-патогенных бактерий – у 62,9%. У значительной части больных наблюдалось сочетание тонко- и толстокишечного дисбактериоза. При гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки у всех обнаружены признаки воспаления низкой степени активности. У 62,2% пациентов с толстокишечным дисбактериозом имелось умеренное повышение уровня фекального кальпротектина. К окончанию курсовой терапии в основной группе, получавшей Бифиформ, у большинства отмечены выраженная положительная динамика клинических проявлений заболевания, восстановление нормального состава кишечной микробиоты и нормализация содержания фекального кальпротектина. К окончанию курсового лечения и через 6 мес после его прекращения хороший результат значительно чаще наблюдался у больных, получавших Бифиформ.

**Заключение.** Включение в комплексную терапию ПИ-СРК лекарственного препарата Бифиформ существенно повышает ее эффективность как в купировании клинических проявлений заболевания, так и в восстановлении нормального состава кишечного микробиома и снижении воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. У большинства пациентов, получавших Бифиформ, достигнутая к окончанию курсового лечения ремиссия заболевания сохранялась и через 6 мес после его окончания.

**Ключевые слова:** постинфекционный синдром раздраженного кишечника, микробиом кишечника, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, водородный дыхательный тест с лактулозой, кальпротектин, Бифиформ

**Для цитирования:** Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Гиоева И.З., Алдиярова М.А. Эффективность пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, в терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(2):180–187. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201368

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Яковенко Эмилия Прохоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(903)292-95-69; e-mail: kafgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

**Строкова Татьяна Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-0762-0873

**Иванов Александр Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3169-6595

**Яковенко Андрей Владиславович** – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-8120-1303

**Гиоева Ирина Заурбековна** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО СОГМА. ORCID: 0000-0001-6276-4725

**Алдиярова Малика Абдулжаппаровна** – канд. мед. наук, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней НУО КРМУ. ORCID: 0000-0003-2793-2089

✉ **Emiliya P. Yakovenko.** E-mail: kafgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

**Tatiana V. Strokova.** ORCID: 0000-0002-0762-0873

**Alexander N. Ivanov.** ORCID: 0000-0002-3169-6595

**Andrei V. Iakovenko.** ORCID: 0000-0001-8120-1303

**Irina Z. Gioeva.** ORCID: 0000-0001-6276-4725

**Malika A. Aldiyarova.** ORCID: 0000-0003-2793-2089

## The effectiveness of a probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68 in the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome. Prospective randomized comparative study

Emiliya P. Yakovenko<sup>✉1</sup>, Tatiana V. Strokova<sup>1</sup>, Alexander N. Ivanov<sup>1</sup>, Andrei V. Iakovenko<sup>1</sup>, Irina Z. Gioeva<sup>2</sup>, Malika A. Aldiyarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

<sup>3</sup>Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

### Abstract

**Background.** In the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS), the leading role belongs to the normalization of the composition of the intestinal microbiome, the disturbances of which are associated with previous intestinal infections.

**Aim.** To study the effectiveness of the drug Bifiform in the treatment of PI-IBS.

**Materials and methods.** An open, prospective, comparative, randomized study included 62 patients with PI-IBS. The diagnosis was confirmed by the results of clinical, laboratory and endoscopic examination of the intestine and met the diagnostic criteria for IBS of the Rome Consensus IV. The patients were randomized into 2 groups depending on the therapy. The patients of the main group received an antispasmodic drug (mebeverin 200 mg 2 times a day or trimebutin 200 mg 3 times a day for 4 weeks), an antibiotic (rifaximin 400 mg 3 times a day or nifuroxazide 400 mg 2 once a day for 1 week), a drug that normalizes the consistency of feces (dioctahedral smectite or macrogol 4000) and Bifiform 2 capsules 2 times a day for 2 weeks. For patients of control group similar therapy was performed without the Bifiform. Evaluation of the effectiveness of treatment was carried out at the end of the course of therapy and 6 months after its termination.

**Results.** All included patients with PI-IBS had abdominal pain, flatulence and tenderness to palpation along the bowel, most of them had diarrhea. Disorders of the intestinal microbiota were detected in 77.4% of patients, while excessive bacterial growth in the small intestine occurred in 72.6%, disorders of the colon microbiocenosis with the presence of opportunistic bacteria – in 62.9% of patients. A significant part of the patients had a combination of small and large intestinal dysbiosis. Histological examination of the colon mucosa showed signs of low degree of inflammation activity in all patients. The moderate increase in the level of fecal calprotectin was found in 62.2% of patients with colonic dysbiosis. The majority of patients in the main group showed a pronounced positive dynamics of clinical manifestations of the disease, restoration of the normal composition of the intestinal microbiota and normalization of the content of fecal calprotectin at the end of the course therapy. The good result was observed much more often in the main group at the end of the course of treatment and 6 months after its termination.

