

Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника

К.Н. Халаиджева¹, Н.В. Никитина², О.В. Астрашкова², В.Н. Дроздов¹, Г.Г. Мелконян^{2,3}, Е.В. Ших¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Одним из важных звеньев патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) является изменение состава кишечной микробиоты (МБК), в связи с чем применение пробиотиков в комплексной терапии может быть рассмотрено как патогенетическое лечение данного функционального заболевания.

Цель. Изучить эффективность применения пробиотика на состав МБК и динамику симптомов у пациентов с СРК с преобладанием дисрегии (СРК-Д) или запора (СРК-З).

Материалы и методы. Исследованы 10 пациентов с СРК-Д и 7 больных с СРК-З, в течение 28 дней принимавших пробиотик, в состав которого входили *Lactobacillus acidophilus* 1,25×10⁹ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* – 1,25×10⁹ КОЕ. Динамика симптомов оценена при помощи опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale, а также проанализирован состав МБК до и после приема пробиотика методом секвенирования 16S рПНК образцов кала.

Результаты. В обеих группах нами обнаружено статистически значимое снижение уровня *Proteobacteria* и повышение *Firmicutes*. У пациентов с СРК-З отмечалось уменьшение *Negativicutes*, которые, напротив, увеличились у пациентов с СРК-Д. Индекс α -разнообразия Шеннона у больных с СРК-З был статистически значимо ниже, чем у больных с СРК-Д: 1,55 vs 2,74 ($p=0,1$). На фоне применения отмечалось увеличение микробного разнообразия: у больных с СРК-Д до 3,01, а у больных с СРК-З – до 2,68. На фоне изменений МБК отмечали положительную динамику симптомов заболевания на фоне приема пробиотика.

Заключение. Полученные результаты отражают положительное влияние пробиотиков у пациентов с СРК-Д и СРК-З, что позволяет уточнить роль МБК в развитии СРК и рекомендовать их прием в составе комплексной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: микробиота, секвенирование, пробиотик, синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Халаиджева К.Н., Никитина Н.В., Астрашкова О.В., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Ших Е.В. Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2024;96(4):356–363. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202690

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Халаиджева Ксения Николаевна – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

✉Kseniia N. Khalaidzheva. E-mail: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5484-0537

Никитина Наталья Владимировна – зав. гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3»

Natal'ia V. Nikitina. ORCID: 0009-0008-7037-2375

Астрашкова Оксана Викторовна – врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3»

Oksana V. Astrashkova. ORCID: 0009-0000-5432-2791

Дроздов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Vladimir N. Drozdov. ORCID: 0000-0002-0535-2916

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3», проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО

George G. Melkonyan. ORCID: 0000-0001-7234-4185

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), дир. Института профессионального образования

Evgenia V. Shikh. ORCID: 0000-0001-6589-7654

Features of the effect of a probiotic, containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on the intestinal microbiota and clinical symptoms of irritable bowel syndrome

Kseniia N. Khalaidzheva^{✉1}, Natal'ia V. Nikitina², Oksana V. Astrashkova², Vladimir N. Drozdov¹, George G. Melkonyan^{2,3}, Evgenia V. Shikh¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Hospital for War Veterans No. 3, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. One of the important links in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) is a change in the composition of the microbiota, and therefore, the use of probiotics in complex therapy can be considered as a pathogenetic treatment of this functional disease.

Aim. To study the effectiveness of probiotic use on the composition of the intestinal microbiota and the dynamics of symptoms in patients with IBS with predominance of diarrhea (IBS-D) or constipation (IBS-C).

Materials and methods. 10 patients with IBS-D and 7 patients with IBS-C who took a probiotic for 28 days, which included: *Lactobacillus acidophilus* 1.25×10⁹ CFU, *Bifidobacterium lactis* – 1.25×10⁹ CFU, *Lactobacillus paracasei* – 1.25×10⁹ CFU, *Lactobacillus rhamnosus* – 1.25×10⁹ CFU. The dynamics of symptoms was assessed using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, and the composition of the microbiota before and after taking the probiotic was analyzed by sequencing 16S rRNA of stool samples.