**Conclusion.** The inclusion of Bifiform in the complex therapy of PI-IBS significantly increases its effectiveness both in arresting the clinical manifestations of the disease, and in restoring the normal composition of the intestinal microbiome and reducing the inflammatory process in the intestinal mucosa. In the majority of patients receiving Bifiform, the remission of the disease achieved at the end of the course of treatment and persisted even 6 months after its termination.

**Keywords:** post-infectious irritable bowel syndrome, intestinal microbiome, bacterial overgrowth in the small intestine, hydrogen breath test with lactulose, calprotectin, Bifiform

**For citation:** Yakovenko EP, Strokova TV, Ivanov AN, Iakovenko AV, Gioeva IZ, Aldiyarova MA. The effectiveness of a probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68 in the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome. Prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2022;94(2):180–187. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201368

### Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание, при котором наличие симптомов кишечной диспепсии не имеет связи со структурными изменениями кишечной стенки, заболеваниями других органов пищеварения, а также органов и систем, при которых нарушаются функции кишечника. Распространенность СРК в мире составляет от 9 до 23% с преобладанием женщин. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст (24–41 год) [1].

В 2016 г. представлены обновленные критерии диагностики СРК (Римские критерии IV), которые включают наличие рецидивирующей абдоминальной боли не реже 1 дня в неделю на протяжении последних 3 мес с общей продолжительностью симптомов более 6 мес до постановки диагноза, ассоциированной с 2 и более симптомами: наличием связи болей с актом дефекации, изменением частоты стула (менее 3 раз в неделю при запорах или более 3 раз в день при диарее), изменением формы кала (твердый или бобовидный при запорах, разжиженный или водянистый при поносах). Симптомами, подтверждающими диагноз, но не относящимися к диагностическим критериям СРК, являются натуживание на всем протяжении акта дефекации или безотлагательность акта дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, наличие слизи в кале, метеоризм. Согласно Римским кри-

териям IV в зависимости от нарушений формы кала выделяются следующие типы СРК: СРК с запором, СРК с диареей, СРК смешанного типа, СРК неклассифицированный [2].

Несмотря на многочисленные исследования, этиология СРК остается неизвестной. Согласно ранним представлениям о патогенезе СРК большая роль в развитии заболевания отводилась психосоциальным расстройствам с нарушением висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленным или снижением порога восприятия боли, или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия. В последнее время накопилось большое количество данных о роли нарушения кишечной микрофлоры в формировании СРК. В первую очередь это касается больных, у которых симптомы заболевания, свойственные СРК, развились после перенесенных острых кишечных инфекций, что позволило выделить особый фенотип заболевания – постинфекционный СРК (ПИ-СРК). Считается, что постинфекционный СРК (ПИ-СРК) формируется примерно у 5–32% пациентов после перенесенных ОКИ [3].

К основным факторам риска развития ПИ-СРК относятся женский пол, молодой возраст, психологические дистрессы до или в течение инфекционного гастроэнтерита, тяжесть энтерита [4]. Среди всех случаев СРК доля ПИ-СРК составляет 5–25%. Согласно современным представлениям

патогенез ПИ-СРК является многофакторным, включая генетическую предрасположенность, диетические непереносимости, изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе формирование избыточного бактериального роста в тонкой кишке, повышенную проницаемость слизистой оболочки (СО) кишечника для бактерий и других факторов агрессии, активацию иммунной системы кишечника с развитием воспаления низкой степени активности, продукцию провоспалительных цитокинов, ответственных за развитие висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений кишечника, нарушение функционирования оси «кишечник–мозг» [5, 6].

В лечении больных СРК традиционно используются диета, увеличение физической активности, препараты, нормализующие моторику кишечника, восстанавливающие консистенцию кала и частоту актов дефекации [7, 8]. Согласно современным рекомендациям по лечению СРК для купирования болевого синдрома и моторных нарушений используются спазмолитики (тримебутина малеат, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин). Дополнительно при СРК с диареей назначаются лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики, при СРК с запором – слабительные, увеличивающие объем каловых масс (препараты оболочки семян подорожника), осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза), по требованию – слабительные, стимулирующие моторику кишки [9, 10].

Признание ведущей роли дисбиотических изменений в развитии ПИ-СРК, коррекция состава кишечной микробиоты с использованием антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков в настоящее время стали рассматриваться как основной патогенетический метод терапии у данных пациентов [11–13]. Результаты исследований по оценке эффективности назначения пробиотиков при СРК противоречивы, что может быть связано с методологическими особенностями изучения пробиотиков и в первую очередь с составом использованного пробиотика и продолжительностью его приема, а также отсутствием учета фенотипа СРК [14].

Изложенное послужило поводом для проведения данного клинического исследования по изучению влияния пробиотика Бифиформ, содержащего 2 штамма нормальных кишечных бактерий *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, на клинические проявления и продолжительность ремиссии ПИ-СРК.

**Цель исследования** – определить целесообразность назначения и эффективность препарата Бифиформ в лечении ПИ-СРК.

**Задача** – изучить динамику абдоминального болевого синдрома и диспепсических нарушений, а также состава кишечной микробиоты в процессе лечения препаратом Бифиформ.

## Материалы и методы

В течение 2018–2020 гг. в исследование эффективно-сти и безопасности назначения препарата Бифиформ были включены 62 пациента в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст 46,7 года) с подтвержденным диагнозом ПИ-СРК, из них женщин – 47 (75,8%) и мужчин – 15 (24,2%). Продолжительность заболевания к моменту включения в исследование составила  $10,7 \pm 3,2$  года. У всех пациентов в анамнезе были документированные ОКИ, которые предшествовали развитию СРК.

Критерии включения больных в исследование:

- наличие клинических симптомов, характерных для СРК, манифестация которого произошла после пере-

несенной ОКИ не менее чем за 12 мес, предшествующих данному исследованию;

- отсутствие при эндоскопическом исследовании структурных изменений СО толстой кишки, за исключением дивертикулов;
- наличие лабораторных тестов (клинический и биохимический анализы крови, С-реактивный белок, эндомизимальные антитела, гормоны щитовидной железы), соответствующих референсным значениям;
- наличие отрицательного теста на беременность до включения в исследование и в процессе его проведения;
- подписание больным информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования:

- наличие заболеваний ЖКТ со структурными изменениями в органах, требующих специального этиологического и/или патогенетического лечения;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антисекреторных и антибактериальных средств, препаратов, нормализующих микробиоценоз кишечника и иммуномодуляторов более чем 5 дней в течение 12 нед, предшествующих исследованию;
- наличие нарушений функции щитовидной железы;
- выявление опухолевых процессов любой локализации;
- тяжелое состояние больного, не позволяющее проведение эндоскопического и морфологического исследований СО ЖКТ;
- беременность, лактация.

При анализе клинических проявлений заболевания нами определялась частота выявления таких симптомов, как абдоминальные боли, диарея, запоры, метеоризм. Степень выраженности болевого синдрома определялась с помощью балльной системы и оценивалась как:

- легкая (1 балл), если он не нарушал активности больного и не требовал приема лекарств;
- средняя (2 балла), если он не нарушал активности больного, но требовал «самопомощи» (прием лекарств, изменение ритма приема и качества пищи и др.);
- тяжелая (3 балла), если он нарушал активность больного и для его купирования требовалась врачебная помощь.

Наличие признаков депрессии, тревоги и других нарушений центральной нервной системы, требующих медикаментозной коррекции, устанавливалось с использованием опросника, предложенного A. Zigmond, R. Snaith [15].

Всем пациентам проведены клинический анализ крови и общий анализ мочи, исследованы биохимические показатели, включающие определение общего билирубина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы, креатинина, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, С-реактивного белка, а также функциональное состояние щитовидной железы и наличие антител к эндомизию.

Для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводился водородный дыхательный тест с лактулозной нагрузкой по стандартной методике с использованием портативного газового анализатора EC 60 Gastrolayzer (Великобритания). Избыточный бактериальный рост считался доказанным при содержании  $H_2$  в выдыхаемом воздухе свыше 20 ppm [16]. Состояние толстокишечного микробиома оценивалось по результатам бактериологического исследования кала, проводимого по методике, разработанной ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского», и/или по содержанию в кале метаболитов кишечных бактерий – летучих жирных кислот [17]. На основании данных

**Таблица 1. Динамика клинических симптомов к окончанию лечения у больных основной и контрольной групп**  
**Table 1. Dynamics of clinical symptoms by the end of treatment in patients of the main and control groups**