Results. In both groups, we found a statistically significant decrease in the level of *Proteobacteria* and an increase in *Firmicutes*. In patients with IBS-C, there was a decrease in *Negativicutes*, which, on the contrary, increased in patients with IBS-D. Shannon's diversity index in patients with IBS-C was statistically significantly lower than in patients with IBS-D 1.55 vs 2.74 ($p=0.1$). Against the background of the application, there was an increase in microbial diversity in patients with IBS-D, it increased to 3.01, and in patients with IBS-C to 2.68. Against the background of changes in the microbiota, there was a positive dynamics of disease symptoms against the background of taking probiotics.

Conclusion. The results obtained reflect the positive effect of probiotics in patients with IBS-D and IBS-C, which makes it possible to clarify the role of microbiota in the development of IBS and recommend their use as part of complex therapy for this disease.

Keywords: microbiota, sequencing, probiotic, irritable bowel syndrome

For citation: Khalaidzheva KN, Nikitina NV, Astrashkova OV, Drozdov VN, Melkonyan GG, Shikh EV. Features of the effect of a probiotic, containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on the intestinal microbiota and clinical symptoms of irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(4):356–363. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202690

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся повторяющейся болью в животе, которая связана с дефекацией и изменением частоты и/или формы стула. В настоящее время выделяют 4 основные формы СРК: с преобладанием диареи (СРК-Д), преобладанием запоров (СРК-З), смешанный вариант и неклассифицируемый СРК [1].

Согласно данным систематического обзора, в который вошло 80 исследований и 260 960 человек, суммарная распространенность СРК составила 11,2% (95% доверительный интервал 9,8–12,8) и колебалась от 1,1 до 45,0% в зависимости от исследуемой страны. Согласно данным метаанализа также отмечена наибольшая распространенность заболевания среди женщин, а основной возраст пациентов был до 50 лет [2].

В 2023 г. опубликовано многоцентровое исследование, включающее 790 пациентов с диагнозом СРК, установленным на основании Римских критериев IV, целью которого было описание популяции пациентов с данным диагнозом на территории Российской Федерации. Согласно полученным результатам, как и в ранее упомянутом обзоре, отмечено преобладание женского пола, а средний возраст составил 34,0±7,5 года [3].

В настоящее время одну из важных ролей в патогенезе СРК отводят микробиоте кишечника (МБК) и изменению ее качественного и количественного состава при сравнении со здоровым человеком [4–9]. Так, согласно данным крупного систематического обзора, в который вошли 24 исследования, у пациентов с СРК отмечено повышенное содержание бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* и *Bacteroidales* и сниженный уровень *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Clostridiales* при сравнении со здоровыми добровольцами [10].

Пробиотики – один из доступных способов для коррекции МБК. Применение пробиотиков рекомендовано для облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула у пациентов с СРК согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [11]. Эффективность применения пробиотиков, а также небольшое количество побочных эффектов при лечении СРК отражены в нескольких систематических обзорах и метаанализах, в том числе с использованием Римских критериев IV [12–14].

Целью нашего исследования было изучение динамики симптомов, а также оценка МБК до и после применения биологически активной добавки к пище «Солгар Мультидофилус плюс» (Solgar Advanced Multi-Billion Dophilus, «Солгар Витамин») у пациентов с СРК-Д.

Материалы и методы

В наше исследование включены и успешно закончили его 10 пациентов с СРК-Д и 7 пациентов с СРК-З. Клиническая характеристика представлена в табл. 1. Диагноз установлен согласно Римским критериям IV и клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России [1, 11]. Критериями невключения были: возраст моложе 18 лет; беременность, кормление грудью; применение в течение последних 4 нед: антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, пре- и пробиотиков, ингибиторов протонной помпы; прочие условия, которые, по мнению исследователя, препятствуют включению добровольца в исследование или могут привести к досрочному выбыванию добровольца из исследования.

Пациентам рекомендована диета и по показаниям медикаментозная терапия: миотропные спазмолитики (мебеверин), оболочка семян подорожника овального,

смектит диоктаэдрический. Каждый пациент получал биологически активную добавку – пробиотик «Солгар Мультидофилус плюс» («Солгар Витамин») по 1 капсуле в сутки в течение 28 дней. В состав данного пробиотика входят *Lactobacillus acidophilus* 1,25×10⁹ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* – 1,25×10⁹ КОЕ. Одним из преимуществ Multi-billion Dophilus® является производство лиофилизированной формы бактерий, выращенных на безлактозной среде, что делает их прием возможным у людей с непереносимостью лактозы. Согласно данным разработчика препарата, во время производства используется особая технология двойного капсулирования, что обеспечивает выживаемость лакто- и бифидобактерий при прохождении через агрессивные среды желудочно-кишечного тракта.

Всем пациентам с целью оценки микробного состава толстой кишки выполнено метагеномное секвенирование 16S рРНК образцов кала до и через 14 дней после приема пробиотика. ДНК выделяли набором QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit, приготовление библиотек – набором BGI (регионы V3-V4), секвенирование – на приборе DNBSEQ G-400. Анализ числа, длины и качества прочтений выполнен с помощью программы FastQC v0.11.5. После предварительной обработки проведен количественный таксономический анализ путем определения того, какой известной бактерии принадлежит каждое прочтение 16S рРНК или его региона. Филогенетический состав бактериальных сообществ на разных таксономических уровнях определяли в ходе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S рРНК с эталонными последовательностями рРНК из Genome Taxonomy Database. Конечный результат исследования представляли в виде доли в составе МБК каждого исследованного образца. Для оценки α-разнообразия МБК рассчитывали индекс Шеннона (ИШ).

Для исключения органической патологии и постановки диагноза всем пациентам выполнены клинический анализ крови, биохимический анализ крови (включавший показатели общего белка, билирубина общего и прямого, аспартат-аминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия.

Результаты лабораторных исследований не выходили за референсные значения. По данным инструментальных методов обследования органическая патология не обнаружена.

Выраженность симптомов оценена с помощью GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), где 1 – отсутствие неприятных симптомов, 7 – очень неприятные симптомы. Характер стула описан при помощи Бристольской шкалы.

Исследование проводили согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России №200н от 01.04.2016, и оно согласовано в локальном этическом комитете при ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №05-22 от 03.03.2022.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета статистических программ MedCalc версии 18.11. Результаты представляли в виде медианы (Me), минимального (min) и максимального (max) значения показателей, статистическую значимость разницы значений в данном случае оценивали по критерию Манна–

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СРК-Д и СРК-З

Table 1. Clinical characteristics of patients with irritable bowel syndrome (IBS) with predominance of diarrhea and IBS with a predominance of constipation

Показатель	СРК-Д	СРК-З
Средний возраст, лет Me (min–max)	38 (26–48)	36 (22–48)
Пол мужской/женский, абс. (%)	3/7 (30/70)	0/7 (0/100)
Длительность заболевания, мес Me (min–max)	11 (6–15)	12 (6–36)
<i>Характер стула по Бристольской шкале, абс. (%)</i>		
1-й тип	–	2 (28,57)
2-й тип	–	5 (71,43)
5-й тип	3 (30)	–
6-й тип	5 (50)	–
7-й тип	2 (50)	–
<i>Клинические проявления, абс. (%)</i>		
Боль в животе	10 (100)	7 (100)
Частота стула:		
1–2 раза в неделю	–	3 (42,86)
реже 1 раза в неделю	–	4 (54,14)
от 3 до 5 раз в сутки	6 (60)	–
более 5 раз в сутки	4 (40)	–
Вздутие живота	5 (50)	6 (85,71)

Уитни для независимых групп и критерию Уилкоксона для значений до и после лечения.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 38 (26–48) лет для группы больных с СРК-Д и 36 (22–28) лет – для группы больных с СРК-З. Среди пациентов с СРК-Д 70% (7 человек) составили женщины, а 22% (3 человека) – мужчины.