Признаки	Число больных с наличием признака в группе			
	основная (n=30)		контрольная (n=32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Номер графы	1	2	3	4
Абдоминальные боли, n (%)	30 (100)	4 (13,3) <sup>1,4</sup>	32 (100)	12 (37,5) <sup>2,3</sup>
Отсутствие абдоминальных болей, n (%)	0 (0)	26 (86,7) <sup>1,4</sup>	0 (0)	20 (62,5) <sup>2,3</sup>
Выраженность болевого синдрома, баллы	2,3±0,5	1,1±0,21	2,3±0,8	1,05±0,33
Метеоризм, n (%)	30 (100)	4 (13,3) <sup>1,4</sup>	32 (100)	14 (43,8) <sup>2,3</sup>
Частота актов дефекации в неделю, M±m	35,9±6,3	11,3±5,4 <sup>1</sup>	32,8±5,1	28,4±3,7 <sup>2</sup>
Неоформленный или водянистый кал, n (%)	26 (86,7)	2 (6,7) <sup>1,4</sup>	27 (84,4)	9 (28,1) <sup>2,3</sup>
Оформленный кал, n (%)	0 (0)	27 (90) <sup>1,4</sup>	0 (0)	21 (65,6) <sup>2,3</sup>
Твердый кал, n (%)	4 (13,3)	1 (3,3) <sup>1</sup>	5 (15,6)	2 (6,3)
Примесь слизи в кале, n (%)	12 (40)	2 (6,7) <sup>1</sup>	14 (43,8)	6 (18,8) <sup>3</sup>
Пальпаторная болезненность по ходу кишечника, n (%)	30 (100)	6 (20) <sup>1,4</sup>	32 (100)	14 (43,8) <sup>2,3</sup>

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 2, 3: верхний индекс указывает номер графы, с показателями которой имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

исследований нами определены пациенты с наличием и отсутствием дисбиотических нарушений.

У 37 лиц (18 из основной и 19 контрольной группы) исследован уровень фекального кальпротектина до и по окончании лечения. В зависимости от значений данного показателя выделяются следующие уровни: нормальный – 50 мкг/мл и ниже, умеренно повышенный – более 50–200 мкг/мл и высокий – более 200 мкг/мл [18].

Всем больным проведена колоноскопия с биопсией СО в ректосигмоидальной зоне. По показаниям пациентам осуществлялись эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с дуоденальной биопсией, ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости. При морфологическом исследовании СО двенадцатиперстной кишки исключалась глютенная энтеропатия, сигмовидной и прямой кишки – лимфоцитарный колит с использованием стандартных гистологических методов.

В зависимости от проводимого лечения больные рандомизированы в 2 группы: основную, в которую вошли 30 пациентов (21 женщина, 9 мужчин, средний возраст – 45,9 года, продолжительность заболевания – 10,1 года), и контрольную, которую составили 32 пациента (26 женщин, 6 мужчин, средний возраст 47,2 года, продолжительность заболевания 10,9 года). Пациентам обеих групп назначена стандартная терапия согласно отечественным рекомендациям по ведению пациентов с СРК. Всем пациентам назначались спазмолитик (мебеверин 200 мг 2 раза в день или тримебутин 200 мг 3 раза в день 4 нед) и кишечный антисептик (рифаксимин 400 мг 3 раза в день или нифуроксазид 400 мг 2 раза в день 1 нед). При СРК с диареей дополнительно в комплекс лечения включался адсорбент (смектит диоктаэдрический в индивидуально подобранной дозе и продолжительности приема), при СРК с запором – препарат, восстанавливающий нормальную консистенцию кала и частоту актов дефекации (макрогол 4000 в индивидуально подобранной дозировке) [9]. Пациентам основной группы после окончания приема антибиотика на 15 дней назначался Бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день через 30 мин после завтрака и ужина.

Обследование пациентов проводилось до начала лечения, непосредственно после окончания и через 6 мес после его завершения. При оценке эффективности терапии учитывалась динамика субъективных проявлений заболевания и пальпаторной болезненности и выделялись:

- хороший результат (полная ремиссия) – купирование всех симптомов;
- удовлетворительный результат (частичная ремиссия) – сохранение ряда симптомов заболевания, но уменьшение степени их выраженности;
- неудовлетворительный результат (отсутствие ремиссии) – симптомы без существенной динамики.