Длительность заболевания в среднем была равна 11 (6–15) у СРК-Д и 12 (6–36) мес у СРК-З. В группе СРК-Д 1/2 (5 человек) указали на 6-й тип стула согласно Бристольской шкале, 3 опрошенных – 5-й тип и 2 – 7-й тип. При анализе стула у пациентов 2 человека отметили 1-й тип, а 5 человек – 2-й тип. У всех пациентов доминирующей жалобой была боль в животе, что является одним из критериев постановки диагноза, а также у 5 человек с СРК-Д (50%) и 6 человек с СРК-З (85,71%) отмечалось вздутие живота; 6 (60%) человек предъявляли жалобы на жидкий стул от 3 до 5 раз в сутки и 4 человека (40%) отмечали жидкий стул более 5 раз в день. Среди больных с СРК-З 3 человека (42,86%) предъявляли жалобы на стул 1–2 раза в неделю и 4 человека (54,14%) отмечали дефекацию реже 1 раза в неделю. Результаты клинической характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

По результатам метагеномного секвенирования 16S рРНК (**табл. 2**) уровень *Proteobacteria* был приблизи-

Таблица 2. Основные представители МБК у больных с СРК и ее изменения после применения пробиотика
Table 2. The main representatives of the intestinal microbiota in patients with IBS and its changes after the use of probiotics

Микробиота	СРК-Д						СРК-З					
	до приема пробиотика			после приема пробиотика			до приема пробиотика			после приема пробиотика		
	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me
	<i>Типы</i>											
<i>Proteobacteria</i>	10	1,99–72,1	52,5	10	1,19–78,4	14,7 ²	7	14,5–76,3	53,8	7	0,658–83,7	20,2 ²
<i>Firmicutes</i>	10	21,4–75,4	37,8	10	14,3–84,9	60,4 ²	7	11,6–68,8	37,2	7	14,0–94,4	69,1 ²
<i>Bacteroidota</i>	10	1,45–35,8	13,9	10	1,55–36,2	11,8	7	1,42–22	8,31	7	1,16–28,1	7,02
<i>Negativicutes</i>	10	0,568–11,6	1,89	10	0,23–6,45	3,58	7	0,182–5,93	3,39	7	0,118–2,53 ²	0,952
<i>Actinobacteriota</i>	10	0,334–12,4	1,44	10	0,389–22,2	1,16	7	0,299–10,4	1,52	7	0,453–6,66	0,829
<i>Desulfobacterota</i>	10	0,049–0,811	0,179	10	0,023–0,848	0,297	7	0,023–0,492	0,103	7	0,016–0,403	0,05
<i>Fusobacteriota</i>	3	0,053–0,311	0,128	5	0,014–0,174	0,024	5	0,058–0,367	0,069	6	0,024–0,437	0,047
<i>Campylobacterota</i>	7	0,011–0,181	0,074	5	0,007–0,062	0,024 ¹	–	–	–	3	0,043–0,073	0,055
<i>Deferribacterota</i>	3	0,015–0,033	0,032	4	0,007–0,02	0,0115	–	–	–	–	–	–
<i>Patescibacteria</i>	7	0,008–0,041	0,024	5	0,007–0,027	0,007 ¹	5	0,009–0,023	0,016	3	0,022–0,048	0,032
<i>Acidobacteriota</i>	3	0,007–0,039	0,009	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Мухоскочота</i>	3	0,007–0,077	0,008	3	0,007–0,021	0,008	–	–	–	–	–	–
<i>Chloroflexi</i>	–	–	–	3	0,008–0,219	0,014	–	–	–	3	0,007–0,137	0,024
	<i>Классы</i>											
<i>Gamma proteobacteria</i>	10	1,97–72,1	52,4	10	1,19–78,3	14,5 ²	7	14,3–76,3	53,8	7	0,644–83,7	20,1 ²
<i>Clostridia</i>	10	0,007–71,1	21,9	10	9,57–76	56,3 ¹	7	8,48–62,9	35,6	7	10,9–83,9	64,6 ²
<i>Bacteroidia</i>	10	1,45–35,8	13,9	10	1,55–36,2	11,8	7	1,42–22,8	8,31	7	1,16–28,1	7,02
<i>Bacilli</i>	10	0,334–4,4	1,94	10	0,728–4,7	1,61	7	1,01–5,11	2,94	7	2,18–10,1	2,9
<i>Actinobacteria</i>	10	0,154–11,7	1,06	10	0,183–22,1	0,883	7	0,19–5,04	0,367	7	0,113–5,61	0,286
<i>Verrucomicrobiae</i>	10	0,008–3,32	0,195	10	0,016–2,66	0,297	7	0,01–0,443	0,162	6	0,01–0,292	0,046
<i>Desulfovibrionia</i>	10	0,049–0,811	0,179	10	0,023–0,848	0,297	7	0,023–0,492	0,103	7	0,016–0,403	0,05
<i>Fusobacteriia</i>	3	0,053–0,311	0,128	5	0,014–0,174	0,024	5	0,058–0,069	0,069	6	0,024–0,437	0,047
<i>Alphaproteobacteria</i>	7	0,022–0,131	0,038	7	0,008–0,413	0,027	6	0,024–0,437	0,047	4	0,014–0,169	0,061
<i>Coriobacteriia</i>	9	0,061–2,32	0,3	10	0,074–4,82	0,289	7	0,109–10,1	0,579	7	0,029–1,05	0,6