При статистической обработке результатов для анализа количественных признаков использовался критерий Стьюдента, качественных – критерий  $\chi^2$ . Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

До начала терапии у всех пациентов основной и контрольной группы имелись абдоминальные боли с выраженностью болевого синдрома свыше 2 баллов, метеоризм и болезненность при пальпации по ходу кишечника. Диарея выявлялась у 86,7 и 84,4%, запоры – у 13,3 и 15,6% со средней частотой актов дефекации в неделю 35,9±6,3 и 32,8±5,1, метеоризм – у 90 и 87,5%, наличие слизи в кале – у 40 и 43,8% пациентов основной и контрольной группы соответственно. У всех больных отсутствовали симптомы депрессии, требующие консультации психиатра и приема соответствующих лекарственных препаратов. При сравнении результатов лечения исследуемых групп оказалось, что к окончанию терапии в основной группе выявлено достоверное снижение частоты возникновения абдоминальных болей, метеоризма, пальпаторной болезненности и значительно чаще наблюдалась нормализация консистенции кала (табл. 1).

Состояние кишечного микробиоценоза и его динамика в процессе терапии в группах сравнения представлены в табл. 2.

До начала терапии сочетанные нарушения состава тонко- и толстокишечной микробиоты определялись с

**Таблица 2. Состав кишечного микробиоценоза на фоне проводимой терапии в группах сравнения****Table 2. The composition of the intestinal microbiocenosis against the background of ongoing therapy in the comparison groups**

Признаки	Число больных в группах							
	основная (n=30)				контрольная (n=32)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Номер графы	1		2		3		4	
Наличие условно-патогенных бактерий в кале	18	60	41	13,3	21	65,6	14	43,8
Наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке	21	70	71	23,3	24	75	83	25
Всего с наличием нарушений микробиоценоза	23	76,7	81	26,7	25	78,1	18	56,3
Всего с наличием нормального микробиоценоза	7	23,3	221	73,3	7	21,9	14	43,8

**Таблица 3. Содержание фекального кальпротектина в группах сравнения****Table 3. The content of fecal calprotectin in the comparison groups**

Фекальный кальпротектин	Группы пациентов			
	основная (n=18)		контрольная (n=19)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	1	2	3	4
Номер графы				
Среднее содержание, мкг/г ( $M \pm m$ )	87,3 $\pm$ 12,2	49,7 $\pm$ 5,1 <sup>1</sup>	91,1 $\pm$ 11,3	50,7 $\pm$ 9,8 <sup>3</sup>
Число пациентов с уровнем $\leq 50$ мкг/г (n/%)	7/38,9	15/83,3 <sup>1</sup>	12/63,2	15/78,9
Число пациентов с уровнем 50–200 мкг/г (n/%)	11/61,1	3/16,7 <sup>1</sup>	7/36,8	4/21,1

одинаковой частотой: у 76,7% больных основной и 78,1% контрольной группы. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке выявлен у 70 и 75%, нарушения толстокишечного микробиоценоза – у 60 и 65,5% пациентов основной и контрольной группы соответственно. К окончанию терапии частота обнаружения избыточного бактериального роста в тонкой кишке снизилась с 70 до 23,3% ( $p < 0,05$ ) и с 75 до 25% ( $p < 0,05$ ) у пациентов основной и контрольной группы соответственно. При анализе толстокишечного дисбактериоза выявлена положительная динамика только у пациентов основной группы. Так, содержание условно-патогенных бактерий в кале обнаружено в основной группе у 60 и 13,3% ( $p < 0,05$ ), в контрольной – у 65,6 и 43,8% ( $p > 0,05$ ) пациентов до и после лечения соответственно. В целом к окончанию лечения у 73,3% больных основной группы нарушения в составе кишечного микробиома отсутствовали. В контрольной группе число пациентов с нормальным биоценозом также возросло с 21,9 до 43,8%, но не достигло статически значимых различий.

При включении в исследование умеренное повышение уровня фекального кальпротектина ( $>50$ – $\leq 200$  мкг/г) определялось у 23 (62,2%) из 37 обследованных: у 11 (61,1%) из 18 пациентов основной и 12 (63,2%) из 19 контрольной группы со средним содержанием 87,3 $\pm$ 12,2 и 91,1 $\pm$ 11,3 мкг/г соответственно. По окончании терапии содержание кальпротектина существенно снизилось в обеих группах, увеличилось число пациентов с нормальным уровнем фекального кальпротектина ( $\leq 50$  мкг/г), однако в контрольной группе этот рост не достигал уровня статистической значимости (табл. 3).

При морфологическом исследовании СО ректосигмоидальной зоны у всех больных обнаружена лимфоидная инфильтрация собственной пластинки без увеличения количества межэпителиальных лимфоцитов, свидетельствую-

щая о хроническом воспалении. У 16 (53%) пациентов основной и 7 (21,9%) контрольной группы в инфильтратах присутствовали полиморфно-ядерные лейкоциты, преимущественно нейтрофилы, как признак активности воспалительного процесса. У всех пациентов с указанными изменениями при исследовании кала выявлялись увеличение условно-патогенных бактерий и повышение уровня фекального кальпротектина.

Результаты клинического анализа крови и мочи, а также биохимических исследований у всех больных до лечения и по окончании терапии соответствовали нормальным значениям.

Препараты хорошо переносились пациентами, нежелательных явлений и существенных побочных эффектов не зарегистрировано.

При оценке эффективности лечения оказалось, что к окончанию курсовой терапии хороший результат чаще выявлялся у пациентов основной группы (70%) в сравнении с контрольной (50%), однако эти различия не достигали уровня статистической достоверности. Удовлетворительный и неудовлетворительный результаты терапии с одинаковой частотой имели место у пациентов основной и контрольной групп.

При анализе эффективности лечения через 6 мес после прекращения курсовой терапии оказалось, что хороший эффект сохранялся у 64,7% пациентов основной группы, а это в 2 раза выше, чем в контрольной, неудовлетворительный результат значительно чаще имел место у пациентов контрольной группы (табл. 4).

### Обсуждение

Целью проведенного исследования стало изучение эффективности препарата Бифиформ в лечении больных ПИ-СРК – одного из наиболее распространенных

**Таблица 4. Эффективность терапии ПИ-СРК в сравниваемых группах****Table 4. Efficacy of therapy for post-infectious irritable bowel syndrome in compared groups**

Группы больных	Результат терапии					
	хороший		удовлетворительный		неудовлетворительный	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>После окончания курсовой терапии</i>						
Основная ( <i>n</i> =30)	21	70	6	20	3	10
Контрольная ( <i>n</i> =32)	16	50	12	37,5	4	12,5
<i>p</i>	>0,05		>0,05		>0,05	
<i>Через 6 мес после окончания курсовой терапии</i>						
Основная ( <i>n</i> =28)	18	64,3	3	10,7	7	25
Контрольная ( <i>n</i> =27)	7	25,9	6	22,2	14	51,9
<i>p</i>	<0,05		>0,05		<0,05	

фенотипов СРК, в патогенезе которого ведущую роль играют нарушение кишечной микробиоты, повышенная проницаемость СО кишки, наличие воспаления низкой степени активности, с которыми связаны моторные нарушения и висцеральная гиперчувствительность [19].

ПИ-СРК имеет ряд отличительных клинических и патогенетических признаков, требующих дифференцированного подхода к терапии данного заболевания. Так, анализ демографических данных у 62 пациентов с ПИ-СРК, включенных в исследование, продемонстрировал преобладание женщин (75,8%), пациентов с диареей (85,5%) и отсутствие функциональных расстройств центральной нервной системы, требующих медикаментозной коррекции.

В данной работе с использованием современных методов исследования, включая водородный дыхательный тест с лактулозной нагрузкой, бактериологическое исследование кала и/или исследование в кале метаболитов кишечных бактерий, изучено состояние тонко- и толстокишечного микробиоценоза. Показано, что нарушения кишечной микробиоты выявлены у 77,4% пациентов, при этом избыточный бактериальный рост в тонкой кишке имел место у 72,6%, нарушения толстокишечного микробиоценоза с наличием условно-патогенных бактерий – у 62,9% пациентов. У значительной части больных (53,2%) отмечалось сочетание тонко- и толстокишечного дисбактериоза. Это согласуется с данными литературы, свидетельствующей, что частота выявления нарушений кишечного микробиома и в частности избыточного бактериального роста в тонкой кишке при СРК широко варьирует и составляет от 46 до 87% [20]. Следует отметить, что в нашем исследовании изучалось состояние кишечного микробиома только при ПИ-СРК, тогда как в исследования других авторов включались пациенты с СРК независимо от его фенотипа.

Проведенное морфологическое исследование СО ректосигмоидальной зоны выявило у всех пациентов лимфоидную инфильтрацию и у ряда из них – в сочетании с полиморфно-ядерной (преимущественно нейтрофильной) инфильтрацией СО, что совпадает с литературными данными о наличии у пациентов с ПИ-СРК признаков длительно сохраняющегося после перенесенной ОКИ хронического воспаления в СО кишечника [4].