Таблица 2. Основные представители МБК у больных с СРК и ее изменения после применения пробиотика (Окончание)
Table 2. The main representatives of the intestinal microbiota in patients with IBS and its changes after the use of probiotics (End)

Микробиота	СРК-Д						СРК-З					
	до приема пробиотика			после приема пробиотика			до приема пробиотика			после приема пробиотика		
	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me	абс.	min-max	Me
<i>Deferribacteres</i>	3	0,015–0,033	0,032	4	0,007–0,02	0,0115	–	–	–	–	–	–
<i>Saccharimonadia</i>	7	0,008–0,041	0,024	5	0,007–0,027	0,007	5	0,009–0,023	0,016	3	0,022–0,048	0,032
<i>Vicinamibacteria</i>	3	0,007–0,031	0,009	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>KD4_96</i>	–	–	–	3	0,008–0,116	0,014	–	–	–	3	0,007–0,113	0,024
<i>Lentisphaeria</i>	–	–	–	3	0,023–0,053	0,048	–	–	–	–	–	–
<i>Отряды</i>												
<i>Enterobacterales</i>	10	1,86–71,9	52,0	8	5,77–78,2	14,1 ¹	7	14,1–76,1	53,6	4	1,12–45,8	21,4
<i>Lachnospirales</i>	8	7,18–23,8	15,6	8	2,85–32,6	20,7	7	2,83–30	14,6	5	9,23–53,1	28,2
<i>Bacteroidales</i>	10	1,45–35,8	13,9	9	1,55–36,2	12,2	7	1,42–22,8	8,29	5	3,31–28	7,02
<i>Oscillospirales</i>	10	3,91–44,3	12,8	9	4,88–44,6	31,1	7	2,84–27,9	9,5	5	10,4–47	29,1
<i>Lactobacillales</i>	5	2,36–24,9	3,92	–	–	–	–	–	–	5	1,05–8,77	1,51
<i>Veillonellales</i>	4	1,82–11,2	3,72	7	1,09–5,22	2,55	5	1,28–5,87	2,11	–	–	–
<i>Selenomonadales</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Bifidobacteriales</i>	5	1,38–11,5	3,2	4	1–4,52	2,78	–	–	–	–	–	–
<i>Acidaminococcales</i>	3	1,61–5,96	1,61	3	1,22–1,63	1,23	–	–	–	–	–	–
<i>Erysipelotrichales</i>	3	1,24–2,38	1,38	3	1,26–4,36	3,49	–	–	–	–	–	–
<i>Verrucomicrobiota</i>	10	0,008–3,32	0,195	10	0,016–2,66	0,321	–	–	–	–	–	–
<i>Christensenellales</i>	–	–	–	6	1,21–9,96	2,31	3	2,9–8,17	5,91	–	–	–
<i>Verrucomicrobiales</i>	–	–	–	3	1,7–2,66	1,71	–	–	–	–	–	–
<i>Monoglobales</i>	–	–	–	3	1,09–1,58	1,31	–	–	–	3	1,52–2,96	1,72

¹ Достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$.

² Достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,1$.