Для выявления воспаления в СО кишечника помимо морфологического исследования нами использован метод определения фекального кальпротектина (растворимого белка цитоплазмы нейтрофилов человека), концентрация которого в кале коррелирует с интенсивностью нейтро-

фильной инфильтрации СО кишечника, что позволяет использовать его в качестве неинвазивного маркера воспаления [21]. Умеренное повышение уровня фекального кальпротектина обнаружено у 62,2% пациентов. При этом у всех из них выявлены толстокишечный дисбактериоз и наличие при гистологическом исследовании СО толстой кишки лимфоидной и полиморфно-ядерной инфильтрации. Таким образом, умеренное увеличение уровня кальпротектина у пациентов с ПИ-СРК может быть косвенным признаком воспаления в СО кишечника, ассоциированного с дисбактериозом.

В лечении ПИ-СРК ведущая роль отводится нормализации состава кишечной микробиоты с использованием антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков и метаболитов. Основными показаниями для назначения антибиотиков является наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке и условно-патогенных штаммов в кишечном микробиоме [11, 12, 22]. Назначение при ПИ-СРК пробиотиков приводит к увеличению количества нормальных кишечных бактерий, что может предупредить рост патогенных и условно-патогенных бактерий и купировать симптомы заболевания [17, 23]. В то же время имеются данные, что некоторые пробиотические микроорганизмы могут вызывать оппортунистические инфекции, усиление аллергической сенсibilизации и рост заболеваемости аутоиммунными расстройствами, приводить к нарушению микробиологического баланса, изменять экспрессию генов, вызывать передачу генов устойчивости к антибиотикам и вирулентности, нарушать целостность эпигенома и генома и приводить к хромосомным повреждениям ДНК, а также активировать сигнальные пути, связанные с онкологическими и другими хроническими заболеваниями, что заставляет клиницистов ответственно подходить к выбору пробиотика [24].

В нашем исследовании всем пациентам помимо общепринятой терапии, направленной на купирование симптомов заболевания (спазмолитики, препараты, нормализующие консистенцию кала и частоту стула), на 7 дней назначались невоспалительные антибиотики – рифаксимин или нифуроксазид в стандартных дозах и по окончании антибактериальной терапии больным основной группы – пробиотик Бифиформ, зарегистрированный как лекарственный препарат, содержащий безопасные пробиотические бактерии *B. longum* ВВ-46, 10<sup>7</sup> КОЕ и *E. faecium* ENCfa-68, 10<sup>7</sup> КОЕ. Согласно инструкции препарат оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Терапевтический эффект

Бифиформа обусловлен как непосредственным прямым действием входящих в состав препарата компонентов (высокая антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов), так и опосредованным – стимуляция местного кишечного звена иммунитета, включая активацию синтеза иммуноглобулина А, индукция синтеза эндогенного интерферона и др. [25].

Результаты исследования показали, что включение в комплексную терапию пациентов с ПИ-СРК Бифиформа оказало положительный эффект на динамику клинических проявлений заболевания. К окончанию лечения у больных основной группы значительно чаще купировались абдоминальные боли, метеоризм, диарея. Проводимая терапия у пациентов основной и контрольной группы оказалась эффективной в нормализации тонкокишечной микробиоты, в то время как восстановление толстокишечного биоценоза наблюдалось только у больных, получавших Бифиформ. Таким образом, полученные нами результаты исследования подтверждают литературные данные о том, что в лечении избыточного бактериального роста в тонкой кишке ведущая роль принадлежит антибактериальным препаратам [26, 27], в то время как для нормализации толстокишечного дисбактериоза необходимо использовать пробиотики, и в частности Бифиформ. К окончанию терапии в основной группе, получавшей дополнительно Бифиформ, наблюдалось увеличение пациентов с нормальным уровнем кальпротектина, что является косвенным признаком разрешения воспаления в СО кишечника [21].

По завершении курса лечения хороший результат зафиксирован у 70 и 50% пациентов основной и контрольной группы соответственно. Достижение клинической ремиссии заболевания ассоциировалось с нормализацией состава фекальной микробиоты, исчезновением избыточного бактериального роста в тонкой кишке и, что особенно важно с нашей точки зрения, с разрешением активного воспаления у значительной части пациентов, получавших Бифиформ. Обращает на себя внимание и тот факт, что через 6 мес после окончания лечения хороший результат значительно чаще сохранялся у пациентов основной группы, применявших Бифиформ. Полученные нами результаты исследования позволяют предположить, что ПИ-СРК является одним из разновидностей микроскопического колита и/или энтерита, что обусловлено дисбиотическими процессами в

кишечнике и требует проведения лечебных мероприятий, направленных в первую очередь на нормализацию кишечной микробиоты.

### Заключение

Таким образом, у большинства больных с ПИ-СРК выявляются нарушения состава кишечной микробиоты, морфологические признаки хронического воспаления СО кишечника низкой степени активности. Включение в стандартную терапию ПИ-СРК препарата Бифиформ существенно повысило ее эффективность в купировании клинических проявлений, восстановлении нормального состава кишечных бактерий и нормализации содержания фекального кальпротектина, косвенно свидетельствующего о разрешении активного воспаления у значительной части больных. У большинства пациентов, получавших Бифиформ, достигнутая к окончанию лечения ремиссия заболевания сохранялась в течение 6 мес последующего наблюдения.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОКИ – острая кишечная инфекция

ПИ-СРК – постинфекционный синдром раздраженного кишечника

СО – слизистая оболочка

СРК – синдром раздраженного кишечника

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
3. Гаус О.В., Ливзан М.А. Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;16:108-13 [Gaus OV, Livzan MA. Post-infectious IBS: a new look at an old problem. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;16:108-13 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-16-108-113
4. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46-58.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.011
5. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – A systematic review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97-108. DOI:10.1053/j.gastro.2019.03.049
6. Vivinus-Nebot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014;63:744-52. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304066
7. Куваев Р.О., Яковенко Э.П., Никонов Е.Л., и др. Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: основные принципы и методология применения. *Вопросы питания*. 2020;6:38-47 [Kuvaev RO, Yakovenko EP, Nikonov EL, et al. Low Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols (FODMAP) diet in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: basic principles and

- methodology. *Voprosy pitania*. 2020;89(6):38-47 (in Russian). DOI:10.24411/0042-8833-2020-10077
8. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии. *Consilium Medicum*. 2011;13(1):69-73 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, et al. The role of motor disorders in the mechanisms formation of clinical manifestations of irritable bowel syndrome (IBS) and ibs-like disorders. Therapy questions. *Consilium Medicum*. 2011;13(1):69-73 (in Russian)].
  9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya YK, 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 Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
  10. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193-217. DOI:10.1007/s00535-020-01746-z
  11. Ардатская М.Д. Рациональная антибиотикотерапия синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Медицинский альманах*. 2017;1:57-8 [Ardatskaya MD. Rational antibiotic therapy for bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. *Medical Almanac*. 2017;1:57-8 (in Russian)].
  12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., и др. Антибиотики, пребиотики, пробиотики, метабитики при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке. *Трудный пациент*. 2018;4(16):16-22 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Ivanov AN, et al. Antibiotics, prebiotics, probiotics, metabiotics for bacterial overgrowth in the small intestine. *Difficult Patient*. 2018;4(16):16-22 (in Russian)].
  13. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):28-35. DOI:10.1038/ajg.2011.355
  14. Ford AC, Harris LA, Jacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-60. DOI:10.1111/apt.15001
  15. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
  16. Dukowicz AC, Lacy BE, Leyne GM. Small intestinal Bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(2):112-22.
  17. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.М., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50 [Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive. Diagnosis and treatment correction *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50 (in Russian)].
  18. Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Чашкова Е.Ю., и др. Фекальный кальпротектин и микробиота кишечника. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):145-9 [Gorokhova VG, Kuznetsova EE, Chashkova EY, et al. Fecal calprotectin and microbiota of the gut. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):145-9 (in Russian)]. DOI:10.12737/23003
  19. Vivinus-Ne'bot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014;63(5):744-52. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304066
  20. Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006;52(1):89-95.
  21. Batista L, Ruiz L, Ferrer C, et al. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1646-51. DOI:10.1016/j.dld.2019.07.002
  22. Pimentel M, Chang C, Chua KS, et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2014;59(6):1278-85. DOI:10.1007/s10620-014-3157-8
  23. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3072-84. DOI:10.3748/wjg.v21.i10.3072
  24. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер*. 2006;2(8):151-71 [Andreeva IV. Potential for the use of probiotics in clinical medicine. *Klin. microbiol. antimicrob. chimiother*. 2006;2(8):151-71 (in Russian)].
  25. Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Яковенко А.В., и др. Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68. Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):916-22 [Yakovenko EP, Strokova TV, Yakovenko AV, et al. A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadrotherapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(8):916-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200996
  26. Rao SS, Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: Clinical features and therapeutic management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(10):e00078. DOI:10.14309/ctg.0000000000000078
  27. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И., и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2009;81(2):39-44 [Papfenov AI, Ruchkina IN, Ataullakhanov PI, et al. Postinfection irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2009;81(2):39-44 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2021



OMNIDOCTOR.RU