тельно равен у пациентов с СРК-Д и СРК-З. Практически не наблюдалось различий в количестве бактерий типа *Firmicutes*. Выше, однако статистически не значимо, отмечалось количество *Bacteroidota* – 13,9% у СРК-Д против 8,31% у СРК-З. Стоит отметить меньшее микробное разнообразие у пациентов с СРК-З. Ни у одного из больных не обнаружено бактерий типа *Campylobacterota*, *Deferribacterota*, *Acidobacteriota*, *Muxococcota*, хотя они присутствовали у больных с СРК-Д. ИШ у больных с СРК-Д колебался от 2,21 до 3,35, медиана значений составила 2,74, в то время как у больных с СРК-Д ИШ колебался от 1,02 до 2,1, медиана

значений 1,55 была статистически значима ниже ($p=0,01$ по критерию Манна–Уитни).

Далее оценено микробное разнообразие среди классов. У всех больных встречались: *GammaProteobacteria*, *Clostridia*, *Bacteroidia*, *Bacilli*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobiae* и *Desulfovibrionia*. Приблизительно одинаковый уровень *GammaProteobacteria* (52,4% – СРК-Д и 53,8% – СРК-З), *Bacilli* (1,94% – СРК-Д и 2,94% – СРК-З), *Verrucomicrobiae* (0,195% – СРК-Д и 0,162% – СРК-З) и *Desulfovibrionia* (0,179% – СРК-Д и 0,103% – СРК-З) отмечен среди обеих групп. *Clostridia* преобладали среди СРК-З – 35,6% против

Таблица 3. Динамика симптомов согласно опроснику GSRS на фоне приема пробиотика

Table 3. Dynamics of symptoms according to the GSRS questionnaire while taking a probiotic

Симптомы Me (min–max)	СРК-Д		СРК-3	
	до приема пробиотика	после приема пробиотика	до приема пробиотика	после приема пробиотика
Абдоминальная боль	12,44 (7–18)	4,36 (3–8)*	15,76 (9–19)	7,04 (3–9)*
Диарейный синдром	15,57 (10–21)	5,04 (3–8)*	–	–
Синдром запора	–	–	16,44 (10–21)	6,76 (3–9)*

*Достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$.

21,9% соответственно. Количество *Bacteroidia* преобладало у СРК-Д – 13,9% (8,31% – у СРК-3). *Campylobacteria* (0,074%), *Deferribacteres* (0,032%), *Vicinamibacteria* (0,009%) обнаружены у СРК-Д и отсутствовали у СРК-3.

У всех пациентов в обеих группах присутствовали бактерии отрядов *Enterobacterales*, *Bacteroidales*, *Oscillospirales*, *Verrucomicrobiales*. Преобладающим отрядом оказался *Enterobacterales* – 52,0% у СРК-Д и 53,6% – у СРК-3. *Lactobacillales* (3,92%), *Bifidobacteriales* (3,2%), *Acidaminococcales* (1,6%) присутствовали только у пациентов с СРК-Д, а *Christensenellales* (5,91%), напротив, только у пациентов с СРК-3.

После применения пробиотика у больных с СРК-Д мы отметили снижение уровня *Proteobacteria* с 52,5 до 14,7% и повышение уровня *Firmicutes* с 37,8 до 60,4% ($p \leq 0,1$). При этом уровень *Campylobacterota* снизился с 0,074 до 0,024% и *Patescibacteria* с 0,024 до 0,007% ($p \leq 0,05$). Отмечалась динамика в снижении уровня *Bacteroidota* и повышении *Negativicutes*, однако эти результаты были статистически не значимы. После приема курса пробиотиков не обнаружено *Acidobacteriota*, выделенных до приема у 3 больных, и также у 3 больных появились бактерии типа *Chloroflexi*.

При оценке микробного разнообразия на уровне классов статистически значимым оказалось снижение *GammaProteobacteria* с 52,4 до 14,5% ($p \leq 0,1$) и увеличение уровня *Clostridia* с 21,9 до 56,3% ($p \leq 0,05$). Кроме того, можно выделить снижение *Bacteroidia* 13,9% до 11,8%. После приема пробиотика микробное разнообразие увеличилось за счет *KD4_96*, *Lentisphaeria*, а также перестали определяться *Vicinamibacteria*.

Среди отрядов статистически значимым ($p \leq 0,05$) было снижение *Enterobacterales* с 52,0 до 14,1%. Обращает на себя внимание увеличение *Lachnospirales* с 15,6 до 20,7% и *Oscillospirales* – с 12,8 до 31,1%, что, однако, являлось статистически не значимым. После окончания курса у 6 из 10 больных определялись *Christensenellales*, а у 3 из 10 пациентов – *Verrucomicrobiales* и *Monoglobales* и не определялись *Lactobacillales*, присутствующие ранее у 5 больных. ИШ у больных с СРК-Д увеличился до 3,01, но данные изменения были статистически не значимы ($p = 0,08$ по критерию Уилкоксона).

У больных с СРК-3 отмечено статистически значимое снижение количества *Proteobacteria* с 53,8 до 20,2% ($p \leq 0,1$) и увеличение *Firmicutes* с 37,2 до 69% ($p \leq 0,1$). Статистически не значимо, однако обращает на себя внимание, снижение *Negativicutes* с 3,39 до 0,952%, *Actinobacteriota* с 1,52 до 0,829% и появление после приема пробиотика *Campylobacterota* и *Chloroflexi*.

Среди классов бактерий следует выделить уменьшение уровня *GammaProteobacteria* с 53,8 до 20,1% и увеличение

Clostridia с 35,6 до 64,6% ($p \leq 0,1$). Микробное разнообразие увеличилось за счет *Campylobacteria* и *KD4_96*.

Статистически значимых изменений на уровне отрядов не обнаружено, однако отмечено снижение *Enterobacterales* и увеличение *Lachnospirales*, *Oscillospirales*. Не обнаружены выявляемые до приема пробиотика *Christensenellales* и *Veillonellales-Selenomonadales*. На фоне приема препарата у 5 из 7 больных отмечено появление *Lactobacillales* и у 3 – *Monoglobales*. ИШ у больных с СРК-3 статистически значимо увеличился с 1,55 до 2,68 ($p = 0,03$ по критерию Уилкоксона).

Таким образом, можно отметить, что и у СРК-Д, и у СРК-3 после приема пробиотиков отмечено статистически значимое снижение уровня *Proteobacteria* и увеличение *Firmicutes*. У пациентов с СРК-3, в отличие от больных с СРК-Д, отмечено уменьшение *Negativicutes*. В обеих группах на фоне лечения определяется увеличение микробного разнообразия.

С целью оценки клинической эффективности проводимой терапии пациенты заполнили опросник GSRS до и после приема «Мультидофилус плюс». Полученные результаты отражены в табл. 3, где представлена сумма баллов по следующим шкалам: абдоминальной боли (вопросы 1, 4, 5-й), диарейного синдрома (вопросы 11, 12, 14-й), синдрома запора (вопросы 10, 13, 15-й).

Отмечена статистически значимая положительная динамика симптомов заболевания. Так, жалобы, относящиеся к абдоминальной боли и диарейному синдрому у больных с СРК-Д, снизились в 3 раза, а жалобы, которые относились к синдрому запора и абдоминальной боли у больных с СРК-3, – в 2 раза.

В ходе проведенного исследования мы не обнаружили нежелательных реакций, связанных с приемом данной БАД.

Обсуждение

В ходе нашего исследования отмечено влияние применения пробиотика на состав МБК. Согласно данным секвенирования 16S рРНК образцов кала мы выявили статистически значимое уменьшение бактерий типов *Proteobacteria* и увеличение *Firmicutes* у пациентов обеих групп. В отличие от СРК-Д у больных с СРК-3 мы обнаружили уменьшение *Negativicutes*. Определялось также увеличение микробного разнообразия среди обеих групп.

Установлено снижение симптомов заболевания (абдоминальной боли, диарейного синдрома, синдрома запора) после приема 28-дневного курса пробиотика.

Схожие данные можно обнаружить в публикациях других авторов. Так, Y. Wen и соавт. в метаанализе, включавшем 1469 пациентов с СРК-3, пришли к выводу о значительном

увеличении частоты стула и улучшении консистенции при приеме пробиотиков в сравнении с плацебо. Серьезных побочных эффектов не обнаружено [12]. В более раннем метаанализе с участием 5545 пациентов также сообщается о влиянии отдельных комбинаций пробиотиков на боли в животе и общие симптомы СРК [13].

В исследовании, опубликованном в 2021 г., пациенты с СРК-Д рандомизированы на группы, получавшие мультиштаммовый пробиотик или плацебо. В результате в группе, получавшей пробиотик, отмечено улучшение общего состояния (общий балл по системе оценки тяжести СРК) и конкретных симптомов, таких как уменьшение частоты дефекации, улучшение консистенции стула, снижение выраженности боли и метеоризма, а также уменьшение позывов к дефекации и ощущения неполного опорожнения [14].

В 2023 г. опубликован метаанализ, в котором оценивались эффективность и безопасность назначения пробиотиков пациентам с СРК (970 человек), установленным на основании Римских критериев IV. Достоверно отмечено положительное влияние на вздутие живота и боль, однако другие факторы оценить не удалось из-за сильной гетерогенности исследований [15].

Во всех исследованиях подчеркивается безопасность применения пробиотиков, что также продемонстрировано нашими результатами.

В настоящем исследовании применяли пробиотик, включавший *Lactobacillus acidophilus* 1,25×10⁹ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* – 1,25×10⁹ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* – 1,25×10⁹ КОЕ. По данным крупных метаанализов, применение мультиштаммовых пробиотиков более эффективно при сравнении с моноштаммовыми [15, 16].

Стоит отметить также применение больными в нашем исследовании пробиотика со специальной двойной оболочкой. Превосходство по эффективности, в том числе и среди пациентов с СРК, по сравнению с пробиотиками без двойной оболочки подтверждено в нескольких исследованиях [17, 18].

Заключение

Полученные результаты говорят о положительном влиянии применения пробиотика Multi-billion Dophilus®

по 1 капсуле в сутки в течение 28 дней на МБК, а также уменьшении симптомов заболеваний у пациентов с СРК-Д и СРК-З.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №05-22 от 03.03.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (protocol 05-22 of 03.03.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ИШ – индекс α-разнообразия Шеннона
МБК – микробиота кишечника
СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI:10.1053/J.GASTRO.2016.02.031
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21.e4. DOI:10.1016/J.CGH.2012.02.029
- Маев И.В., Охлобыстина О.З., Халиф И.Л., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):38-51 [Maev IV, Okhlobystina OZ, Khalif IL, Andreev DN. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):38-51 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202043
- Ng SC, Lam EFC, Lam TTY, et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(10):1624-31. DOI:10.1111/JGH.12306
- Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997-1006. DOI:10.1136/GUTJNL-2011-301501
- Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):521-30, e248. DOI:10.1111/J.1365-2982.2012.01891.X
- Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):392-7. DOI:10.1007/S10620-009-0934-X

8. Mei L, Zhou J, Su Y, et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Nat Commun.* 2024;15(1):2784. DOI:10.1186/S12876-021-01693-W
9. Sundin J, Aziz I, Nordlander S, et al. Evidence of altered mucosa-associated and fecal microbiota composition in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):593. DOI:10.1038/s41598-020-57468-y
10. 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
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74-95. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
12. Wen Y, Li J, Long Q, et al. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2020;79:111-9. DOI:10.1016/J.IJSU.2020.04.063
13. Ford AC, Harris LA, Lacy 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
14. Skrzydło-Radomańska B, Prozorow-Król B, Cichoż-Lach H, et al. The effectiveness and safety of multi-strain probiotic preparation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled study. *Nutrients.* 2021;13(3):756. DOI:10.3390/nu13030756
15. Konstantis G, Efstathiou S, Pourzitaki C, et al. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clin Nutr.* 2023;42(5):800-9. DOI:10.1016/J.CLNU.2023.03.019
16. Niu HL, Xiao JY. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2020;75:116-27. DOI:10.1016/J.IJSU.2020.01.142
17. Han K, Wang J, Seo JG, Kim H. Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *J Gastroenterol.* 2017;52(4):432-43. DOI:10.1007/S00535-016-1224-Y
18. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: A randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res.* 2015;38(7):1345-50. DOI:10.1007/S12272-014-0522-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU